

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

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

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Садыкова Динара Ильгизаровна
доктор медицинских наук, профессор
Леонтьева Ирина Викторовна

Казань – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Современные представления об атеросклерозе у взрослых и детей.....	16
1.2 Роль липидных и воспалительных маркеров в генезе атеросклероза (холестерин липопротеинов низкой плотности, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, липопротеин (а), высокочувствительный С-реактивный белок).....	20
1.3 Семейная гиперхолестеринемия: эпидемиология, клиника, диагностика.....	29
1.4 Ранняя диагностика сосудистых нарушений по данным неинвазивных методов исследования.....	35
1.4.1 Оценка функции эндотелия.....	35
1.4.2 Значение толщины комплекса интима-медиа как маркера ремоделирования и атеросклеротического изменения сосудов.....	38
1.4.3 Оценка параметров артериальной жесткости.....	40
1.5 Липидснижающая терапия при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей.....	43
1.6 Заключение.....	50
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1 Дизайн исследования.....	53
2.2 Методы исследования.....	55
2.2.1 Биохимические методы исследования (количественное определение в сыворотке крови эндотелина-1, оксида азота, аполипопротеина А1, аполипопротеина В, липопротеина (а), высокочувствительного С-реактивного белка).....	56
2.2.2 Инструментальные методы исследования (электрокардиография, эхокардиография, оценка суточного мониторирования артериального давления и параметров артериальной ригидности у детей, измерение поток-	

зависимой вазодилатации плечевой артерии, оценка толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии).....	58
2.3 Статистические методы анализа.....	64
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ.....	66
3.1 Клиническая характеристика обследуемых детей.....	66
3.2 Анализ состояния сердечно-сосудистой системы по данным электрокардиографии, эхокардиографии, суточного мониторирования артериального давления.....	74
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА УРОВНЯ ЛИПИДНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ.....	81
4.1 Содержание аполипопротеина А1, аполипопротеина В, соотношение АпоВ/АпоА1 у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.....	81
4.2 Уровень липопротеина (а) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией	86
4.3 Анализ концентрации высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.....	90
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	95
5.1 Уровень эндотелина-1 и оксида азота при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей.....	93
5.2 Оценка потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.....	100

ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ПРОСПЕКТИВНОЕ 3-ХЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ.....	103
6.1 Оценка артериальной ригидности.....	103
6.2 Изучение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии	114
6.3 Проспективное 3-х летнее исследование структурно-функционального состояния сосудов у детей с семейной гиперхолестеринемией.....	122
6.4 Прогнозирование риска утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии в детском возрасте.....	141
6.5 Оценка эффективности терапии аторвастатином на показатели липидного спектра и структурно-функциональное состояние сосудов у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте.....	143
ГЛАВА 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	151
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	155
ВЫВОДЫ.....	185
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	188
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	190
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	191
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	194
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	225

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами смерти и инвалидизации населения по всему миру. В Российской Федерации их вклад в общую смертность населения по состоянию на 2022 год составляет около 49% [24]. Показатель смертности вследствие нарушений функций сердечно-сосудистой системы неуклонно растет даже на фоне масштабных профилактических мероприятий. Среди причин летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний лидирующие позиции в нашей стране занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и церебро-вазкулярная болезнь [24], которые зачастую являются исходами атеросклероза. Гиперхолестеринемия является ведущей причиной развития и прогрессирования атеросклероза [117]. Ее распространенность в РФ среди взрослого населения по данным многоцентрового популяционного исследования ЭССЕ-РФ достигает 58% [3]. Распространенность гиперхолестеринемии среди детского населения в нашей стране неизвестна. Существуют единичные исследования, по данным которых частота выявления гиперхолестеринемии в педиатрической популяции в среднем по 17 регионам составила 3,5% [22].

Известно, что уровень липидов определяется генетическими и средовыми факторами [4, 127]. Самым распространенным генетически обусловленным нарушением липидного обмена является семейная гиперхолестеринемия (СГХС). СГХС – это моногенное аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся повышенными концентрациями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови, ранним развитием атеросклеротического поражения магистральных сосудов и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [246]. Несмотря на огромный интерес к СГХС во всем мире, в РФ стоит остро проблема диагностики заболевания, составляющая, по последним данным, менее 1% [20]. Ранняя (в детском возрасте) диагностика семейной гиперхолестеринемии важна для своевременного начала липидснижающей

терапии с целью снижения темпов прогрессирования атеросклероза. Исследования последних 40 лет показали, что атеросклеротический процесс может начинаться в детстве и прогрессировать на протяжении всей жизни, что было продемонстрировано в крупных исследованиях, основанных на данных морфологического анализа молодых лиц, погибших от несчастных случаев [70, 90]. Диагностика атеросклероза среди взрослого населения имеет четкие критерии, отработанные алгоритмы лабораторного и инструментального обследования. Однако, в работе педиатра атеросклероз сохраняет статус малоизвестного, отсутствуют согласованные рекомендации по оценке ранних атеросклеротических изменений при помощи неинвазивных инструментальных методов, недостаточно сведений о процессах сосудистого ремоделирования атеросклеротического генеза в педиатрии. Не ясно с какого возраста формируются изменения сосудистой стенки, диагностируемые с помощью функциональных и ультразвуковых подходов.

В развитии атеросклероза принимает участие масса факторов, среди которых значимая роль уделяется нарушениям липидного обмена. Однако, недостаточно известно каким образом меняется концентрация атерогенных липопротеинов при СГХС в детском возрасте. Существуют единичные исследования, посвященные изучению аполипопротеинов А, В, липопротеина (а) у детей с семейной гиперхолестеринемией, а полученные результаты не конкретизированы в зависимости от возраста [51, 84, 169]. В настоящее время существует гипотеза о вкладе неспецифического воспаления в развитие атеросклероза [166, 167]. В связи с этим актуальным является возможность определения субклинического воспаления у детей с СГХС.

Крайне актуальным является разработка программ профилактики раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и определения путей коррекции липидного обмена при СГХС. Согласно современным данным, гиполипидемическая терапия при СГХС должна начинаться с 8-10 лет [11]. Однако недостаточно сведений о влиянии лечения на процессы сосудистого ремоделирования в педиатрической популяции.

Несмотря на достижения в изучении семейной гиперхолестеринемии, за последние десятилетия подавляющее большинство исследований посвящено взрослым пациентам. При СГХС в детском возрасте остается много нерешенных задач, касающихся необходимости разработки системы диагностики доклинического атеросклероза, первичной профилактики осложнений, изучения факторов риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний, выявления клинико-функциональных и патогенетических особенностей при СГХС, их взаимосвязи и прогностической значимости. На сегодняшний день существует потребность внедрения комплексного подхода к оценке признаков атеросклероза в детском возрасте с анализом липидных, воспалительных маркеров атеросклероза и инструментальных методов, регистрирующих функциональное и морфологические изменения сосудистой стенки в разрезе возрастных особенностей у пациентов с СГХС. Недостаточность проспективных исследований СГХС в детском возрасте, 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 с использованием неинвазивных методов визуализации.

Степень разработанности темы

Подавляющее большинство исследований, касающихся диагностики сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии, посвящено взрослым пациентам [4, 33, 77, 116].

В литературе представлены немногочисленные работы по исследованию семейной гиперхолестеринемии среди педиатрической популяции. Преимущественно они направлены на анализ эффективности различных видов скрининга заболевания [5, 95, 96, 163, 179, 249]. Единичные работы посвящены изучению аполипопротеинов [51], высокочувствительного С-реактивного белка [165, 215, 253], сосудистого ремоделирования, в том числе функции эндотелия [55, 164, 195, 196], артериальной ригидности [85, 211], толщины комплекса интима-медиа [38, 110, 115, 160] в данной когорте пациентов. Однако дизайн исследований не предусматривал градацию участников на возрастные подгруппы. В то время как

у врачей и исследователей существует ряд ключевых нерешенных вопросов, связанных с наблюдением за детьми с СГХС: в каком возрасте появляются сердечно-сосудистые изменения, в том числе атеросклеротического характера, когда и какие инструментальные подходы следует применять для их диагностики, какие группы риска можно выделить среди детей с СГХС и каким образом проводить мониторинг.

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.

Недостаточность проспективных исследований СГХС в детском возрасте [34, 73, 108, 117], 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.

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 показателей толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и средней скорости распространения пульсовой волны в аорте по данным 3-х летнего проспективного наблюдения у детей 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 у детей.

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.

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 А1 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 комплексной 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 общей сонной артерии 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 диагностическая 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 липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А1, повышение уровня 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.

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.

Положения, выносимые на защиту

1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в детском возрасте сопровождается значимым снижением в сыворотке крови уровня аполипопротеина А1, увеличением концентрации аполипопротеина В, соотношения аполипопротеин В/аполипопротеин А1 и 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.

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 терапии, 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 уровня, 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об атеросклерозе у взрослых и детей

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. В Российской Федерации их вклад в общую смертность населения на 2022 год составляет около 49% [24]. В России благодаря качеству медицины смертность от ССЗ в последнее десятилетие значительно сократилась. Так, если в 2016 году число смертей, вызванных болезнями системы кровообращения, составило 616,4 случая на 100 тыс. человек, то по состоянию за 2019 год этот показатель снизился до 573,7 на 100 тыс. населения. Во многом это связано с внедрением комплекса мер по повышению качества и доступности оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца, включающих лечение хронической сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, вторичную профилактику инфаркта миокарда, включая реваскуляризацию. Тем не менее, проблема остается острой. Если обратиться к статистике смертности от ССЗ за рубежом, то цифры различаются. В некоторых странах Евросоюза (ЕС), таких как Франция и Испания, а также за пределами ЕС, например, в Израиле, показатели стандартизированных по возрасту показателей смертности от ССЗ составляют 275,2, 292,4 и 255,0 на 100 тыс. населения соответственно [118]. В РФ аналогичный показатель выше и находится на уровне 373,6 на 100 тыс. населения [24], что свидетельствует о значительном разрыве по сравнению со странами ЕС.

Обращает на себя внимание высокая доля смертности от ССЗ в трудоспособном возрасте. Так в России преждевременная смертность от этой группы заболеваний среди мужчин младше 65 лет более чем в девять раз выше, чем в Швейцарии (237 против 26 на 100 тыс. населения соответственно) [24]. Среди женщин преждевременная смертность в РФ показывает те же закономерности, что и у мужчин [24]. Высокий уровень смертности населения трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения существенно снижает показатели

ожидаемой продолжительности жизни населения в РФ, которая по состоянию на 2020 год составила 71 год.

Среди причин летальных исходов от ССЗ лидирующие позиции в нашей стране занимают ишемическая болезнь сердца (308,7 случаев на 100 тыс. населения) и церебро-vasкулярная болезнь (179,5 случая на 100 тыс. населения), которые зачастую являются исходами атеросклероза [24]. Развитие атеросклероза - это сложный процесс, в котором липиды и медиаторы воспаления вызывают изменения в стенке сосуда, приводящие к образованию бляшек. Бляшка подвержена риску разрыва и тромбообразования, что приводит к сердечно-сосудистой катастрофе [124].

На сегодняшний день атеросклероз все еще воспринимается как «взрослое» заболевание. Хотя, есть убедительные данные, что процесс атеросклеротического поражения сосудов может начинаться уже в детском возрасте. В исследовании Bogalusa Heart Study [70] изучен аутопсийный материал 204 человек в возрасте 2-39 лет с целью определения состояния аорты и коронарных артерий. Показано, что атеросклеротические изменения в коронарных артериях были зарегистрированы в 8% случаев у лиц в возрасте 2-15 лет, увеличиваясь до 69% в возрасте 26-39 лет. В другом крупном исследовании, проведенном в Японии [90], был также исследован материал, взятый при аутопсии у 2876 человек в возрасте 15-34 лет. Признаки атеросклероза на момент смерти присутствовали в брюшной аорте примерно у 20% исследованных в возрасте 15-19 лет и примерно у 40% в возрасте 30-34 лет, а также в правой коронарной артерии у 10% и 30% лиц в возрасте 15-19 лет и 30-34 лет соответственно.

Представленные выше исследования свидетельствуют о наличии признаков атеросклероза уже среди педиатрической популяции. В связи с этим важно понимание патогенеза и причин, влияющих на формирование раннего атеросклеротического процесса.

Атеросклероз - хроническое воспалительное заболевание артерий. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные его изучению, сложный патогенез заболевания до сих пор полностью не ясен. Стенка артериальных сосудов состоит

из трех слоев: самого внутреннего слоя (интима), среднего слоя (медиа) и самого внешнего слоя (адвентиция). Все они инкапсулированы в периваскулярную жировую ткань [140, 191, 234]. Распределение слоев зависит от того, является ли сосуд эластической артерией, мышечной артерией или артериолой.

Ключевую роль в механизмах регуляции сосудов играет интима, состоящая из выстилающего слоя продольно ориентированных эндотелиальных клеток, которые секретируют многочисленные биоактивные вещества [220] и способствуют модуляции сосудистого тонуса, предотвращению адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, тем самым выступая в качестве селективного диффузионного барьера между кровью и нижележащими слоями стенки [44, 220]. Интима отделена от крови эластичной мембраной, состоящей из фенестрированного слоя эластичных волокон. С возрастом или заболеванием интимы внутренняя эластическая мембрана может фрагментироваться, истончаться или локально утрачиваться [44]. Медиа состоит из концентрически расположенных фенестрированных пластинок эластина и вкрапленных гладкомышечных клеток, продуцирующих эластин, эластичные и коллагеновые волокна, а также межклеточное вещество, содержащее сульфатированные глюкозаминогликаны. Адвентиция представляет собой внешний слой сосуда и состоит из эластических и коллагеновых волокон. Кровеносные сосуды малого диаметра (*vasa vasorum*) и лимфатические сосуды снабжают адвентицию и внешнюю треть меди. Интима и две внутренние трети меди питаются за счет диффузии веществ из крови, текущей в просвет артерии. Атеросклероз – это заболевание сосудов, состоящее как из дегенеративных, так и регенеративных процессов, которые первоначально поражают интиму, а на более поздней стадии – слой медиа в области бифуркации основных артерий [167].

На сегодняшний день существует множество теорий развития атеросклероза. Одной из основных является липидная теория, история которой началась в 20 веке, когда внимание ученых привлекла патофизиология атеросклероза [129, 180]. И. И. Мечников предложил гипотезу влияния высокого содержания белка в питании мышей на формирование атеросклеротических процессов и старения. Позднее Ф.

Лемуан [162], Н. Н. Аничков и С. С. Халатов (1913 г.) [45], N. W. Wesselkin (1913) [256] продемонстрировали ведущую роль холестерина, поступающего с едой, в развитии атеросклероза у кроликов.

Дальнейшее открытие липопротеинов и появление различных методов фракционирования, электрофореза, центрифугирования позволили разделить основные классы липопротеинов, а также выявить корреляцию между некоторыми классами липопротеинов и атеросклерозом коронарных артерий [183, 203]. Многочисленные исследования, проведенные среди взрослого населения, продемонстрировали роль ХС ЛПНП в качестве основного фактора риска развития атеросклероза, лежащего в основе сердечно-сосудистых катастроф. «Классический» взгляд на патогенез этого процесса в рамках липидной теории заключается в том, что ХС ЛПНП является основным компонентом атероматозной бляшки.

Неразрывно с липидной, связана окислительная теория атеросклероза, которая сосредоточена на ведущей роли окисленного ХС ЛПНП в патогенезе формирования атеросклеротической бляшки. В зонах риска атеросклероза турбулентный поток крови «активирует» эндотелий, который становится более проницаемым. Это увеличивает приток ХС ЛПНП в субэндотелиальную область и индуцирует его окисление. Окисленный ХС ЛПНП вызывает дополнительную активацию эндотелия и воспалительные процессы: экспрессия белков способствует адгезии, активации и миграции моноцитов. Исследования на культуре клеток предполагают, что окисленный ХС ЛПНП может участвовать в ремоделировании сосудистой стенки и атеротромботическом процессе. Эти данные позволяют выделить потенциальную патофизиологическую роль окислительного стресса и окисленного ХС ЛПНП в поддержку окислительной теории атеросклероза.

В последние годы интерес ученых привлекает воспалительная теория атеросклероза. Согласно которой, окисленные липиды (в низкой концентрации) способны поддерживать хронический воспалительный ответ за счет активации как клеток эндотелия, так и иммунной системы [166]. Кроме того, активированные лимфоциты также стимулируются и принимают участие в локальном и системном

воспалительном ответе слабой степени. Было показано, что взаимодействие между окисленным ХС ЛПНП и С-реактивным белком обладает проатерогенным эффектом и может вызывать аутоиммунный ответ, ускоряющий развитие атеросклероза [131].

1.2 Роль липидных и воспалительных маркеров в генезе атеросклероза в детском возрасте

Роль ХС ЛПНП в генезе атеросклероза

Распространённость и значение увеличения уровня ХС ЛПНП в детской популяции имеет большое значение, однако исследований в этой области недостаточно. Показано, что ожирение [66, 199, 238], сахарный диабет [86, 201] в детском возрасте сопровождаются увеличением уровня ХС ЛПНП по сравнению со здоровыми сверстниками. Vornaun Н и соавт. продемонстрировали наличие гиперлипидемии у детей, имеющих отягощенный анамнез среди родителей по раннему коронарному синдрому [59].

В отношении концентрации липидов у детей установлены следующие закономерности: 1. Концентрация липидов увеличивается в течение первых двух лет жизни и к 2-хлетнему возрасту значения становятся похожими на те, что наблюдаются у взрослых. 2. Возрастные значения пика средней концентрации холестерина приходятся на возраст от девяти до одиннадцати лет. 3. Дети, как правило, сохраняют свою концентрации липидов во взрослом возрасте [185].

При обсуждении показателей липидного профиля в клинической практике необходимо опираться на нормативные значения в детском возрасте. В разных странах проводился анализ для формирования референсных интервалов липидов у детей: в Канаде - исследование «CALIPER» [251], в Австралии – «Busselton» [71]. В 1992 году на основании крупного многоцентрового исследования была сформирована и опубликована Национальная образовательная программа по холестерину, в которой определены нормальные и повышенные уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов [120]. Согласно представленным нормативам в детском возрасте высоким считается уровень общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л, ХС ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л. Эти результаты дают

полезные точки отсечения для диагностики и лечения нарушений липидного обмена у детей (таблица 1).

Таблица 1 – Референсные показатели липидограммы для детей и подростков [120]

Показатель	Норма (ммоль/л)	Верхняя граница нормы (ммоль/л)	Высокий уровень (ммоль/л)
Общий холестерин	<4,4	4,4-5,1	≥5,2
ХС ЛПНП	<2,8	2,8-3,3	≥3,4
ХС ЛПВП	<1,0	1,0-1,2	≥1,3
Триглицериды			
0-9 лет	<0,8	0,8- 1,1	≥1,2
10-19 лет	<1,0	1,0-1,5	≥1,6

Примечание. ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности; верхняя граница нормы и высокий уровень соответствуют 75 и 95 перцентилю.

Известно, что высокий уровень ХС ЛПНП в плазме является хорошо изученным риском развития сосудистых событий и связанных с ними осложнений. Европейским (EAS) и Международным (IAS) обществами атеросклероза было заявлено, что, исходя из имеющихся данных, гипотеза ЛПНП более не является гипотезой и может считаться фактом. Следует обратить внимание на ряд рандомизированных исследований, в которых показано, что влияние ХС ЛПНП в отношении развития атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только абсолютным уровнем ХС ЛПНП, но и его кумулятивным воздействием на артериальную стенку [34, 43,180]. Особенно это имеет значение для пациентов с семейной гиперхолестеринемией, имеющих значимое увеличение ХС ЛПНП уже с детства. В связи с этим привлекает внимание статья А. Wiegman и соавт. 2015, где авторы демонстрируют расчеты, связанные с многолетним анализом повышения ХС ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии. Согласно их мнению, накопительный эффект ХС ЛПНП увеличивается с возрастом человека и составляет у здорового человека к 55 годам 160 ммоль. В свою очередь, пациенты с СГХС, не принимающие липидснижающей терапии, достигают этого же значения уже в возрасте 35 лет [117].

Другие ученые с целью оценки холестериновой нагрузки при СГХС предлагают использовать показатель холестериновых лет (cholesterol year score), который зависит от продолжительности гиперхолестеринемии и уровня общего холестерина (ОХ). Этот показатель рассчитывается путем умножения уровня общего холестерина (в мг/дл) на возраст (в годах) на момент постановки диагноза и затем добавление значения ежегодно определяемого общего холестерина [221].

Роль аполипопротеинов в атерогенезе

Аполипопротеины являются важными структурными и функциональными белками в частицах липопротеинов. На сегодняшний день существуют несколько разновидностей транспортных аполипопротеинов, специфически связывающихся с холестерином и различающихся по молекулярной массе, степени растворимости в плазме крови, периоду полужизни в плазме и атерогенным свойствам.

Аполипопротеины группы А являются главными белковыми компонентами ХС ЛПВП [12]. Примерно 70% ХС ЛПВП представлено аполипопротеином А1, поэтому число циркулирующего ХС ЛПВП в значительной степени определяется именно его концентрацией. В ряде исследований показано, что АпоА1 стабилизирует антиатерогенные частицы ХС ЛПВП и управляет их метаболизмом и функциональными взаимодействиями [12]. Показано, что у пациентов с ССЗ концентрация этого аполипопротеина достоверно ниже, по сравнению со здоровыми людьми [172]. Повышение уровня АпоА 1 и АпоА 2 рассматривается в качестве предиктора снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [198]. Некоторыми учеными предложено использовать уровень АпоА1 вместо традиционного ХС ЛПВП [12].

Другим важным аполипопротеином является аполипопротеин В, включающий в себя АпоВ-100 и АпоВ-48. Уровень АпоВ отражает общее количество потенциально атерогенных частиц, в том числе ХС липопротеинов очень низкой плотности, ХС липопротеинов промежуточной плотности, ХС ЛПНП [226]. В работе Ohwada Т и соавт. 2019г., представлены прямые корреляционные связи концентрации АпоВ, в частности >91мг/дл, и размером атеросклеротической бляшки коронарных артерий, измеренной путем внутрисосудистого

ультразвукового исследования [52]. При этом авторы также демонстрируют вероятность увеличения нестабильности бляшки при увеличении уровня АпоВ. Концентрация АпоВ с высокой вероятностью прогнозирует ишемические сердечно-сосудистые события с более высокой достоверностью, чем ХС ЛПНП [150]. Рекомендации Канадского сердечно-сосудистого общества рекомендуют измерение уровня АпоВ в качестве альтернативы ХС ЛПНП [30].

В последние годы показано, что имеет значение не столько изолированное определение уровня циркулирующих АпоА и АпоВ, сколько наибольшую ценность представляет оценка отношения уровней АпоВ/АпоА, отражающую траекторию атерогенных липидных нарушений и сердечно-сосудистого риска. В исследовании INTERHEART было показано, что значение АпоВ/АпоА является более мощным фактором риска ССЗ в сравнении с артериальной гипертензией и курением [150]. Zheng КН и соавт. 2019г., установили, что это соотношение является сильным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости среди молодых людей и лиц женского пола [49]. Заслуживает внимания исследование Tastet L. и соавт. 2018, в котором авторы подчеркивают, что увеличение соотношения АпоВ/АпоА $>0,62$ достоверно коррелирует с динамикой прогрессирования аортального стеноза и чаще встречается у лиц моложе 70 лет [50]. На основании этого исследователи доказывают решающую роль атерогенных липидных факторов в патогенезе аортального стеноза.

В литературе также представлены работы, описывающие взаимосвязь соотношения АпоВ/АпоА с характеристиками атеросклеротической бляшки. Nan Y. и соавт. 2017 г., показывают, что у пациентов с соотношением АпоВ/АпоА $>0,8$ бляшка в левой коронарной артерии характеризуется нестабильностью поверхности и большим объемом липидного, по сравнению с пациентами, имеющими соотношение АпоВ/АпоА $<0,8$ [62].

Важно подчеркнуть, что достаточно много исследований посвящено изучению роли липидных атерогенных факторов среди взрослых пациентов с ССЗ. Однако работ, направленных на оценку аполипопротеинов среди педиатрической популяции, единичны. Dirisamer A. и соавт. 2006г., на основе анализа семейного

анамнеза и показателей липидного профиля, отмечают сильную связь повышения ХС ЛПНП, АпоВ, соотношения АпоВ/АпоА у детей со случаями раннего инфаркта миокарда в семье [51]. У детей с ожирением также было установлено достоверное увеличение соотношения АпоВ/АпоА независимо от пола и возраста, в связи с чем авторы отмечают увеличение риска ССЗ у данной когорты пациентов [84].

В целом можно отметить, что исследования АпоА, АпоВ и их соотношения при сердечно-сосудистых заболеваниях демонстрируют высокий интерес ученых во всем мире. В свою очередь, это направление у детей требует дальнейшего изучения.

Роль липопротеина (а) в атерогенезе

В последние годы в центре внимания исследователей наряду с исследованием ХС ЛПНП находятся вопросы, связанные с изучением липопротеина (а) (Лп(а)) и его влиянием на развитие атеросклеротического поражения сосудов.

Интерес ученых привлекает строение Лп(а). Лп(а) представляет собой частицу, состоящую из аполипопротеина В100, окруженного холестерином, фосфолипидами, триглицеридами, и ковалентно связанного с аполипопротеином А с помощью дисульфидного мостика [171]. Около 88% от общей массы Лп (а) занимают АпоВ и АпоА (42% и 46% соответственно). Последние исследования, посвященные протеомному анализу Лп(а) показали его сложный состав [37]. Более 35 белков связаны с поверхностью Лп(а), включающие ApoA1, apoC3, apoC1, apoF.

Уровень Лп(а) является наследственным и в значительной степени определяется наличием однонуклеотидных полиморфизмов в гене аполипопротеина (а) на хромосоме 6q22-23 [169]. Уникальной особенностью этой частицы является то, что она уже полностью экспрессируется к первому году жизни человека, в отличие от других показателей липидного профиля, значения которых стабилизируются намного позже [170].

Установлено, что Лп(а) способствует атерогенезу путем прямого осаждения на артериальной стенке, увеличению продукции провоспалительных цитокинов за счет содержания в нем окисленного фосфолипида и, предположительно,

представляющего собой тот самый мостик в цепочке доказательств, связывающих тромбоз и атеросклероз [170, 171, 202].

Целым рядом авторов показано, что Лп(а) является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, атеросклероза, аортального стеноза, тромбоза и инсульта [171, 176]. При этом увеличение уровня Лп(а) коррелирует с ранним дебютом указанных заболеваний. Nordestgaard В. G. и соавт., 2010, приводят информацию, что около 20% людей во всем мире имеют повышение Лп(а) [173], а его повышение, в свою очередь, в 2-4 раза увеличивает риск ранней ИБС [175]. Заслуживают внимание исследования, демонстрирующие, что уровень Лп(а) достоверно выше у пациентов с семейной гиперхолестеринемией по сравнению со здоровыми лицами [225].

Несмотря на большое количество работ, изучающих структуру, функции и метаболизм Лп (а) и его влияние на развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, вопросы о том, кому из пациентов необходимо проводить анализ, как интерпретировать результаты и необходимость коррекции повышенного уровня до сих пор активно обсуждаются.

В настоящее время существует шесть национальных/международных рекомендаций, в которых рекомендовано тестирование Лп(а): Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) [33], Американского общества афереза [247], Американского общества Американского колледжа кардиологов [32], Руководства Канадского сердечно-сосудистого общества [30], Национальных руководящих принципах ассоциации липидов и согласованное заявление HEART UK по липопротеину (а) [132]. Несмотря на существующие различия между представленными рекомендациями, есть ключевое сходство: повышенным считается уровень $>30-50$ мг/дл. В 2019 году Европейское общество кардиологов и Европейское общество атеросклероза рекомендовало измерение Лп(а) как минимум один раз в жизни.

Таким образом, Лп(а) чрезвычайно важный показатель сердечно-сосудистого риска и должен оцениваться у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по

сердечно-сосудистым заболеваниям, при СГХС, а также у пациентов, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП при лечении статинами.

Как показал анализ литературных источников, в детском возрасте исследования Лп(а) немногочисленны, а проблемы его измерения остаются не до конца решенными. Среди педиатрической популяции проведены исследования, посвященные изучению влияния высокой концентрации Лп(а) на состояние сосудов. Показано, что у детей высокий уровень Лп(а) >30 мг/дл коррелирует с отягощенным анамнезом по развитию ранних сердечно-сосудистых заболеваний в семье [177, 248]. Интересный дизайн представлен в исследовании Lapinliemu J. 2015г, в котором продемонстрировано нарушение эндотелиальной функции у детей в случае увеличения уровня Лп(а) у их родителей [134].

Наибольшее количество работ проведено по изучению Лп(а) у детей с инсультом [112, 151, 219]. Показано, что Лп(а) может быть одной из причин гиперкоагуляционных нарушений при данном состоянии. Полученные результаты стали основанием включения Лп(а) в скрининг липидов у молодых людей, перенесших ишемический или геморрагический инсульт.

Особый интерес представляет анализ Лп(а) у детей с семейной гиперхолестеринемией. Ряд исследований показали, что у детей с СГХС уровень Лп(а) выше по сравнению с контролем [178]. В свою очередь, другие авторы не зарегистрировали достоверной разницы уровня Лп(а) между здоровыми детьми и детьми с СГХС [186, 233]. Narverud I. и соавт. 2014, утверждают, что уровень Лп(а) и СГХС не зависят друг от друга, в то же время уточняют, что пациенты с СГХС, имеющие высокий уровень Лп(а), подвержены большему риску преждевременного атеросклероза.

Высококчувствительный С-реактивный белок

Важную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза играет воспаление [141, 166]. Как известно, атеросклероз характеризуется хроническим прогрессирующим воспалением сосудистой стенки, включающим развитие эндотелиальной дисфункции, накопление липидов в стенке артерии и

инфильтрацию лейкоцитов в ней, что приводит к стенозу просвета, разрыву бляшки и в результате острому коронарному синдрому [257].

Одним из биомаркеров воспаления является С-реактивный белок (СРБ). Классическими методами определения концентрации СРБ в плазме/сыворотке крови являются радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия, нефелометрия. Повышенные концентрации СРБ, которые определяются в условиях патологии, находятся в интервале 5 – 500 мг/л и более, то есть в пределах диапазона концентраций, определяемых указанными методами [154, 159]. Длительное время диагностическое значение СРБ связывали именно с выявлением значений этого параметра, превышающих 5 мг/л и контролем их динамики. При концентрации СРБ менее 5 мг/л констатировали отсутствие системного воспалительного ответа [207]. В 90-х годах прошлого века были разработаны и введены в клиническую практику методы анализа концентрации СРБ, а также некоторых других белков, основанные на модификации иммунотурбидиметрических и иммунонефелометрических методов: для повышения чувствительности анализа реагенты (антитела) иммобилизовали на частицах латекса. Использование связанных с латексом антител позволило увеличить чувствительность определения в несколько (примерно в 10) раз [207]. Таким образом, в рутинную клиническую лабораторную практику введены наборы реагентов, позволяющие определять концентрации С-реактивного белка, которые ранее считали «следовыми», «фоновыми». Без преувеличения можно сказать, что новое технологическое решение - метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением, - позволило получить новый клиничко – лабораторный тест – высокочувствительный С-реактивный белок (ВЧСРБ), имеющий самостоятельное значение для клинической практики [207, 242].

Измерение СРБ с использованием высокочувствительной методики применяется в клинической практике, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях, при необходимости стратификации риска коронарных событий [67]. Пациенты с увеличением уровня ВЧСРБ имеют на 46% более высокий риск ишемического инсульта, при этом этот риск преобладает у мужчин относительно

женщин. Теми же авторами не выявлено достоверной связи между ВЧСРБ и риском геморрагического инсульта [138, 223]. Среди пациентов с транзиторной ишемической атакой уровни ВЧСРБ > 4,1 мг/л были связаны с более высоким риском ишемических событий (ОР 2,81; 95% ДИ 1,12–7,10) в течение 1-летнего периода наблюдения [98]. Arenillas J. F. и соавт. (2013) продемонстрировали корреляцию ВЧСРБ > 1,41 мг/дл с вероятностью окклюзии большой мозговой артерии [97]. Этот маркер стал единственным независимым предиктором ишемического инсульта [86]. Представленные результаты показали, что скрининг уровня ВЧСРБ может способствовать выявлению пациентов с высоким риском будущих ишемических цереброваскулярных событий.

В нескольких исследованиях выявлена положительная связь между ВЧСРБ и формированием метаболического синдрома среди женщин [136] и среди мужчин [135].

С появлением воспалительной теории атеросклероза высокочувствительный С-реактивный белок используется в качестве одного из маркеров высокого риска сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза.

Calan M. и соавт. 2011 в своей работе сравнивали уровень ВЧСРБ и гомоцистеина в трех группах участников – у пациентов с полигенной гиперхолестеринемией, с изолированной гипертриглицеридемией и здоровых людей [119]. Показано, что ВЧСРБ достоверно увеличивался у пациентов с полигенной гиперхолестеринемией относительно второй группы и группы контроля. На основе полученных результатов авторы делают вывод о высоком сердечно-сосудистом риске и вероятном вкладе хронического воспаления в прогрессирование атеросклероза у пациентов с гиперхолестеринемией.

В литературе представлен ряд работ по исследованию ВЧСРБ при семейной гиперхолестеринемии. Результаты оказались противоречивыми. Ye, Z.-X и соавт. 2007 не выявили достоверной разницы ВЧСРБ между пациентами с СГХС и контрольной группой [215]. Gokalp D. и соавт. 2009 проанализировав содержание ВЧСРБ и провоспалительных цитокинов у пациентов с гомозиготной СГХС относительно здоровых людей, напротив, показали достоверное увеличение

ВЧСРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α при гомозиготной СГХС при сопоставлении с группой контроля ($p < 0,001$) [165]. Cheng, H. M и соавт. также продемонстрировали тенденцию к повышению ВЧСРБ при гетерозиготной СГХС по сравнению со здоровыми участниками [253].

В литературе представлены единичные статьи по изучению ВЧСРБ в педиатрической популяции. Его оценивали у детей с различными сердечно-сосудистыми факторами риска. Так в детском возрасте было выявлено достоверное увеличение уровня ВЧСРБ по сравнению со здоровыми сверстниками при сахарным диабетом 2 типа [61, 259], артериальной гипертензии [94], метаболическом синдроме и ожирении [105, 145]. Shin SH и соавт. показали, что повышение уровня ВЧСРБ среди детей подростков более 0,5 мг/л является маркером предиабета, ожирения и дислипидемии [137].

Представленные в литературе исследования в совокупности с воспалительной теорией атеросклероза позволяют рассматривать ВЧСРБ в качестве маркера прогрессирования атеросклеротического процесса. Это свидетельствует о необходимости изучения ВЧСРБ у лиц с различными факторами риска, в том числе среди пациентов с нарушением липидного обмена.

На сегодняшний день выделяют две большие группы дислипидемий (ДЛП): первичные и вторичные. Вторичная ДЛП носит приобретённый характер и может быть связана с гипотиреозом, сахарным диабетом, нефротическим синдромом, приемом лекарственных средств. Первичная ДЛП имеет в основе генетическую патологию. Наиболее распространённым генетически обусловленным нарушением липидного обмена, поражающим сердечно-сосудистую систему, является семейная гиперхолестеринемия [54, 209].

1.3 Семейная гиперхолестеринемия: эпидемиология, диагностика, клиника

Семейная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание с преимущественно с аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина

липопротеинов низкой плотности в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте [11].

Распространенность СГХС в общей популяции составляет 1:200 - 1:500. В отдельных популяциях распространенность значительно выше, чем в общей популяции: в канадской провинции Квебек (1:270), в Нидерландах (1:200), среди литовских евреев Ашкенази (1:67), в Южной Африке (1:72-100), у ливанцев (1:85), что связано с обособленностью этих наций и высоким процентом родственных браков. По данным литературы, во всем мире таких больных от 14 до 34 миллионов [122, 258]. Предположительное количество лиц с гетерозиготной формой СГХС в России может достигать 1000 000 человек [23]. Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в двух регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет 1 на 108 человек [239].

Заболевание, как правило, связано с мутациями в следующих генах: гене рецептора ХС ЛПНП (до 95% случаев), аполипопротеина В-100 (4-5%) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (1%). В ряде случаев семейная гиперхолестеринемия имеет аутосомно-рецессивное наследование и связано с мутацией в гене адаптивного белка LDLR 1 (LDLRAP1) [246]. Выявление мутации среди членов семьи позволяет установить диагноз. Необходимо отметить, что отсутствие выявленных мутаций не исключает заболевания, особенно если фенотип больного с большой долей вероятности указывает на наличие семейной гиперхолестеринемии [250]. По данным литературы, у 30% пациентов с клинически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией мутации могут не обнаруживаться [250]. У таких больных, по-видимому, имеют место генетические варианты, которые оказывают влияние на метаболизм холестерина и способны формировать фенокпию семейной гиперхолестеринемии. Соответственно, в небольшом количестве семей диагностика будет проводиться фенотипически с определением уровня ХС ЛПНП.

При условии, если ребенок наследует один дефектный ген от одного из родителей, то развивается гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии

(геСГХС). Крайне редко, когда у обоих супругов наблюдается гетерозиготная форма СГХС, тогда в такой семье может родиться ребенок с двумя дефектными аллелями с развитием тяжелой, злокачественной формы - гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз у таких больных развивается в 1-2 декаде жизни, без лечения дети редко переживают 20-летний рубеж [11, 123]. Распространенность гомозиготной формы СГХС на сегодняшний день составляет от 1:160 000- 1:300 000 [128] до 1:1000 000 [258].

С целью выявления и обследования детей и подростков с СГХС широко используются рекомендации, изложенные международным обществом семейной гиперхолестеринемии International FH Foundation [147]. Согласно которым, для фенотипической диагностики следует использовать пороговые уровни ХС ЛПНП в плазме с учетом пола, возраста и страны проживания, а из-за биологической вариабельности следует учитывать среднее значение двух измерений ХС ЛПНП натощак. На высокую вероятность СГХС указывает уровень ХС ЛПНП в плазме 4,0 ммоль/л или выше в сочетании с ранней ИБС в семейном анамнезе, а также уровень ХС ЛПНП 5,0 ммоль/л и более при отсутствии отягощенного семейного анамнеза по гиперхолестеринемии или ИБС. Гомозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии можно предположить, если уровень ХС ЛПНП без лечения превышает 13 ммоль/л, в особенности при появлении у больного ксантом до 10-летнего возраста.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что в настоящее время существует два алгоритма к выявлению больных с семейной гиперхолестеринемией: 1) анализ фенотипа, то есть анамнестических (наследственная отягощенность по ССЗ), клинических (ксантома сухожилий, липоидная дуга роговицы, ксантеллазмы) и лабораторных признаков (увеличение ОХ, ХС ЛПНП) и 2) исследование генотипа.

Для диагностики СГХС среди детского населения используются критерии Simon Broome, в которых опорными моментами являются отягощённый семейный анамнез по ССЗ в раннем возрасте у родственников первой и второй линий родства (коронарный и периферический атеросклероз, инфаркты миокарда, ишемический

инсульт, гиперлипидемия для женщин до 60 лет, для мужчин до 55 лет), гиперлипидемия с уровнем ОХ более 6,7 ммоль/л и ХС ЛПНП более 4,0 ммоль/л, наличие ксантоматоза (сухожильного и/или кожного), липоидной дуги, позитивный ДНК-тест [11]. В зависимости от комбинации этих факторов диагноз гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии может быть определенным и вероятным.

Несмотря на высокую актуальность раннего выявления заболевания, в нашей стране диагностирован лишь 1% пациентов [21]. В России диагноз «семейная гиперхолестеринемия» ставится крайне редко, отсутствует система выявления и учета больных в детском возрасте, а также низок уровень генетического консультирования, в связи с чем истинная распространенность СГХС остается неизвестной [9, 16]. Основная причина неудовлетворительной работы по выявлению СГХС, вероятно, связана с низкой информированностью о заболевании как среди медицинских работников, так и среди населения, а также отсутствие скрининга.

Для поиска пациентов существуют четыре типа скрининга: оппортунистический, универсальный, таргетный и каскадный. В разных странах используются различные подходы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп.

Оппортунистический скрининг основан на проведении липидограммы у взрослых и детей, самостоятельно обращающихся в учреждения здравоохранения первичного звена [75]. Оппортунистический скрининг может быть дополнен систематическим поиском пациентов с СГХС через электронные истории болезни. Так, в клинике Мейо (США) разработан алгоритм электронного фенотипирования для быстрой идентификации СГХС. Из 131000 жителей округа Ольмстед было идентифицировано 5992 пациента с первичной гиперлипидемией (средний возраст 52 ± 13 лет, 42% мужчин, ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л), триглицериды < 400 мг/дл (4,5 ммоль/л). Метод электронного фенотипирования эффективен как для постановки диагноза, так и для динамической оценки достижения целевых уровней ХС ЛПНП [75].

Универсальный скрининг предусматривает анализ липидного профиля у всех лиц в определенные возрастные группы. Так, например, в 2011 году Национальный институт сердца, легких и крови США опубликовал руководящие принципы по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей, одобренные Американской академией педиатрии (AAP) [143]. В них рекомендовано проведение универсального скрининга липидов в возрасте от 9 до 11 лет и от 17 до 21 года. Одна из целей этого скрининга заключается в повышении частоты выявления СГХС. Ряд исследований показал, что универсальный скрининг в детском возрасте может улучшить здоровье населения в долгосрочной перспективе [204]. В Европе универсальный скрининг практикуется в Словении и предусматривает анализ липидного профиля у всех детей в возрасте 5-6 лет в условиях детской поликлиники [249]. Данный вид скрининга особенно актуален, так как позволяет провести массовое обследование, диагностировать заболевание уже в детском возрасте и своевременно начать профилактические и лечебные мероприятия.

Таргетный скрининг предполагает поиск больных с СГХС в группах пациентов с преждевременным атеросклерозом. Возможные случаи СГХС могут быть среди больных в возрасте до 60 лет с сердечно-сосудистой патологией в кардиологических, неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии.

На сегодняшний день в мире для диагностики СГХС наиболее популярным является каскадный скрининг. Он заключается в выявлении индексного пациента – первичного пациента с СГХС и дальнейшего обследования его близких родственников. Аутосомно-доминантное наследование позволяет предположить, что 50% родственников первой степени родства будут иметь СГХС.

Каскадный скрининг является наиболее изученным и доказал свою экономическую эффективность, что представлено в различных исследованиях и систематических обзорах [5, 95, 96]. Наиболее успешно каскадный скрининг реализован в Нидерландах, в которой с 1994 по 2014 год функционировала общенациональная и субсидируемая правительством программа каскадного

скрининга для выявления пациентов с СГХС. За это время было выявлено более 28 000 пациентов, была создана национальная база данных. С 2014 года каскадный скрининг был интегрирован в голландскую систему здравоохранения [179]. В Великобритании данный подход к диагностике СГХС рекомендован у взрослых и детей с возраста 10 лет и осуществляется в Уэльсе, Шотландии и Северной Ирландии в полном объеме с 2010 года [35]. В Норвегии по программе каскадного генетического скрининга идентифицировано более 6000 человек из возможных 15000-20000 пациентов с СГХС [163].

Одним из вариантов каскадного скрининга является реверсивный каскадный скрининг. Этот вид скрининга применяется в том случае, если семейная гиперхолестеринемия впервые выявлена у ребенка, что требует дальнейшего обследования его родителей, братьев, сестер, бабушек, дедушек [25]. Как правило, дети с СГХС с типичными признаками заболевания, такими как высокий уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, ксантомы, первично обращаются к педиатрам, гастроэнтерологам, дерматологам. Однако, практика показывает, что в ряде случаев диагноз «Семейная гиперхолестеринемия» вовсе не выставляется. Если же СГХС подтверждена у ребенка, к сожалению, дальнейший скрининг проводится также не всегда, несмотря на высокую вероятность присутствия заболевания среди членов семьи.

Несмотря на то, что генетическое тестирование в рамках каскадного скрининга показало свою результативность, подобные программы проводятся лишь в небольшом числе стран. В последние 10 лет в Европе, США, Японии активно ведется диагностика СГХС. При этом было показано, что количество выявленных пациентов напрямую зависит от масштабности и программы скрининга, принятого в той или иной стране. Показано, что максимальное количество пациентов диагностируется в странах, где внедрена государственная национальная программа скрининга и ведется национальный регистр [210]. Наибольших результатов в диагностике и лечении больных с семейной гиперхолестеринемией добились в Нидерландах диагностирован примерно 71%

больных с этой патологией, Норвегии - 43%, Исландии - 19%, Швейцарии -13%, Великобритании - 12% [35, 123, 147].

В РФ скрининг СГХС проводится в ряде регионов. Распространенность заболевания среди взрослого населения в Тюменской и Кемеровской областях составила 1:407 человек для определенной СГХС и 1:148 – для вероятной [239]. По результатам кросс-секционного исследования, посвященного оценке представленности СГХС в 11 регионах Российской Федерации, по состоянию на 2020 год гетерозиготная форма заболевания наблюдается у 1 из 173 чел. [3]. При этом авторами приводятся результаты только по взрослому населению, в то время как сведений по распространенности СГХС среди педиатрической популяции в РФ вовсе нет. Однако, следует отметить, что в последние годы ситуация по диагностике заболевания заметно улучшается благодаря работе Национального общества по изучению атеросклероза. Был создан Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС), в который регистрируются пациенты с СГХС, в том числе и детского возраста [21].

1.4 Ранняя диагностика сосудистых нарушений по данным неинвазивных методов исследований

1.4.1 Оценка функции эндотелия

Одним из изучаемых факторов риска в цепочке возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является эндотелиальная дисфункция. В последние годы достаточное количество исследований было посвящено ее изучению. В настоящее время эндотелий признан ключевым регулятором сосудистого гомеостаза, выступая в качестве активного преобразователя сигнала для различных воздействий, которые модифицируют фенотип стенки сосуда [193].

Одной из основных функций эндотелия сосудов является регуляция релаксации гладкомышечных клеток в результате синтеза и высвобождения специфических регуляторных субстанций - оксида азота и эндотелина-1 (ЭТ).

Известно, что от соотношения этих вазоактивных веществ в плазме крови зависит степень вазодилатации или вазоконстрикции [26].

О наличии дисфункции эндотелия может свидетельствовать концентрация вазоконстрикторного пептида эндотелина. Продукцию ЭТ индуцируют такие патологические процессы, как ишемия, гемодинамическая перегрузка, а также гиперлипидемия [125, 200]. Концентрация ЭТ в плазме крови является актуальной темой для обсуждения. Рядом авторов показано, что концентрация ЭТ крайне мала или вовсе не определяется [27]. Наиболее высокий уровень ЭТ отмечают при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия, например, при распространённом атеросклерозе [114].

Многими исследователями показано наличие корреляций уровня ЭТ и его предшественника с показателями эхокардиографии (ЭХО-КГ): фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, ударным объемом, сердечным индексом (СИ), конечно-диастолическими объемами (КДО) и другими параметрами [93]. Так, по данным Slatineanu L. et al., обследовавших 71 пациента с ишемической кардиомиопатией, установлено наличие отрицательной корреляционной связи уровня ЭТ-1 с фракцией выброса и укорочения левого желудочка (ЛЖ), его конечно-диастолическими показателями [93]. В настоящее время доказана значимая связь между уровнем ЭТ и гемодинамическими показателями малого круга кровообращения. Shao D. et al. [224] при обследовании больных с сердечной недостаточностью обнаружили статистически значимую корреляцию между уровнем ЭТ и легочным сосудистым сопротивлением.

Другим важным биологически активным веществом, вырабатываемым эндотелием, является оксид азота. Оксид азота – это наиболее мощный из эндогенных вазодилататоров, стимулирующий продолжительную релаксацию сосудов и участвующий в регуляции тонуса кровеносных и лимфатических сосудов. Именно от его концентрации зависит артериальное давление, интенсивность кровообращения в тканях и органах [243]. Показано влияние гиперхолестеринемии на биодоступность оксида азота в виде ее снижения вследствие инактивации NO-супероксидным радикалом [17].

Под термином «эндотелиальная дисфункция» подразумевают патологическое состояние, характеризующееся дисбалансом между эндотелий-зависимыми релаксирующими (вазодилатирующими) и суживающими (вазоконстрикторными) факторами, снижением способности эндотелиальных клеток освобождать ангиопротективные, антипролиферативные факторы (в первую очередь оксида азота), в то время как образование протромботических, пролиферативных агентов сохраняется или увеличивается [237].

Одним из главных триггеров эндотелиальной дисфункции является дислипидемия, в частности – повышенный уровень ХС ЛПНП. Последние данные, оценивающие экспрессию ЭТ на разных стадиях атеросклероза, показывают, что его экспрессия увеличивается с прогрессированием атеросклеротических поражений [77].

В настоящее время для оценки функционального состояния эндотелия наряду с определением уровня биологически активных веществ в сыворотке крови используют проведение функциональных проб. «Золотым стандартом» оценки функции эндотелия является измерение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [161, 212, 216].

В исследовании Lewandowski P. и соавт. 2014г были проанализированы эндотелий зависимая вазодилатация плечевой артерии и эндотелий независимая нитроглицерин-опосредованная вазодилатация плечевой артерии у трех групп участников – у пациентов с генетически доказанной СГХС, у пациентов с фенотипической СГХС, у которых не была обнаружена мутация, и группа контроля. Было показано, что в первых двух группах эндотелий зависимая вазодилатация плечевой артерии была достоверно ниже по сравнению с контролем. Статистически достоверной разницы показателей нитроглицерин-стимулированной эндотелий независимой вазодилатации плечевой артерии между группами выявлено не было. Тем самым авторы подчеркивают, что гиперхолестеринемия может быть причиной эндотелиальной дисфункции [195].

Также проводились исследования функции эндотелия путем изучения ПЗВД у детей с СГХС. Однако результаты были противоречивыми. Так было выявлено,

что показатели ПЗВД на уровне поверхностной бедренной [142, 196] и плечевой артерии [55, 164] были достоверно ниже у детей с СГХС относительно здоровых сверстников. При этом была обнаружена обратная корреляция ПЗВД с Лп(а) [115]. В других исследованиях, напротив, сообщается об отсутствии достоверной разницы в показателях ПЗВД плечевой артерии у детей с СГХС по сравнению с группой контроля [68, 164]. Jarvisalo MJ и соавт. 2004 предложили использовать на первом этапе эндотелий независимую нитроглицерин-опосредованную вазодилатацию (НОВД) в качестве контрольного теста для того, чтобы убедиться, что снижение ПЗВД является следствием эндотелиальной дисфункции, а не отражением основной дисфункции гладких мышц [152]. Достоверной разницы в НОВД у детей с СГХС по сравнению со здоровыми выявлено не было [55, 115, 196], тем самым подчеркнули, что измерение ПЗВД можно использовать в качестве достоверного метода оценки состояния эндотелия.

1.4.2 Значение толщины комплекса интима-медиа как маркера ремоделирования и атеросклеротического изменения сосудов

В последние годы произошел прорыв в технологиях обработки изображений, повысились их разрешение и точность. Благодаря этому существует возможность определения ранних сосудистых изменений неинвазивными методами, в частности с помощью ультразвука. Одним из ранних патологических процессов в сосуде является утолщение его стенки. В исследованиях взрослого населения, как правило, оценивают толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии ввиду ее поверхностного расположения и возможности визуализировать ультразвуковым методом [72].

Показано, что толщину комплекса интима-медиа (тКИМ) можно использовать в качестве маркера субклинического атеросклероза [87, 197, 222], для прогнозирования инфаркта миокарда и инсульта [80]. На сегодняшний день, тКИМ можно рассматривать как описательный индекс индивидуального атеросклероза у взрослых [80]. В 2008 году специальная комиссия для измерения комплекса интима-медиа сонной артерии (carotid intima - media thickness task force) Американского Общества Эхокардиографии (The American Society of

Echocardiography/ASE) опубликовала руководящие указания, в которых отмечалось, что величина тКИМ общей сонной артерии более 75 перцентиля указывает на повышенный риск появления ССЗ и, возможно, на необходимость более активных мероприятий для ее снижения [42].

Крайне актуальным является также вопрос влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, присутствующих в детстве, на тКИМ и, следовательно, на вероятность развития атеросклероза во взрослом возрасте. Так, в Финляндии проведено одно из самых крупных проспективных когортных исследований, в рамках которого обследовано 2229 человек в возрасте 3 до 18 лет и далее через 21 год в возрасте 24-39 лет [76]. Выявлено, что увеличение индекса массы тела, уровня ХС ЛПНП и артериального давления в детстве коррелирует с увеличением тКИМ сонных артерий во взрослом возрасте. Ряд других авторов также показали, что гиперхолестеринемия, выявленная у детей, также связана с увеличением тКИМ в возрасте 33-42 лет [194].

Особый интерес вызывают работы среди педиатрической популяции по оценке тКИМ при других сердечно-сосудистых факторах риска, таких как метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет. Показано, что тКИМ коррелирует с окружностью талии [39, 240] и индексом массы тела [102, 187, 190, 208]. Giannopoulou E. Z. и соавт. 2019г. отмечают достоверное увеличение тКИМ у детей с СД 1 типа по сравнению со здоровыми сверстниками [232]. В литературе представлены данные изучения тКИМ у детей при нефротическом синдроме (НС). Известно, что хроническое повышение артериального давления при НС вызывает механическое напряжение артериальных сосудов, стимулирует гипертрофию гладкомышечных клеток артерий, их гиперплазию, приводящую к увеличению толщины интима-медиа и синтезу коллагена, приводящей к нарушению сосудистой функции [91]. Исследователи отмечают утолщение тКИМ у детей с НС по сравнению с контролем [74, 79], а также снижение ПЗВД в этой когорте пациентов [74].

В литературе также описано исследование толщины комплекса интима-медиа у детей с СГХС. Результаты исследований остаются противоречивыми. Ряд

авторов подчеркивают отсутствие статистически достоверной разницы тКИМ у детей с СГХС, по сравнению со здоровыми сверстниками [38, 115]. По мнению других авторов, напротив, тКИМ достоверно выше у пациентов с СГХС относительно здоровых детей [160, 168]. При этом Kusters D. M. и соавт. 2014г, детализируют, что эти изменения касаются детей с возраста 10 лет [160]. Другими исследователями было показано, что у детей с СГХС наблюдается гораздо более быстрое увеличение тКИМ с возрастом по сравнению со здоровыми братьями и сестрами, причем статистически значимое отклонение в тКИМ зарегистрировано с 12 лет [110]. Следует более подробно остановиться на данном проспективном исследовании, в котором показано отсутствие достоверной разницы при одномоментном измерении тКИМ у детей с СГХС и группы контроля в возрасте 10 лет (в обеих группах $0,53 \pm 0,03$ мм, $p > 0,15$). При этом авторы акцентируют внимание, что в возрасте 40 лет тКИМ у пациентов с СГХС составляет 0,78 мм, в то время как у здоровых людей значение тКИМ 0,78 мм достигается только к 76 годам. Тем самым ученые обосновывают необходимость проведения длительных исследований по изучению сосудистой стенки у пациентов с СГХС начиная с детского возраста с целью разработки своевременных профилактических мероприятий.

1.4.3 Оценка параметров артериальной жесткости

Помимо структурных изменений в сосудах имеет значение и нарушение их функций на фоне влияния сердечно-сосудистых факторов риска. Сосуды выступают не только в качестве транспортной системы. Крупные артерии также имеют функцию демпфирования колебаний давления, вызванных сердечным выбросом. Артериальная эластичность приводит к обратимой растяжимости артерии и тем самым формирует циклический пульсирующий кровоток в непрерывно-фазовый поток.

Артериальная жесткость является общим термином для структурных и функциональных свойств сосудистой системы и отражает артериальную ригидность. Изменения в артериальной системе, такие как эндотелиальная дисфункция и жесткость, передают информацию о клинически значимых

патофизиологических изменениях в организме [15]. Нарушение этой функции, в частности, снижение эластичности из-за увеличения артериальной жесткости сосудов в конечном итоге приводит к увеличению постнагрузки на сердце через повышенное пульсовое давление с последующей гипертрофией миокарда левого желудочка. Кроме того, нарушается перфузия миокарда, и в долгосрочной перспективе это может привести к сердечной недостаточности. Все эти процессы увеличивают риск сердечно-сосудистых событий [58, 156].

В ряде исследований было показано, что гиперхолестеринемия может вызывать потерю эластичности и повышенную жесткость артериальных сосудов, приводящую к увеличению скорости пульсовой волны ввиду быстрого распространения в жестких артериях [41, 168, 212]. Жесткость артерии считается значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с гипертонической болезнью [48, 252], с терминальной стадией почечной недостаточности [46, 155, 213] и у пожилых людей [206]. Кроме того, было отмечено, что артериальная жесткость тесно связана со структурными изменениями в артерии в виде утолщения комплекса интима-медиа [88]. Изменения эластических свойств артерий могут указывать на функциональное нарушение задолго до появления клинических признаков заболевания. Артериальная жесткость оценивается по нескольким показателям, таким как скорость распространения пульсовой волны (СПВ) – это мера скорости распространения пульсового давления вдоль сегмента артериального дерева и индекс аугментации [156].

Следует отметить, что исследование артериальной жесткости достаточно широко распространено среди взрослых пациентов [28, 230], в то время как в педиатрии, несмотря на неинвазивность и высокую информативность, применяется намного реже. Это связано со сложностью стандартизации, временными затратами и отсутствием нормативных значений.

При анализе литературных источников выделены немногочисленные статьи, посвященные этой области в педиатрии. Найдены прямые корреляционные связи между СПВ и артериальным давлением [58, 65, 107, 231]. Рядом авторов выявлена

прямая взаимосвязь между СПВ и индексом массы тела [65, 231], окружностью талии [82]. Также продемонстрировано влияние сахарного диабета, инсулинорезистентности и повышенного уровня глюкозы [101, 236] на развитие эндотелиальной дисфункции у детей, что проявлялось, по мнению авторов, увеличением СПВ.

При изучении артериальной жесткости, оцененной с использованием скорости пульсовой волны и индекса аугментации, у детей с СГХС в большинстве исследований показатели были значительно выше, по сравнению со здоровыми детьми [85, 211]. Хотя в более ранней работе, напротив, выявлена более высокая эластичность и податливость аорты у детей с СГХС по сравнению с контролем [47]. Авторы связывают это с компенсаторным расширением аорты на течение атеросклероза [38].

Взаимосвязь между показателями липидного профиля и сосудистой дисфункцией/ремоделированием, а также семейной историей ранних сердечно-сосудистых событий и ее роль в прогнозе сердечно-сосудистого заболевания остается до конца неясна в детском возрасте.

В большинстве работ выявлена прямая корреляционная связь между уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП, систолического артериального давления и тКИМ у детей с СГХС, ожирением, артериальной гипертензией [91, 192]. Zhu, Y. M и соавт. изучали связь АпоА и АпоВ с сосудистыми изменениями, а именно с состоянием функции эндотелия и толщиной комплекса интима-медиа. Было показано, что АпоА достоверно не коррелировал ни с одним из изучаемых маркеров сосудистого поражения, в то время как АпоВ был достоверно связан с развитием эндотелиальной дисфункции в виде снижения потокзависимой вазодилатации плечевой артерии, а также утолщением тКИМ общей сонной артерии [64].

В литературе также представлены исследования по изучению влияния липидного профиля на артериальную жесткость. Показано, что уровень общего холестерина имеет прямую корреляцию с артериальной жесткостью [211]. Ряд работ посвящен оценке влияния воспалительных маркеров при различных ССЗ на

ранние сосудистые изменения. Cheng H. M. и соавт. 2007 при наблюдении за 35 пациентами с СГХС выявили, что в этой группе ВЧСРБ – независимый предиктор увеличения СПВ и тКИМ [253]. В других исследованиях также зарегистрирована прямая корреляционная связь ВЧСРБ и других маркеров воспаления с эндотелиальной дисфункцией [116, 216], уровнем коронарного кальция [216] при СГХС. Интересна экспериментальная работа VISOENDIAL, R. J и соавт. 2015г, которая заключалась во введении внутривенно болюсно очищенного человеческого рекомбинантного ВЧСРБ в дозе 1,25 мг/кг пациентам с СГХС и здоровым участникам. Через 6 часов после инфузии у пациентов с СГХС было зарегистрировано снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, в то время как у здоровых показатели достоверно не изменились [106].

Представленные выше исследования иллюстрируют взаимосвязь липидного профиля, маркеров воспаления с процессами эндотелиальной дисфункции и ремоделированием артериальной стенки. При этом освещены преимущественно среди взрослых пациентов. Среди педиатрической популяции представлены единичные исследования, посвященные изучению структурно-функционального состояния артериальной стенки при семейной гиперхолестеринемии. Это обосновывает актуальность проведения дальнейшего анализа в этой области.

1.5 Липидснижающая терапия при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей

Детский возраст является оптимальным периодом диагностики и начала терапии семейной гиперхолестеринемии. Ранняя липидснижающая терапия позволяет предотвратить такие осложнения, как аортальный стеноз, атеросклеротические изменения стенок артерий. Для лечения в качестве препаратов первой линии при гетерозиготной СГХС рекомендованы статины, однако опыт их применений у детей не многочисленен и требует специального анализа.

Статины представляют собой ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилового кофермента А, ограничивающие скорость синтеза эндогенного холестерина. Это приводит к снижению внутриклеточного холестерина и уровня

циркулирующих ХС ЛПНП в крови. Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают влияние на атеросклеротическую бляшку (уменьшают ее размер, стабилизируют поверхность, тем самым снижая риск разрыва и изъязвления), а также на факторы воспаления и функцию эндотелия (плейотропные эффекты) [10]. Основной целью назначения статинов при семейной гиперхолестеринемии является снижение риска и темпов развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, чтобы максимально отодвинуть наступление сердечно-сосудистых катастроф. Следует отметить, что применение статинов среди взрослого населения, как правило, не вызывает сомнений, тогда как фармакотерапия гиперхолестеринемии в педиатрии вызывает вопросы со стороны врачей и родителей относительно ее эффективности, долгосрочной перспективы и возможных осложнений.

В литературе представлены результаты исследований, демонстрирующих клинически значимое снижение уровня ХС ЛПНП у детей с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, по сравнению с детьми, получавшими плацебо. При этом степень снижения варьировала в проведенных исследованиях в зависимости от дозы и применяемого препарата. В работе S.B. Clauss и соавт. (2005) описан опыт применения ловастатина у девочек с семейной гиперхолестеринемией в дозе 20/40 мг/сутки в течение 24 недель. Авторы пришли к выводу, что в группе ловастатина наблюдалось достоверное снижение уровня ХС ЛПНП от начальных цифр на 23%-27%, общего холестерина на 17%-22% и аполипопротеина В на 20%-23% [108]. В другом исследовании, связанным с назначением правастатина детям с семейной гиперхолестеринемией в дозе 20 мг/сутки пациентам младше 14 лет и 40 мг/сутки пациентам старше 14 лет, при длительности терапии 104 недели снижение ХС ЛПНП достигало 24,1% по сравнению с плацебо [110]. Ряд работ был посвящен опыту применения аторвастатина в детском возрасте. Было показано, что назначение аторвастатина в дозе 20/40 мг/сутки в течение 6-48 месяцев привело к достоверному снижению ХС ЛПНП в среднем на 32-39%, общего холестерина на 32%, триглицеридов на 12% и аполипопротеина В на 34% по сравнению с плацебо [148, 189, 229]. При этом

следует отметить, что в одном из исследований констатировали статистически значимое повышение ХС ЛПВП на 2,8% [148]. В исследовании Н.А.Аvis и соавт. (2010), изучающих применение розувастатина у детей с семейной гиперхолестеринемией, выявлено снижение уровней ХС ЛПНП, общего холестерина и аполипопротеина В относительно плацебо для всех трех доз 5 мг, 10 мг, 20 мг при длительности назначения 12 недель [109]. Таким образом, в целом, результаты проведенных исследований применения статинов при семейной гиперхолестеринемии демонстрируют эффективность статинов для снижения уровней ХС ЛПНП и общего холестерина в детском возрасте.

Другой важной конечной точкой определения эффективности статинов считается оценка толщины комплекса интима-медиа – значимого маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что толщина комплекса интима-медиа у детей зависит от возраста, пола и уровня ХС ЛПНП [76]. У детей с семейной гиперхолестеринемией выявлена гораздо более быстрая динамика увеличения этого параметра с возрастом относительно здоровых братьев и сестер [160]. В настоящее время существует ряд исследований, показывающих влияние статинов на уменьшение толщины комплекса интима-медиа. М.А. Braamskamp и соавт. установили, что начало терапии статинами при семейной гиперхолестеринемии с возраста 12 лет приводит к более медленному прогрессированию утолщения комплекса интима-медиа у детей, по сравнению со сверстниками с семейной гиперхолестеринемией, не принимающими статины. Авторы пришли к выводу, что раннее начало лечения статинами способно задерживать развитие атеросклеротических изменений в сосудах у подростков и молодых людей [73]. Терапия статинами также положительно влияет на такие маркеры атеросклероза, как показатели потокзависимой вазодилатации. В исследовании S. De Jongh и соавт (2002) выявлено, что на фоне 28 недель лечения симвастатином показатели потокозависимой вазодилатации достоверно улучшились в среднем на 4% у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, по сравнению со здоровыми сверстниками, получавшими плацебо [104].

Необходимость долгосрочных исследований оценки эффективности статинов в детском возрасте неоднократно подчеркивалась. В октябре 2019 года группой ученых опубликованы результаты самого длительного на сегодняшний день наблюдения за детьми с семейной гиперхолестеринемией, принимающими статины [34]. Под наблюдением в течение 20 лет находилось 214 пациентов с этим заболеванием и их 95 здоровых братьев и сестер. Выявлено, что больные, принимающие статины, не имели достоверных различий в приросте толщины комплекса интима-медиа, по сравнению с их здоровыми сиблингами. При этом частота сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых причин в возрасте 39 лет была ниже среди детей с семейной гиперхолестеринемией, чем среди их родителей, страдающих этим заболеванием, и составила 1% против 26% и 0% против 7% соответственно. Данные исследования позволяют обосновать необходимость применения статинов с целью первичной профилактики осложнений и увеличения продолжительности жизни у детей с семейной гиперхолестеринемией. Эффективность лечения зависит от дозы препаратов и возраста начала терапии. Авторы этих и ряда других клинических исследований подчеркивают необходимость начала терапии статинами в возрасте 8-10 лет [117, 123, 130, 147].

В клинической практике, наряду с ростом частоты применения статинов, все чаще предметом исследования служат их побочные эффекты. У взрослых к побочным эффектам, связанным со статинами, относятся повышение уровня печеночных трансаминаз, креатинкиназы и рабдомиолиз [83]. Основные опасения в педиатрической популяции связаны с появлением миалгий, а также с возможным влиянием статинов на функцию печени [104, 189], холестерин-зависимую выработку стероидных гормонов в половых железах и надпочечниках [99] и на энергетический обмен [99] и рост ребенка [254].

В ряде исследований при применении статинов у детей с СГХС отмечают возникновение мышечных болей: при назначении питавастатина они развивались в течение 3-х месяцев в 9,3% случаев [73], а при приеме правастатина и аторвастатина - на протяжении 48 месяцев в 12,2% случаев [148]. Такая

распространенность побочных эффектов со стороны мышц выше, чем у взрослых, которые испытывают миалгию только в 1,5%-5% случаев [245]. В связи с этим, авторами были сделаны выводы, что большинство представленных случаев побочного действия статинов на скелетную мускулатуру у детей могут быть не миалгиями, напрямую связанными с приемом статинов, а являются «болями роста» и субъективными ощущениями ребенка. Метаанализ шести исследований по оценке эффективности и безопасности статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией с общим числом участников исследований 798 при длительности лечения статинами от 12 до 104 недель не выявил статистически значимого увеличения побочных эффектов, в том числе миалгий, при назначении статинов по сравнению с плацебо [69]. Европейское общество атеросклероза рекомендует измерять уровень крeтинфосфокиназы (КФК) до лечения и через 1-3 месяца после начала терапии статинами [33] с целью контроля возможного возникновения миалгий.

Еще одним из изучаемых побочных явлений, в отношении которого сохраняется настороженность, является гепатотоксичность. В нескольких исследованиях с общим числом участников 943 ребенка с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, изучалось влияние статинов на функцию печени [133, 229]. Авторы подчеркивают отсутствие достоверной разницы в частоте отклонений со стороны печеночных трансаминаз при лечении статинами и назначении плацебо. Это подтверждает хорошую переносимость препаратов. Европейское общество атеросклероза рекомендует измерять уровни аланинаминовой и аспартатаминовой трансаминаз (АЛТ и АСТ соответственно) до начала терапии статинами, а далее каждые 3 месяца на фоне лечения, если в анамнезе присутствуют заболевания печени или имело место повышение уровня печеночных трансаминаз более, чем в 3 раза от нормы [117].

Не менее обсуждаемым вопросом среди возможных побочных действий статинов является риск возникновения расстройств полового созревания. Проведенные рандомизированные исследования применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией не обнаружили никаких признаков нарушения

полового созревания при применении правастатина в дозе 20/40 мг в сутки длительностью 104 недели [117] и питавастатина в дозе 1мг/2мг/4 мг в сутки в течении 12 недель [73]. Clauss S. B. (2005), в своей статье выразил теоретические опасения относительно использования у девочек-подростков статинов с потенциальным воздействием на гормоны гипофиза (лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон), менструальный цикл и физическое развитие [108]. Однако в 24-х недельном исследовании, в ходе которого девочки-подростки с семейной гиперхолестеринемией принимали ловастатин в дозе 20/40 мг в сутки, этих побочных эффектов зарегистрировано не было [36]. Ряд исследователей также продемонстрировал безопасность применения препаратов (правастатин, аторвастатин, розувастатин) у детей в течение аналогичного 2-х летнего периода [81, 104, 108].

В последние годы активно обсуждается вероятность увеличения риска развития сахарного диабета 2 типа при длительном приеме статинов у взрослых в общей популяции. В исследовании Besseling J. и соавт. (2015), включающем более 63 000 пациентов с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, показано, что распространенность сахарного диабета 2 типа в этой группе была значительно ниже по сравнению с их родственниками (1,75% против 2,93%, $p < 0.05$) [60]. Проспективное 10-летнее наблюдение за 194 детьми с семейной гиперхолестеринемией, получавшими статины, выявило один новый случай сахарного диабета 2 типа без достоверной разницы с заболеваемостью у их 83 сиблингов без семейной гиперхолестеринемии [160]. Юйсе N. и соавт. (2017) также показали отсутствие достоверной разницы в частоте развития сахарного диабета 2 типа среди детей, принимающих статины, в сравнении с детьми, не получающими препараты этой группы [227].

Таким образом, следует отметить, что возникновение побочных эффектов при применении статинов у детей полностью исключить невозможно. Однако анализ исследований, проведенных в этом направлении, подчеркивает низкую вероятность их появления. Ключевым моментом при назначении ребенку с семейной гиперхолестеринемией статинов является тщательный мониторинг

жалоб, клинического состояния и ряда биохимических маркеров в крови (АЛТ, АСТ, КФК). Необходима также возможность мониторинга пациента с оперативной коррекцией препарата и получаемой ребенком дозы.

Отдельные разделы, посвященные применению статинов в детском возрасте, представлены в наиболее цитируемых клинических рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий: американских [32], японских [130] и австралийских [147]. В 2019 году опубликованы результаты исследования, проведенного в 8-ми Европейских странах (Норвегия, Великобритания, Чехия, Португалия, Греция, Австрия, Нидерланды, Бельгия), посвященного сравнению тактики и результатов лечения семейной гиперхолестеринемии в общей выборке из 3064 детей. Показано, что доля детей, принимающих статины, увеличивается с возрастом, и к 15-летнему возрасту уже 79% пациентов в этих странах принимают статины [89]. Целевыми значениями для детей старше 10 лет являются снижение уровня ХС ЛПНП $<3,5$ ммоль/л (<135 мг / дл), в младшем возрасте - снижение этого показателя на $\geq 50\%$. В США и Европе для применения у детей с семейной гиперхолестеринемией одобрены симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин. В США все перечисленные статины разрешены с возраста 10 лет, за исключением правастатина, который рекомендован с возраста 8 лет. В Европе розувастатин одобрен с возраста 6 лет, в Австралии аторвастатин разрешен у детей с возраста 6 лет. Терапию статинами рекомендовано начинать с малых доз и увеличивать ее до достижения поставленных целей [33] с возможным увеличением до максимально допустимой дозы в детском возрасте, установленной для каждого из препаратов. Эта доза составляет для правастатина 20 мг для детей в возрасте до 13 лет и 40 мг - до 18 лет; для розувастатина - 10 мг до возраста 9 лет и 20 мг - до 18 лет; для аторвастатина - 40 мг независимо от возраста [148].

Результаты проведенных в последние годы рандомизированных исследований, посвященных эффективности и безопасности применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией легли в основу совместных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза [33]. В 2018 году были опубликованы Российские рекомендации по

диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии [11]. Данные рекомендации являются основным документом в работе детского кардиолога и педиатра при наблюдении за детьми с семейной гиперхолестеринемией. Согласно этим рекомендациям, лечение статинами должно рассматриваться у детей с возраста 8-10 лет при гетерозиготной форме заболевания.

Помимо статинов в детской практике рекомендуется назначать эзетимиб (ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике) в комбинации со статинами детям с СГХС, если на фоне приема максимально рекомендованных или максимально переносимых пациентом доз статинов не удастся достичь обозначенных выше целевых уровней ХС ЛПНП [11].

Таким образом, начало липидснижающей терапии при семейной гиперхолестеринемии с детства имеет важное значение для снижения кумулятивного эффекта ХС ЛПНП и увеличения продолжительности жизни пациента. На сегодняшний день существует необходимость продолжения рандомизированных исследований для доказательства пользы низкого уровня ХС ЛПНП в течение всей жизни у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

1.6 Заключение

Несмотря на огромный интерес к СГХС во всем мире, в РФ стоит остро проблема низкой диагностики заболевания. Отсутствие своевременного лечения приводит к прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистым катастрофам у пациентов с СГХС уже в трудоспособном возрасте. Если диагностика атеросклероза среди взрослого населения имеет четкие критерии, отработанные алгоритмы лабораторного и инструментального обследования, в то время как для пациентов с СГХС в детском возрасте отсутствуют согласованные рекомендации по методологии оценке атеросклероза, их клинической значимости и применимости в реальной практике.

Резюмируя приведенный выше анализ литературных данных, можно сделать заключение о недостаточной изученности и противоречивости сведений об изменениях сердечно-сосудистой системы при семейной гиперхолестеринемии у

детей. В связи с этим, проведение исследований, посвященных СГХС в педиатрии, крайне актуально и перспективно.

На сегодняшний день у врачей и исследователей существует ряд нерешенных вопросов, связанных с наблюдением за детьми с СГХС: в каком возрасте появляются атеросклеротические изменения сосудов в детском возрасте, когда и какие инструментальные исследования следует применять при наблюдении за детьми с СГХС, какие группы риска можно выделить среди детей с СГХС и каким образом проводить диспансерное наблюдение.

Учитывая, что атеросклероз – процесс постепенный, то, вероятно, при СГХС его дебют можно зафиксировать уже с детского возраста. В связи с этим, краеугольным камнем в наблюдении за детьми с СГХС и в особенности коррекции терапии, являются сведения о предположительном возрасте возникновения признаков субклинического атеросклероза. К сожалению, исследования, ориентированные на получение подобных сведений единичны.

В подавляющем большинстве работ, дизайн исследования, как правило, не предусматривает градацию участников на возрастные подгруппы. В связи с чем, является актуальным не только оценка липидного профиля и других чувствительных маркеров атеросклероза и воспаления, не только выявление взаимосвязей между последними и показателями состояния сосудов, но и определение возраста ребенка с СГХС, когда уже фиксируются ранние сердечно-сосудистые изменения.

Крайне актуальным является внедрение комплексного подхода к оценке признаков атеросклероза в детском возрасте с анализом липидных, воспалительных маркеров атеросклероза и инструментальных методов, регистрирующих функциональные и морфологические изменения сосудистой стенки в разрезе возрастных особенностей. Недостаточность проспективных исследований СГХС в детском возрасте, 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.

Несмотря на достижения в изучении семейной гиперхолестеринемии, за последние десятилетия подавляющее большинство исследований посвящено взрослым пациентам. При СГХС в детском возрасте остается много нерешенных задач, касающихся необходимости разработки системы диагностики доклинического атеросклероза, первичной профилактики осложнений, изучения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявления клинико-функциональных и патогенетических особенностей СГХС, их взаимосвязи и прогностической значимости.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на клинической базе кафедры госпитальной педиатрии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». 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). Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

2.1. Дизайн исследования

В период с 2017г по 2022г проведено сравнительное проспективное продольное когортное исследование (Рисунок 1). В исследовании участвовали 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. 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.

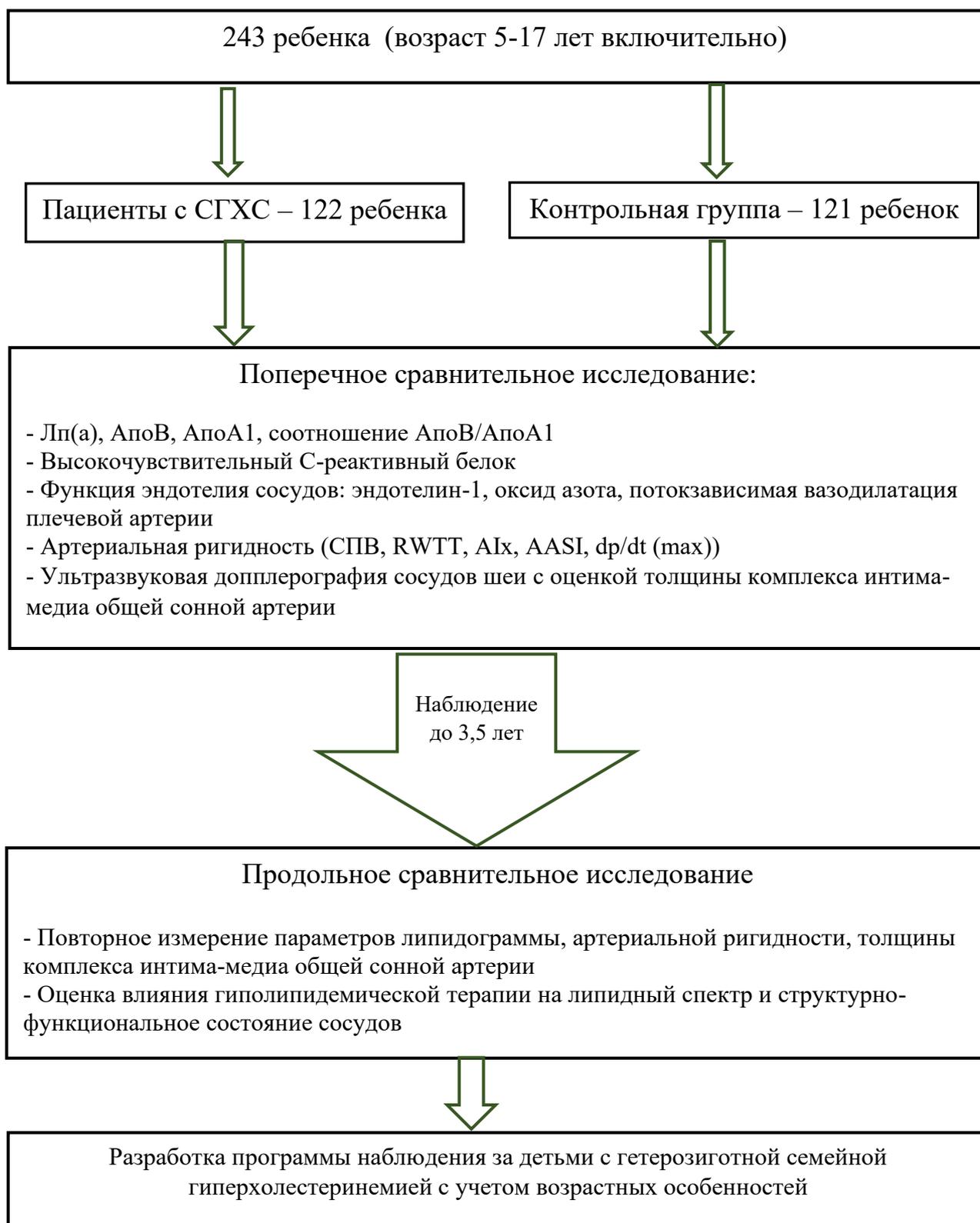


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

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, основанными на критериях Simon Broome Registry [11];
- информированное согласие на участие в проводимом исследовании детей и/их родителей.

Критерии не включения пациентов основной группы:

- возраст пациента менее 5 и более 17 лет 11 месяцев и 29 дней;
- основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты, которые могут обуславливать вторичное повышение ХС ЛПНП (холестаз, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга; лекарственные средства – циклоспорин, диуретики, глюкокортикоиды, амиодарон, иммунодепрессанты, комбинированные оральные контрацептивы, антивирусная терапия при вирусе иммунодефицита человека).

2.2. Методы исследования**Общие методы исследования**

Объем обследования детей включал: сбор анамнестических данных, акушерского анамнеза, анализа антенатального и перинатального периодов, наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям, которые были получены в личной беседе с родителями во время обследования, данные о перенесенных заболеваниях, сведения о вредных привычках, занятиях физической культурой и спортом, дополнительных учебных нагрузках; сведения о диете; объективный осмотр (жалобы, антропометрия: измерение массы и длины тела, оценка физического развития проводилась в соответствии со стандартами ВОЗ об исследовании физического развития детей (WHO Growth Reference) (при помощи программ для персональных компьютеров WHO Anthro и WHO AnthroPlus) [244]. Проводился осмотр специалистами (офтальмолог, нефролог, невропатолог, эндокринолог, гастроэнтеролог).

Специальные методы исследования

2.2.1. Биохимические методы исследования

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

Количественное определение эндотелина-1 в сыворотке крови

Содержание эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Исследование проводили с использованием стандартного диагностического набора реактивов фирмы «BioMedica», Австрия (Каталоговый № 442-0082H).

На первом этапе образец и детектирующие антитела одновременно вносятся в ячейки. ЭТ-1, присутствующий в образце, связывается с захватывающими антителами в ячейках и образует сэндвич-комплекс с детектирующими антителами.

После промывки ячеек и удаления неспецифически связанного материала в ячейки вносится комплекс пероксидазы с антителами, обнаруживающий связанные антитела. После удаления не связанного конъюгата в ячейки вносится хромогенный ферментный субстрат, который, прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание. По интенсивности последнего оценивают содержание в пробе исследуемого антигена. Интенсивность развившейся окраски прямо пропорциональна содержанию ЭТ-1 в стандарте/образце/контроле. Исследование проводилось на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Finland, 2008) при длине волны 450 нм.

Концентрацию эндотелина-1 в исследуемых образцах плазмы определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую. Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией эндотелина-1: 0 фмоль/мл, 0,625 фмоль/мл, 1,25

фмоль/мл, 2,5 фмоль/мл, 5 фмоль/мл, 10 фмоль/мл (ось абсцисс). Единица измерения фмоль/мл.

Определение общего количества оксида азота в сыворотке крови

Определение концентрации NO в сыворотке крови проводили с помощью тестового набора Total NO/Nitrite/NitrateAssay «R&D Systems» (США). (Каталоговый № KGE001).

Данный тест определяет общее количество оксида азота NO и основан на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы в депротеинизированной плазме. Реакция регистрирует колориметрически концентрацию нитрита по азо-красителю, образующемуся в реакции Грисса.

Реакция Грисса основана на двухстадийной реакции диазотирования, в которой кислый NO₂- производит нитрозатирующий агент, реагирующий с сульфаниловой кислотой с образованием иона диазония. Этот ион присоединяется к N-(1-нафтил) этилендиамину с формированием цветного азо-производного, которое поглощает свет на длине волны 540-570 нм. Единица измерения мкмоль/л. NO из пищевых продуктов может влиять на оценку продукции эндогенной окиси азота, поэтому пациентам за 18 часов до забора крови рекомендовано исключить из рациона мясо, рыбу, дыню, зелень, чай.

Определение аполипопротеина A1, аполипопротеина B, липопротеина (а), высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови

Количественное определение аполипопротеина A1, аполипопротеина B, липопротеина (а), высокочувствительного С-реактивного белка проводилось иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе Beckman Coulter AU5800 с использованием набора реактивов Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B, Lp (a) Ultra, CRP Latex «Beckman Coulter» (США).

После проведения калибровки оценивают полученную кривую на анализаторе Beckman Coulter. Сразу же после калибровки, в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, проводят измерение контроля качества.

При смешивании пробы с буфером R1 и раствором антисыворотки R2 АпоА1, АпоВ, Лп(а), ВЧСРБ специфически связываются с антителами к человеческому АпоА1, АпоВ, Лп(а), ВЧСРБ, в результате чего образуются нерастворимые агрегаты. Интенсивность поглощения агрегатов пропорциональна концентрации АпоА1, АпоВ, Лп(а) в пробе. Единица измерения АпоА1, АпоВ, Лп(а) в мг/дл, ВЧСРБ в мг/л.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с помощью электрокардиографии и эхокардиографии

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась на аппарате Fukuda Denshi Cardimax FX- 8222 в 12-ти общепринятых отведениях при скорости движения ленты 50 мм/с. ЭКГ записывали в состоянии покоя в положении больного лежа на спине.

Эхокардиографическое исследование проводилось в кабинете ультразвуковой диагностики на аппарате «Philips Affiniti 70» (США) с использованием секторного датчика S5-1 по стандартной методике.

Оценивались следующие эхокардиографические параметры: диаметр аорты (Дао, мм), раскрытие створок аортального клапана (РаскАоК, мм), левое предсердие (ЛП, мм), правый желудочек (ПЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ, мм), конечный диастолический размер (КДР, мм), конечный систолический размер (КСР, мм), частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция укорочения левого желудочка (ФУ, %), фракция выброса (ФВ, %), ударный объем (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²).

Минутный объем кровообращения рассчитывался по формуле (1):

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС} \text{ (л/мин)} \text{ (1)}.$$

Расчет сердечного индекса (СИ) проводился по следующей формуле (2):

$$\text{СИ} = \text{МОК} / \text{ППТ} \text{ (2)},$$

где МОК – минутный объем кровотока, л/мин;

ППТ – площадь поверхности тела, м².

Основным критерием диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка является определение массы миокарда. Для оценки массы миокарда левого желудочка использовалась следующая формула (3) Devereux and Reichek, 1986, рекомендованная американским обществом эхокардиографии (ASE) [103]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3) + 0,6, \quad (3)$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г;

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см;

КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, см;

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см.

Расчет индекса массы миокарда левого желудочка проводился по следующей формуле (4):

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{Н}^{2,7} \quad (4),$$

где ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г;

Н – рост, м.

Критерием гипертрофии миокарда левого желудочка являются значения индекса ММЛЖ/м^{2,7}, превышающие 47,58 г/м^{2,7} для мальчиков и 44,38 г/м^{2,7} для девочек, то соответствует 99-му перцентилю распределения этого показателя [2].

Оценка суточного мониторирования артериального давления у детей

Всем пациентам было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате ВРlab[®] Standard А (ООО «Пётр Телегин», г. Нижний Новгород) [14]. При проведении СМАД оценивались средние значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) за сутки, день и ночь; индексы времени гипертензии в разные периоды суток (сутки, день и ночь); среднее гемодинамическое АД (сутки, день, ночь), среднее пульсовое давление (сутки, день, ночь), вариабельность артериального давления в виде суточного индекса, степень ночного снижения и скорость утреннего подъема АД по Карио [1].

Оценка параметров артериальной ригидности с использованием диагностической системы BPLab с технологией Vasotens® у детей

У детей из обеих групп определяли ригидность сосудистой стенки магистральных сосудов путём установки системы суточного мониторинга артериального давления BPLab® Standard A (ООО «Пётр Телегин», г. Нижний Новгород) с функцией Vasotens® 24 Stiffness.

В ходе мониторинга определялись следующие основные параметры:

1. параметры ригидности сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВ), время распространения отраженной волны (RWTT), индекс аугментации (AIx), амбулаторный индекс ригидности (AASI), максимальная скорость нарастания артериального давления (dp/dt (max));

2. параметры артериального давления: САД, ДАД, СрАД, ПАД, ЧСС, ИВ.

В программном обеспечении BPLab для определения СПВ используется формула: $СПВ = K \cdot (2 \cdot L) / RWTT$ (5),

где RWTT – время распространения отраженной волны;

L – длина ствола аорты (в ПО BPLab за длину аорты принимается расстояние от верхнего края грудины (sternum incisura jugularis) до лонной кости (symphysis pubica));

K – коэффициент.

Время распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time, RWTT). Метод определения данного параметра основан на идентификации отражения от бифуркации аорты в записи сфигмограммы. За время распространения отраженной волны принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой волны. Длина пути прямой и отраженной волны равна удвоенной длине ствола аорты L [122, 181].

Индекс аугментации (AIx) – показатель, который, в первую очередь, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение пульсового АД. Как правило определяется формулой: $AIx = (PA / PP) \cdot 100\%$ (6), где PA = (B–A) – давление аугментации;

PP – амплитуда пульсовой волны;

A – амплитуда, определяемая прямой волной;

B – амплитуда в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн

B в норме AI_x для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, отрицательный. В случае высокой жесткости артерий и/или повышенной амплитуды отраженной волны величина AI_x становится положительной [168, 192].

Максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt) max отражает максимальную скорость нарастания артериального давления в плечевой артерии. Определяется как максимальная производная давления в артерии по времени [33]. Этот показатель косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны [168].

Измерение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии

Измерение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии проводилось на ультразвуковом сканере Philips affinity 70 (США) с использованием линейного датчика L-12-3 (3-12 МГц) по следующей методике [196]: следует выбрать сегмент плечевой артерии, наиболее подходящий для получения изображений на исходном уровне и для последующей визуализации, на сегмент плечевой артерии, расположенный непосредственно проксимальнее локтевой ямки располагают ультразвуковой датчик. Выводят изображение, четко отображающее плечевую артерию в продольной проекции. Измерение диаметра артерии проводят с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковой меткой: одной - на границу «адвентиция-медиа» передней стенки артерии, другой - на границу «медиа-адвентиция» задней стенки. Изображение сосуда автоматически синхронизируется с R-зубцом ЭКГ. Далее манжету сфигмоманометра для измерения артериального давления располагают на предплечье на 1-2 см дистальнее локтя. После получения изображения диаметра сегмента плечевой артерии до окклюзии (не менее 5 измерений) манжету раздувают до значения, превышающего систолическое давление на ≥ 50 мм рт.ст. (или до 200-250 мм рт.ст.), чтобы перекрыть артериальный приток. Окклюзию с помощью манжеты поддерживают в течение 5 минут. Начиная с 20 секунд до ослабления манжеты и

заканчивая 2 минутами после ослабления манжеты регистрируют статические изображения диаметра выбранного сегмента плечевой артерии каждые 10 секунд, вычисляют среднее значение. Потокзависимая дилатация представляет собой характеристику эндотелийзависимого ответа, равную отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представляются в процентном отношении к исходному диаметру, принятому за 100%.

Оценка толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии

Измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии проводилось с помощью ультразвукового сканера Philips affinity 70 (США) с использованием линейного датчика L-12-3 (3-12 МГц). Накладывались электроды ЭКГ-модуля. Далее в положении пациента лежа на спине, голова несколько повернута в противоположную исследуемой артерии сторону, в В-режиме лоцируется дистальный сегмент общей сонной артерии (примерно на 1,0-1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА) в продольном сканировании [149]. Измерение тКИМ производят по задней стенке артерии в фазу диастолы сердечного цикла (на ЭКГ соответствует зубцу R). Для увеличения воспроизводимости и снижения ошибок измерение тКИМ проводили в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения QApps.

Генетические методы исследования

Выделение ДНК из цельной проводили на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот QIAcube HT с использованием набора для выделения ДНК QIAamp 96 DNA QIAcube HT Kit (Qiagen, Germany), согласно протоколу производителя. Концентрацию измеряли спектрофотометрически на нанофотометре Implen. Чистоту препарата оценивали по соотношению A260/280.

Подготовку геномных библиотек из выделенной ДНК осуществляли по протоколу КАРА HyperPlus Kit (Roche NimbleGen, Швейцария). Фрагментацию осуществляли с помощью ультразвукового воздействия с использованием ультразвукового гомогенизатора Covaris M220. Длину фрагментов оценивали с помощью капиллярного электрофореза с использованием Agilent 2100 Bioanalyzer

(«Agilent Technologies», США) и наборов High Sensitivity DNA («Agilent Technologies», США).

После подготовки библиотек проводили их очистку с помощью магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter), далее отбирали библиотеки требуемой длины. Концентрацию полученных геномных библиотек измеряли с использованием Qubit 3.0 Fluorometer («Invitrogen», США) согласно протоколу производителя. Оценку качества библиотеки осуществляли с помощью прибора Agilent 2100 Bioanalyzer с использованием чипа Agilent Bioanalyzer DNA High Sensitivity chip.

Для данного исследования была использована кастомная панель, которая включала 5 генов, отвечающих за развитие моногенной формы семейной гиперхолестеринемии - гене рецептора липопротеина низкой плотности (LDLR), аполипопротеина В (APOB), пропротеинконвертазы субтилизин/кексина 9 (PCSK9), адаптера рецептора липопротеина низкой плотности (LDLRAP1), аполипопротеина Е (APOE).

Для таргетного обогащения генов интереса использовали набор SeqCap Hybridization and Wash Kit (Roche, Nimblegen). В гибридизацию брали пул из набора библиотек с отличающимися индексами (баркодами). Процесс гибридизации проводили по протоколу SeqCap при 47 °С в течение 16-20 часов. Отбор гибридизованных фрагментов осуществляли с помощью стрептавидиновых частиц M270 (Invitrogen). Для увеличения концентрации обогащенной библиотеки проводили ПЦР и дальнейшую очистку с помощью магнитных частиц AMPureXP. Количественную оценку библиотек осуществляли с помощью флуориметра Qubit («Invitrogen», США) с использованием DNA HS Assay Kit («Invitrogen», США) согласно протоколу производителя. Качественный анализ полученной обогащенной библиотеки проводили с помощью прибора Agilent 2100 Bioanalyzer с использованием чипа Agilent Bioanalyzer DNA 1000 chip.

Полученную библиотеку секвенировали на платформе Miseq («Illumina», США) в режиме парноконцевого чтения с длиной рида 151 п.о.

2.3. Статистические методы анализа

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось 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). Для сравнения двух долей применялся «хи-квадрат».

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями 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 R^2 . 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/АпоА оценивалась площадь под ROC кривой с соответствующим 95% доверительным интервалом. Оценка порога оптимального порогового значения соотношения АпоВ/АпоА 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).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

3.1 Клиническая характеристика обследуемых детей

Под наблюдением находилось 243 ребенка включительно, в том числе 122 пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (средний возраст 10,8 (7,0–14,0) лет) и 121 здоровый ребенок (средний возраст 10,0 (7,0–14,0) лет).

В международных рекомендациях неоднократно подчеркивалась ключевая роль подробного сбора семейного анамнеза среди пациентов с подозрением на СГХС, так как факт присутствия заболевания атеросклеротического генеза среди родственников в сочетании с увеличением уровня ХС ЛПНП являются критериями диагностики подтверждения диагноза [123].

При изучении семейного анамнеза детей с СГХС, включенных в настоящее исследование, выявлена 100% отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у мужчин до 55 лет, у женщин до 60 лет (таблица 2). Среди родственников первой линии родства отягощенная наследственность по отцовской линии составила 84,1%, с материнской линии – 15,9%. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 84% (102) родителей, атеросклероз брахиоцефальных артерий имели 89% (109), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) 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, а в 20% (25) случаев произошел в возрасте до 40 лет. Несмотря на выраженную патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, у родителей детей основной группы отмечались факторы риска, такие как курение в 41% (50) случаев, избыточная масса тела у 31% (38). Наличие у себя ксантоматоза кожи отметили 9,8% (12).

Следует отметить, что 18% (22) родителей были осведомлены об изменениях в липидограмме и проходили плановые медицинские осмотры. Остальные, несмотря на наследственную отягощенность, ранее не обследовались. Вероятно, это связано с низкой информированностью и мотивацией со стороны пациентов.

Анализируя особенности семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям родителей контрольной группы было выявлено, что только в 2%(3) случаях отмечалась артериальная гипертензия. Эпизодов ОКС и ОНМК не зарегистрировано.

Таблица 2 – Клинико-анамнестические и лабораторные показатели родителей контрольной и основной групп

	Родители детей		p
	Контрольная группа n=121	СГХС n=122	
Возраст, лет, М ± SD	43,7±4,8	44,6±5,2	<0,05
ОКС	0	39%(47)	<0,05
Возраст события ОКС, годы, Me(Q1-Q3)	-	39,0 (37,0–44,5)	
ОНМК	0	6,6%(8)	<0,05
Возраст события ОНМК, годы, Me(Q1-Q3)	-	50,5 (47,5–52,8)	
ИБС	0	84%(102)	<0,05
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	0	89%(109)	<0,05
Ксантомы, ксантеллазмы, липоидная дуга роговицы	0	9,8%(12)	<0,05
Артериальная гипертензия	2%(3)	48%(58)	<0,05
Курение	29,7%(36)	41%(50)	<0,05
Ожирение/избыточная масса тела	29%(35)	31%(38)	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л, Me(Q1-Q3)	4,1(3,2-4,6)	7,71 (7,21–8,40)	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me(Q1-Q3)	2,5(2,1-3,4)	5,20 (4,80–5,95)	<0,05

Всем детям была проведена оценка физического развития, которая показала отсутствие статистически значимых различий по возрасту, полу, росту и весу среди участников основной и контрольной групп (таблица 3). При индивидуальном анализе параметров пациентов с СГХС выявлено, что 86% (105) из них имели нормальную массу тела по z-score индекса массы тела (ИМТ). Избыточная масса тела отмечалась у 7,4%(9) детей, ожирение в 0,8%(1) случаев. Белково-энергетическая недостаточность выявлена у 5,8% пациентов, из них лёгкой степени - у 4-х детей и 3 ребёнка имели умеренную степень.

У детей контрольной группы нормальную массу тела по z-score ИМТ имели 92%(111) детей. Избыточная масса тела зарегистрирована у 6,6%(8) детей. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) выявлена в 1,7%(2) случаев.

Таблица 3 – Возрастно-половые и физические характеристики обследуемых детей

Характеристика	Контрольная группа n = 121 Me(Q1-Q3)	СГХС n = 122 Me(Q1-Q3)	p
Возраст, лет	10,0 (7,0–14,0)	10,8 (7,0–14,0)	0,8033
Пол			0,7497
Девочки	61/121 (50%)	64/122 (52%)	0,849
Мальчики	60/121 (50%)	58/122 (48%)	
Рост, см	144 (126–163)	145 (126–162)	0,9149
Вес, кг	39 (25–51)	40 (25–52)	0,7828
Площадь поверхности тела, м ²	1,24 (0,92–1,51)	1,27 (0,93–1,51)	0,9389
ИМТ, кг/м ²	17,85 (15,99–19,61)	18,55 (15,97–20,42)	0,2873
z-score ИМТ	0,1 (-0,4– 0,8)	0,2 (-0,4 – 0,5)	0,382
z-score масса тела к возрасту	-0,1 (-0,4 – 0,3)	-0,2 (-0,6 – 0,2)	0,453
z-score длина тела к возрасту	-0,1 (-0,5 – 0,5)	-0,2 (-0,6 – 0,5)	0,215

Проведен анализ физических параметров включенных в исследование детей в разрезе возрастных подгрупп 5-7 лет, 8-12 лет, 13-17 лет (таблица 4). Представленные результаты показали отсутствие статистически значимых

различий по возрасту, полу, росту и весу среди участников основной и контрольной групп.

Индивидуальный анализ физического развития показал, что в группе 5-7 лет нормальная масса тела по z-score ИМТ была представлена у 89% участников контрольной группы и 81% пациентов СГХС. Избыточная масса тела зарегистрирована у 5,7% здоровых детей и 8,3% детей основной группы. Ожирение в контрольной группе выявлено не было, в то время как у пациентов с СГХС данные отклонения представлены в 2,8% случаев. Белково-энергетическая недостаточность легкой степени отмечалась у 5,7% обследованных контрольной группы и 2,8% детей с СГХС. БЭН умеренной степени в контрольной группе выявлено не было, а у детей с СГХС отмечалась в 5,6% случаев.

В группе 8-12 лет нормальную массу тела по z-score ИМТ имели 89% детей контрольной группы и 84% пациентов СГХС, избыточная масса тела в данной возрастной когорте участников была выявлена у 11% и 9,1% соответственно. БЭН легкой степени среди детей контрольной группы представлена не была, среди пациентов с СГХС зарегистрирована у 6,8% участников. Ожирение и БЭН умеренной степени выявлены не были как среди участников контрольной, так и основной групп.

В группе 13-17 лет нормальная масса тела по z-score ИМТ была представлена у 98% детей контрольной группы и 93% пациентов СГХС, избыточная масса тела у 2,4% и 4,8% соответственно. БЭН умеренной степени у детей контрольной группы не была зафиксирован, а среди участников основной группы – 2,4% случаев. Ожирение и БЭН легкой степени в обеих группах представлены не были.

Проведенный анализ физического развития участников исследования показал, что как среди детей контрольной группы, так и среди пациентов с СГХС не было детей с выраженными отклонениями в физическом развитии. Подавляющее большинство детей в обеих группах имели нормальную массу тела. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий физического развития детей с СГХС от общей популяции.

Таблица 4 – Возрастно-половые и физические характеристики обследуемых детей в зависимости от возрастной подгруппы

Характеристика	5-7 лет			8-12 лет			13-17 лет		
	Контрольная группа n = 35 Me(Q1-Q3)	СГХС n = 36 Me(Q1-Q3)	p	Контрольная группа n = 45 Me(Q1-Q3)	СГХС n = 44 Me(Q1-Q3)	p	Контрольная группа n = 41 Me(Q1-Q3)	СГХС n = 42 Me(Q1-Q3)	p
Возраст	6,0 (5,0–7,0)	6,0 (6,0–7,0)	0,7918	10,0 (9,0–11,0)	10,0 (9,0–11,0)	0,5453	15,0 (14,0–16,0)	15,0 (14,0–16,0)	0,7027
Пол			0,9042			0,5934			0,9157
Девочки	18/35 (51%)	18/36 (50%)	0,5421	22/45 (49%)	24/44 (55%)	0,2494	21/41 (51%)	22/42 (52%)	0,6782
Мальчики	17/35 (49%)	18/36 (50%)		23/45 (51%)	20/44 (45%)		20/41 (49%)	20/42 (48%)	
Рост, см	115 (110–123)	120 (115–124)	0,1790	142 (135–150)	144 (140–148)	0,9280	166 (163–172)	165 (160–171)	0,2920
Вес, кг	21,0 (20,0–22,5)	23,0 (21,0–25,0)	0,0696	37 (31–41)	39 (33–42)	0,6571	58 (50–64)	55 (52–62)	0,5198
ПШТ, м ²	0,81 (0,78–0,88)	0,88 (0,82–0,92)	0,0621	1,22 (1,08–1,31)	1,25 (1,16–1,31)	0,6165	1,64 (1,50–1,74)	1,58 (1,50–1,68)	0,2434
ИМТ, кг/м ²	15,43 (14,99–16,33)	15,89 (14,99– 16,59)	0,4900	17,85 (16,57–19,29)	18,42 (16,98–19,50)	0,2732	20,32 (19,05–22,02)	20,60 (20,08–21,38)	0,6260

При проведении общего осмотра и физикального обследования детей основной и контрольной групп особое значение уделялось выявлению таких характерных признаков гиперлипидемии, как ксантомы, корнеальная дуга роговицы, утолщение ахиллова сухожилия. Необходимо подчеркнуть, что ни у одного ребёнка не было выявлено вышеупомянутых особенностей. Одновременно с этим у пациентов уже с раннего возраста регистрируются выраженное повышение ОХ и ХС ЛПНП.

Нами был проведен анализ липидограммы у обследованных детей, который показал статистически значимое увеличение общего холестерина, ХС ЛПНП в группе СГХС, что является характерным для данного заболевания (таблица 5). Наряду с этим, выявлено повышение ХС ЛПВП ($p < 0,0001$), триглицеридов ($p < 0,05$) у детей основной группы в сравнении со здоровыми сверстниками, хотя данное увеличение не является патологическим и укладывается в референсные интервалы для детского возраста. Анализ возрастных особенностей показал, что значения ОХ и ХС ЛПНП были значимо увеличены у пациентов с СГХС во всех возрастных подгруппах в сравнении с участниками контрольной группы аналогичного возраста (таблица 6). Уровень 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, $p = 0,0328$ соответственно) и 8-12 лет ($1,34 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,16 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,0001$ соответственно). При оценке триглицеридов было выявлено повышение показателей 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, $p = 0,0002$), что возможно связано с возрастающей значимостью алиментарного фактора в подростковом периоде.

Всем пациентам, включенным в основную группу, было проведено секвенирование ДНК. Использована кастомная таргетная панель, включающая гены интереса (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, APOE). Генетическое тестирование 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%) (рисунок 2). Полученные результаты согласуются с литературными данными [117]. Отрицательный результат секвенирования ДНК, вероятно, связан с наличием патогенных вариантов в регуляторных областях обследованных генов (промоторы, энхансеры), а также в других генах, связь которых с СГХС на данный момент не установлена [250].

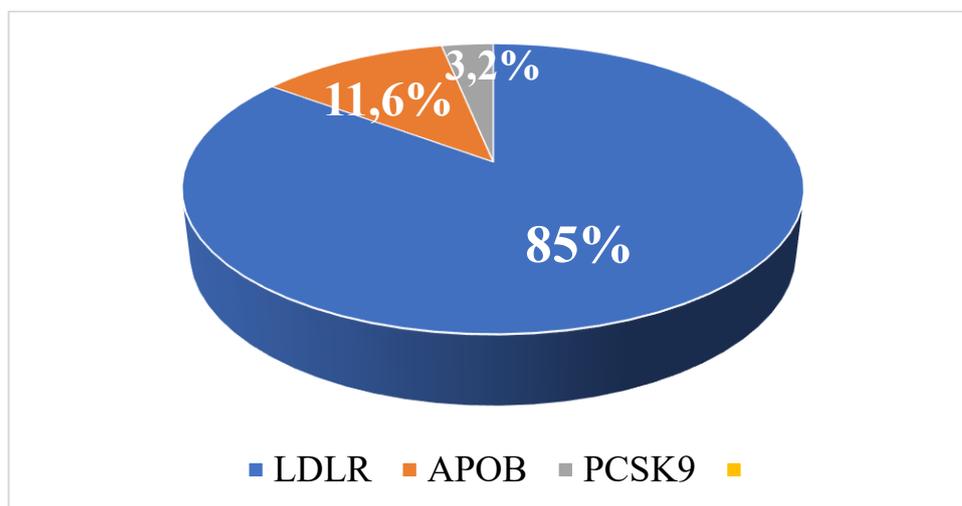


Рисунок 2 – Результаты генетического тестирования пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Результаты клинико-лабораторных исследований детей с СГХС показали, что при выраженном значимом повышении общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, в детском возрасте практически отсутствуют жалобы, клиническая картина, характерные для заболевания (ксантома тоз кожи, утолщение ахиллова сухожилия, корнеальная дуга роговицы), что крайне затрудняет диагностику семейной гиперхолестеринемии в педиатрической популяции. То есть наблюдается «тихое», длительное, бессимптомное течение заболевания. Учитывая эту особенность, представляется значимым проведение инструментальных методов обследования детей с СГХС для оценки состояния их сердечно-сосудистой системы.

Таблица 5 – Липидный профиль обследуемых детей, Me (Q₁-Q₃)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	р
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

Таблица 6 – Липидный профиль обследуемых детей в разрезе возрастных подгрупп

Показатель	5-7 лет			8-12 лет			13-17 лет		
	Контрольная группа n = 35	СГХС n = 36	р	Контрольная группа n = 45	СГХС n = 44	р	Контрольная группа n = 41	СГХС n = 42	р
ОХ, ммоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	3,58 (3,22– 4,10)	7,20 (6,90– 7,70)	<0,0001	3,64 (3,50–4,10)	7,30 (6,90–7,72)	<0,0001	3,82 (3,49–4,13)	7,42 (7,01– 7,77)	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л M ± SD	1,16 (0,23)	1,27 (0,21)	0,0328	1,16 (0,17)	1,34 (0,21)	<0,0001	1,13 (0,17)	1,23 (0,21)	0,0589
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	2,20 (1,90– 2,43)	5,58 (4,90– 5,98)	<0,0001	2,30 (1,90–2,40)	5,19 (4,88–5,70)	<0,0001	2,14 (2,01–2,50)	5,08 (4,80– 5,28)	<0,0001
ТГ, ммоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,10 (0,90– 1,25)	1,10 (0,88– 1,31)	0,9494	1,00 (0,77–1,20)	1,02 (0,80–1,20)	0,6356	0,89 (0,68–1,12)	1,10 (1,00– 1,30)	0,0002

3.2 Анализ состояния сердечно-сосудистой системы по данным электрокардиографии, эхокардиографии, суточного мониторирования артериального давления

Для характеристики функционального состояния сердца у обследованных были использованы показатели его электрической активности, регистрируемые при помощи электрокардиографии. По данным регистрации стандартной ЭКГ у обследованных детей были проанализированы особенности ритма сердца и проводимости (таблица 7). У детей с СГХС чаще относительно контрольной группы встречались нодотопные нарушения автоматизма синоатриального узла в виде синусовой тахикардии, гетеротопные аритмии в виде миграции водителя ритма, нарушения проводимости, в т.ч. укорочения PQ-интервала.

Таблица 7 – Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца по данным электрокардиографии

Признак	Контрольная группа, n=121		СГХС, n=122		p
	абс.	%	абс.	%	
Нодотопные аритмии:	7	5,7	15	12,2	0,023
- синусовая брадикардия	5	4,1	7	5,7	0,484
- синусовая тахикардия	2	1,6	8	6,5	0,021
Гетеротопные аритмии:	8	6,6	17	13,9	0,042
- миграция водителя ритма	3	2,5	9	7,3	0,018
- предсердный ритм	5	4,1	8	6,5	0,431
Нарушение проводимости:	17	14,0	29	23,7	0,041
- атриовентрикулярная блокада 1 степени	8	6,6	8	6,5	0,360
- укорочение PQ-интервала	4	3,3	14	11,4	0,033
- синоатриальная блокада 2 степени	5	4,1	7	5,7	0,494

Всем детям было проведено эхокардиографическое исследование и сравнительный анализ полученных показателей (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели эхокардиографического исследования у обследованных детей Ме(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа, n=121	СГХС, n=122	p
ДАо, мм	25,1 (24,2 – 30,5)	26,0 (23,0 – 29,0)	0,462
РаскАоК, мм	21,0 (18,0 – 22,0)	18,3 (17,0 – 20,8)	0,052
ЛП, мм	27,3 (25,6 – 31,1)	25,4 (23,0 – 27,0)	0,062
ПЖ, мм	12,5 (10,0 – 14,5)	14,1 (11,0 – 17,5)	0,320
ТМЖП, мм	6,3 (5,2-7,0)	6,5 (5,4 – 7,0)	0,461
ТЗС ЛЖ, мм	6,0 (5,0 – 7,0)	6,15 (5-6,8)	0,79
КДР, мм	41,0 (38,0 – 44,0)	42,0 (38,0 – 45,0)	0,057
КСР, мм	28,0 (26,4 – 30,5)	30,0 (26,5 – 31,0)	0,574
ЧСС, уд/мин	83,6(75-90)	81,8(72-88)	0,065

Статистически значимой разницы в показателях диаметра корня аорты, амплитуды раскрытия аортального клапана, размеров левого предсердия, правого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, конечного диастолического и систолического размеров левого желудочка выявлено не было.

Всем пациентам было проведено определение показателей гемодинамики и проведен их сравнительный анализ. Оценка проводилась по показателям, характеризующим систолическую функцию левого желудочка: минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), фракция укорочения (ФУ), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (таблица 9).

Таблица 9 – Гемодинамические параметры сердца у обследованных детей, Ме (Q₁-Q₃)

Показатель	Контрольная группа, n=121	СГХС, n=122	p
ФВ, %	67,0 (65,3 – 71,0)	66,0 (64,0 – 70,0)	0,372
ФУ, %	37,0 (34,5 – 43,0)	36,0 (34,0 – 42,5)	0,115
УО, мл	41,0 (35,0 – 45,0)	40,0 (36,0 – 43,5)	0,355
МОК, л/мин	4,17 (3,25 – 4,35)	3,99 (3,05 – 4,35)	0,742
СИ, л/мин/м ²	3,3 (2,8-3,5)	3,1 (2,7-3,4)	0,425

У обследованных детей ФВ, ФУ, УО регистрировались в одинаковых диапазонах значений и статистически значимой разницы между группами

получено не было ($p = 0,372$, $p = 0,115$, $p=0,355$ соответственно). МОК и СИ являются информативными параметрами, позволяющим оценить особенности гемодинамики. Проведенный анализ показал более низкие их значения в группе с СГХС. Однако, статистически значимой разницы между группами выявлено не было.

Одним из показателей, характеризующих гипертрофию миокарда, является масса миокарда левого желудочка. Был проведен анализ ММЛЖ и его индексированного значения (Таблица 10). В исследуемых группах отличий по ММЛЖ, индексированной ММЛЖ к росту в степени 2,7, статистически значимой разницы получено не было.

Таблица 10 – Показатели массы миокарда левого желудочка и его индексированных показателей у обследованных детей, Me (Q₁-Q₃)

Признак	Контрольная группа, n=121	СГХС, n=122	p
ММЛЖ, г	73,7 (47,0–87,9)	75,2 (41,2–81,2)	0,695
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	26,1 (22,3–29,0)	25,4 (22,4–28,8)	0,893

При индивидуальном анализе значений ИММЛЖ^{2,7} показано, что у 12,2% (n = 15) детей с СГХС исследуемый показатель превышал значения 95-го перцентиля, что составляло для мальчиков > 45,68 г/м^{2,7}, для девочек > 42,6 г/м^{2,7}, в то время как среди детей контрольной группы таких данных получено не было. Данных пациентов можно выделить в группу риска по развитию гипертрофии левого желудочка. Пациентов с превышением значений 99-го перцентиля выявлено не было.

Всем детям было проведено суточное мониторирование артериального давления (таблица 11). В группе пациентов с СГХС было зарегистрировано статистически значимое увеличение показателей САД за сутки (109,0 (101,0 – 115,0) мм рт. ст.), в дневное (113,0 (106,0 – 119,0) мм рт. ст.) и ночное время (98,0 (89,0 – 106,0) мм рт. ст.) относительно значений САД здоровых детей (105,0 (98,0 – 112) мм рт. ст., 111,0 (102,0 – 117,0) мм рт. ст., 94,0 (87,0 – 103,0) мм рт. ст., $p=0,008$, $p=0,037$, $p=0,010$ соответственно). Кроме того, выявлено статистически

значимое увеличение параметров среднего пульсового давления в основной группе (44,5 (37-47) мм рт. ст.) относительно ПАД здоровых сверстников (42,0 (34-44) мм рт. ст., $p=0,042$).

У детей с СГХС феномен «гипертензии белого халата» был диагностирован в 68,8% (84) случаев. Следует отметить, что у 4,9% (5) обследованных была впервые выявлена лабильная артериальная гипертензия. В контрольной группе 71,2% (86) обследованных имели феномен «гипертензии белого халата». Пациентов с артериальной гипертензией среди детей контрольной группы выявлено не было.

Таблица 11 – Показатели суточного мониторирования артериального давления у обследованных детей, Ме (Q₁-Q₃)

Признак	Период наблюдения	Контрольная группа, n=121	СГХС, n = 122	p
САД, мм рт. ст.	сутки	105,0 (98,0 – 112)	109,0 (101,0 – 115,0)	0,008
	день	111,0 (102,0 – 117,0)	113,0 (106,0 – 119,0)	0,037
	ночь	94,0 (87,0 – 103,0)	98,0 (89,0 – 106,0)	0,010
ДАД, мм рт. ст.	сутки	67,0 (62,0 – 70,0)	68,0 (64,0 – 71,0)	0,234
	день	70,0 (65,0 – 74,0)	70,0 (66,0 – 73,0)	0,952
	ночь	60,0 (55,0 – 64,0)	61,0 (55,0 – 64,7)	0,420
ИВ САД, %	сутки	7 (1,0 – 13,0)	8 (2,0 – 12,0)	0,681
	день	11,0 (1,0 – 17,0)	10,0 (3,0-16,0)	0,878
	ночь	5 (1,0 – 8,0)	5,5 (0,0 – 11,0)	0,549
ИВ ДАД, %	сутки	3,0 (0,0 – 8,0)	3,0 (0,0 – 9,0)	0,954
	день	5,0 (0,0 – 11,0)	1,0 (0,0 – 11,0)	0,290
	ночь	2,0 (0,0 – 5,0)	3,0 (0,0 – 7,0)	0,3
ЧСС, уд/мин.	сутки	78,0 (71,0 – 92,0)	81,0 (72,0 – 92,5)	0,156
	день	81,0 (76,0 – 90,5)	84,0 (81,0 – 95,0)	0,169
	ночь	74,0 (58,5 – 82,0)	71,0 (62,0 – 78,0)	0,372
ПАД среднее, мм рт. ст.	сутки	42,0 (34-44)	44,5 (37-47)	0,042
Утренний подъем по Карио, мм рт. ст.	-	16,0 (12,5 – 22,0)	18,0 (14,5 – 22,4)	0,652

При сравнении показателей ДАД, индекса времени гипертензии по САД и ДАД статистически значимых различий между основной и контрольной группами выявлено не было.

Анализ циркадной организации суточного профиля АД показал, что в группе здоровых детей нормальный циркадный ритм по САД (dippers) регистрировался у 87,2% детей, недостаточное ночное снижение САД (non-dippers) у 10,2%, избыточное снижение САД (over-dippers) у 2,6% (таблица 12). В группе пациентов с СГХС dippers, non-dippers, over-dippers по САД зафиксировано 82,0 %, 14,0 %, 4,0 % случаев соответственно.

Таблица 12 – Характеристика циркадной организации суточного профиля АД, %

Показатели	САД		p	ДАД		p
	контрольная группа, n=121	СГХС n=122		контрольная группа, n=121	СГХС n=122	
Dippers	87,2	82,0	0,232	91,6	77,6	0,025
Non-dippers	10,2	14,0	0,067	8,4	22,4	0,014
Over-dippers	2,6	4,0	0,125	-	-	-
Night-peakers	-	-	-	-	-	-

При анализе циркадного профиля ДАД выявлены статистически значимые отличия между группами. У детей с СГХС (77,6%) зарегистрировано снижение частоты dippers по ДАД относительно здоровых участников (91,6%), $p=0,025$ и увеличение пациентов non-dippers по ДАД (22,4% против 8,4%, $p=0,014$). В проведенном исследовании наиболее грубых нарушений суточного биоритма АД – превышение средненочных значений АД над среднедневными, когда СИ принимает отрицательное значение (группа nightpeakers) – выявлено не было.

Таким образом, проведенный анализ полученных результатов показал, что у детей с семейной гиперхолестеринемией отмечается выраженный отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. Несмотря на то, что возраст родителей исследуемых групп был примерно одинаковый, подавляющее большинство родителей с СГХС имели перенесенный острый коронарный синдром, эпизод острого нарушения мозгового кровообращения, страдали ишемической болезнью сердца, атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Кроме

того, средний возраст событий ОКС составил 39,0 лет. В то время, как у родителей обследованных контрольной группы аналогичных событий отмечено не было. Следовательно, принимая во внимание наследственный характер СГХС, необходима как можно более раннее выявление и обследование данной когорты пациентов.

Следует отметить, что, если у взрослых пациентов с СГХС присутствуют клинические проявления заболевания, такие как ксантомы, ксантеллазмы, липоидная дуга роговицы, у детей напротив – отмечается полное отсутствие клинических признаков. При анализе физического развития в обеих группах не было выявлено детей с выраженными отклонениями – ожирением или белково-энергетической недостаточностью тяжелой степени. Подавляющее большинство участников в обеих группах имели нормальную массу тела. Полученные данные свидетельствуют о том, что физическое развитие детей с СГХС не может являться критерием выявления заболевания и его возможных осложнений. Данная когорта пациентов требует проведения обследования с применением лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Проведенный анализ липидограммы показал, что уровни ОХ, ХС ЛПНП, ТГ были статистически значимо выше у детей с СГХС относительно контрольной группы уже с возраста 5–7 лет. С учетом высокого уровня липидов, детям было проведено углубленное обследование сердечно-сосудистой системы. При этом анализ результатов эхокардиографии не выявил признаков гипертрофии миокарда ЛЖ как в контрольной, так и в основной группе, однако, 12,2% детей с СГХС имели ИММЛЖ^{2,7}, превышающий значения 95-го перцентиля. Данных пациентов можно выделить в группу риска, что подтверждает значимость регулярного проведения эхокардиографии у детей с СГХС. Проведённое исследование суточного мониторирования артериального давления показало, что течение семейной гиперхолестеринемии у детей сопровождалось статистически значимым снижением количества детей с СГХС с *dippers* по ДАД, при этом зарегистрировано увеличение доли пациентов с ригидным ритмом. Кроме того, в группе детей с СГХС впервые были диагностированы пациенты с лабильной артериальной

гипертензией (4,9%), не имевшие клинических жалоб. Таким образом, дети с СГХС нуждаются в полноценном углубленном обследовании сердечно-сосудистой системы начиная с детского возраста.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА УРОВНЯ ЛИПИДНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

4.1 Содержание аполипопротеина А1, аполипопротеина В, соотношения АпоВ/ АпоА1 у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Аполипопротеины являются важными структурными и функциональными белками в частицах липопротеинов. Аполипопротеины группы А являются главными белковыми компонентами ХС ЛПВП [12]. Примерно 70% ХС ЛПВП представлено аполипопротеином А1 (АпоА1). В ряде исследований показано, что АпоА1 стабилизирует антиатерогенные частицы ХС ЛПВП, управляет их метаболизмом и функциональными взаимодействиями [12]. Другим важным аполипопротеином является аполипопротеин В, уровень которого отражает общее количество потенциально атерогенных частиц, в том числе ХС ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности, ХС ЛПНП [226].

Нами была проведена оценка уровня АпоА1 среди детей основной и контрольной групп. При сравнительном анализе была обнаружена статистически значимая разница в концентрации аполипопротеина А1: показатель был выше в группе здоровых детей и составил 128 (119–140) мг/дл по сравнению со значениями пациентов с СГХС – 118 (110,2–127) мг/дл ($p < 0,0001$, рисунок 3). При анализе возрастных особенностей уровня АпоА1 выявлено, что во всех возрастных группах его концентрация была значимо выше среди детей контрольной группы относительно пациентов с СГХС (таблица 13). Статистически значимой зависимости концентрации аполипопротеина А1 от возраста как в группе контроля, так и у пациентов СГХС выявлено не было.

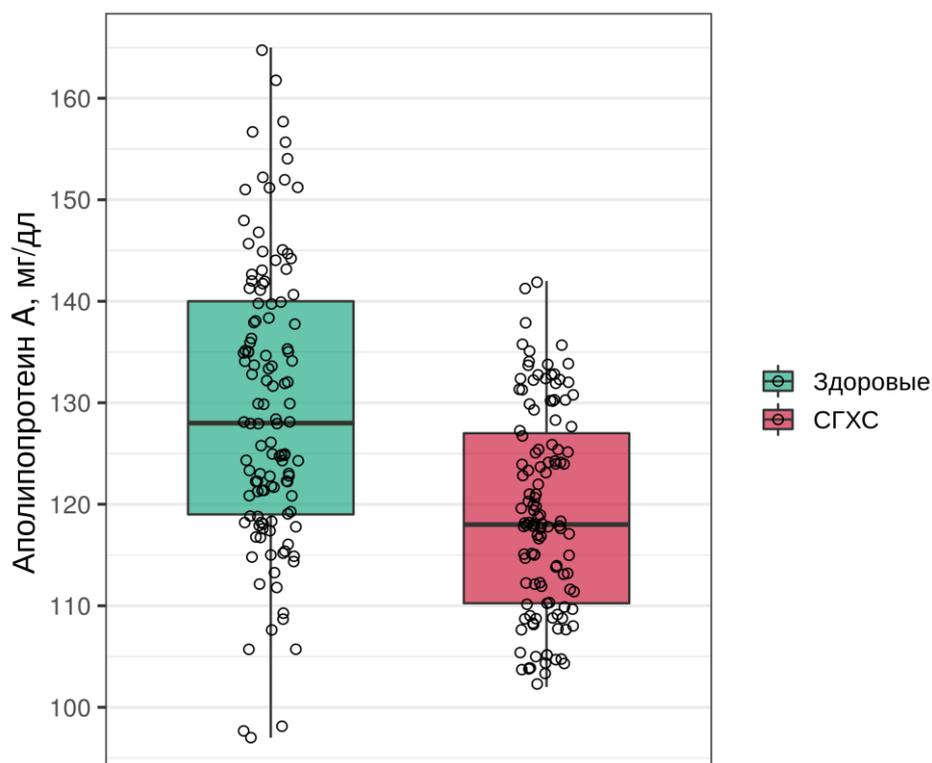


Рисунок 3 – Концентрация аполипопротеина А1 у обследуемых детей

Таблица 13 – Концентрация аполипопротеина А1 у обследуемых детей в зависимости от возраста (мг/дл), Ме (Q₁-Q₃)

Когорта	Контрольная группа n=121	СГХС n=122	p ¹
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 ²	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	–

p¹ – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, p² – p-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

При анализе концентрации АпоВ в сыворотке крови у исследуемых групп детей выявлено статистически значимое увеличение его уровня в группе СГХС в сравнении с детьми контрольной группы (98 (87,2–110) мг/дл и 68 (58–77) мг/дл соответственно, p <0,0001). При сравнении концентрации аполипопротеина В в зависимости от возраста обнаружено, что во всех подгруппах среди пациентов с

СГХС зарегистрировано повышение изучаемого показателя относительно здоровых детей (таблица 14). При этом показатели АпоВ в обеих исследуемых группах не зависели от возраста.

Таблица 14 – Концентрация аполипопротеина В у обследуемых детей (мг/дл), Me (Q₁-Q₃)

Когорта	Контрольная группа n=121	СГХС n=122	p ¹
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 ²	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	–

p¹ – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, p²– p-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

В исследованиях последних лет было показано, что имеет значение не только изолированное определение уровня циркулирующих АпоА и АпоВ, наибольшую ценность представляет оценка отношения уровней АпоВ/АпоА [49].

В настоящей работе проведен расчет соотношения АпоВ/АпоА1 и его сравнительный анализ в исследуемых группах. Выявлено, что у детей с СГХС изучаемое соотношение было статистически значимо выше относительно здоровых детей (0,83 (0,72–0,93) и 0,51 (0,45–0,60) соответственно, p <0,0001) (таблица 15). При этом оценка соотношения АпоВ/АпоА1 в разрезе возрастных подгрупп показало статистически значимое увеличение показателя в когорте пациентов СГХС в группе 5-7 лет, 8-12 лет и 13-17 лет (0,88 (0,77–0,93) мг/дл, 0,76 (0,67–0,89) мг/дл, 0,86 (0,74–0,93) мг/дл соответственно) относительно аналогичных возрастов контрольной группы (0,51 (0,44–0,65) мг/дл, 0,52 (0,46–0,60) мг/дл, 0,50 (0,45–0,55) мг/дл соответственно) (таблица 15). Анализ соотношения АпоВ/АпоА1 показал, что как в основной, так и в контрольной группе статистически значимых отличий в зависимости от возраста выявлено не было.

Таблица 15 – Показатели соотношения АпоВ/АпоА1 у обследуемых детей, Ме (Q₁-Q₃)

Когорта	Контрольная группа n=121	СГХС n=122	p ¹
Когорта в целом	0,51 (0,45–0,60)	0,83 (0,72–0,93)	<0,0001
1. 5-7 лет	0,51 (0,44–0,65)	0,88 (0,77–0,93)	<0,0001
2. 8-12 лет	0,52 (0,46–0,60)	0,76 (0,67–0,89)	<0,0001
3. 13-17 лет	0,50 (0,45–0,55)	0,86 (0,74–0,93)	<0,0001
p ²	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	–

p¹ – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, p² – p-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

Учитывая важную роль АпоА1 и АпоВ в диагностике липидных нарушений, нами была построена ROC-кривая с целью возможности применения данного соотношения для диагностики СГХС в детском возрасте (рисунок 4). В качестве критерия диагностической эффективности рассчитывалась площадь под кривой с соответствующим 95% доверительным интервалом. Она составила 0,95 (95% ДИ: 0,93; 0,98), p<0,001, что, согласно экспертной оценке шкалы AUC, соответствует отличному качеству модели, и доказывает ее высокую прогностическую ценность. Для оценки порога оптимального порогового значения АпоВ/АпоА1 использовалась J-статистика Юдена. В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность и специфичность с соответствующими 95% точными доверительными интервалами. Результаты статистического анализа показали, что соотношение АпоВ/АпоА1 $\geq 0,645$ являлось оптимальным (чувствительность - 92,6 (95% ДИ: 86,5; 96,6), специфичность – 86,0 (95% ДИ: 78,5; 91,6)) для диагностики семейной гиперхолестеринемии для детей в возрасте 5-17 лет включительно (патент №2793517).

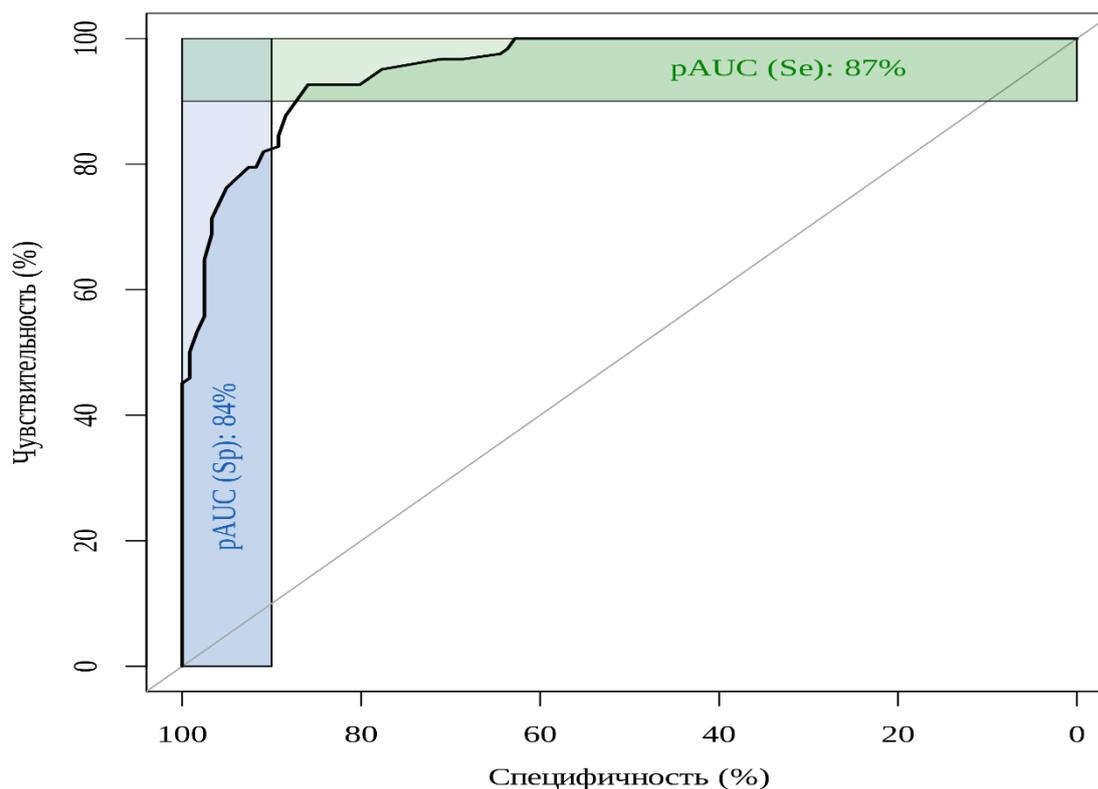


Рисунок 4 – Чувствительность и специфичность соотношения ApoB/ApoA1 для диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте

Клинический пример 1.

Родители ребенка Б., 8 лет, обратились с жалобами на изменения в липидограмме в виде увеличения уровня ОХ до 10,1 ммоль/л, ХС ЛПНП до 6,07 ммоль/л.

Проведен врачебный осмотр ребенка. Из анамнеза выявлено, что у отца ребенка (возраст 45 лет) атеросклероз брахиоцефальных артерий. Вторичные причины гиперлипидемии исключены. Ожирение, артериальная гипертензия не отмечались. Проведено определение аполипопротеинов А1 и В в сыворотке крови, вычисление их соотношения. Результаты показали, что уровень ApoA1 составил 136 мг/дл, уровень ApoB 102 мг/дл, соотношение ApoB/ApoA1= 0,75. Согласно представленному способу, при значении ApoB/ApoA1, равному 0,645 и выше, диагностируют семейную гиперхолестеринемия.

Генетическое тестирование выявило наличие мутации в экзоне 6 гена LDLR (NM_000527, MIM_143890, Hypercholesterolemia, familial, 1_аутосомно доминантный тип наследования) – гетерозиготная замена, имеющая патогенетический характер. Далее ребенок был взят на диспансерный учет врачом детским кардиологом в условиях специализированной липидологической клиники.

Клинический пример 2.

Ребенок Р., 13 лет, обратился с жалобами на изменения в липидограмме, выявленные во время предыдущей госпитализации. Ожирение, артериальная гипертензия были исключены. Наследственный анамнез не отягощен. В липидограмме отмечалось повышение уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л и ХС ЛПНП до 3,8 ммоль/л. Результаты измерения аполипопротеинов в сыворотке крови показали, что уровень АпоА1 составил 134 мг/дл, уровень АпоВ 65 мг/дл, соотношение АпоВ/АпоА1 0,48. Согласно представленному способу, при значении АпоВ/АпоА1, равному 0,645 и выше, диагностируют семейную гиперхолестеринемию. Учитывая, что у пациента значение АпоВ/АпоА1 было ниже 0,645, семейная гиперхолестеринемия диагностирована не была.

Проведенное генетическое тестирование не выявило генетических вариантов, связанных с моногенными дислипидемиями.

4.2 Уровень липопротеина (а) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Лп(а) является коронарогенным фактором риска и способствует атерогенезу путем прямого осаждения на артериальной стенке, увеличению продукции провоспалительных цитокинов за счет содержания в нем окисленного фосфолипида и, предположительно, представляющего собой мостик в цепочке доказательств, связывающих тромбоз и атеросклероз [170, 202].

В настоящем исследовании было выявлено статистически значимое повышение Лп(а) у пациентов с СГХС (14,8 (6,3–24,3) мг/дл) по сравнению со детьми контрольной группы (10,8 (5,5–14,8) мг/дл), $p = 0,0002$ (рисунок 5).

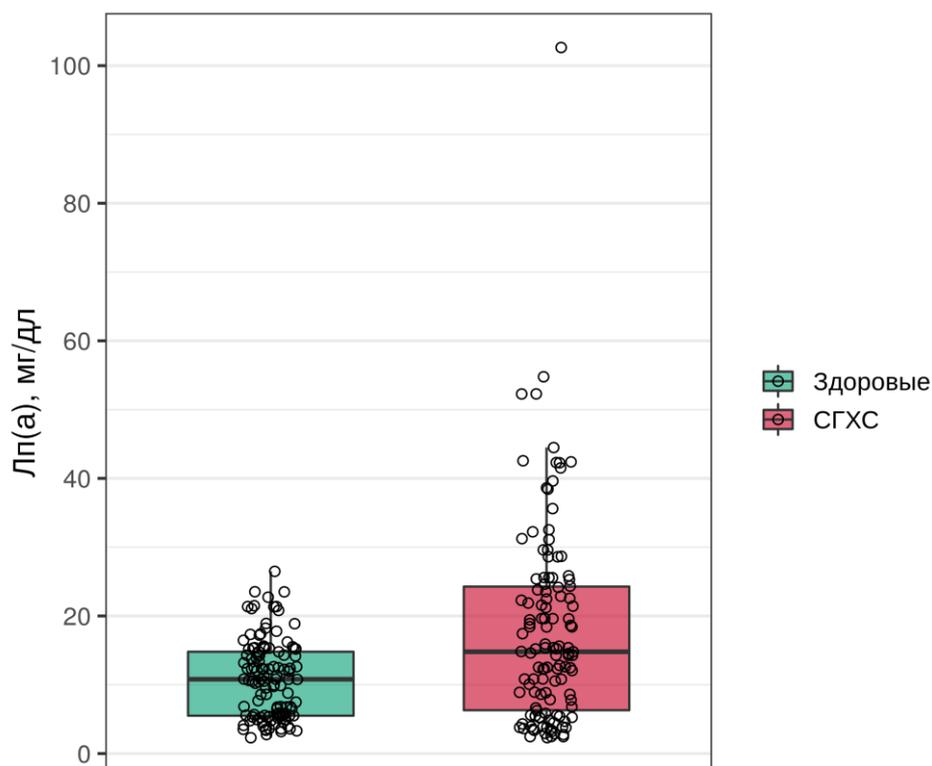


Рисунок 5 – Концентрация липопroteина (а) у обследуемых детей

При сравнении концентрации Лп(а) между основной и контрольной группами в зависимости от возраста значимые различия были выявлены только в возрастной группе 8-12 лет и сопровождались увеличением Лп(а) в группе СГХС (14,9 (5,5–25,4) мг/дл) относительно здоровых сверстников (8,6 (4,9–12,3) мг/дл), $p=0,0012$ (таблица 16).

Анализ содержания Лп(а) среди пациентов с СГХС в зависимости от возраста не выявил статистически значимых отличий между собой в группах 5-7 лет, 8-12 лет и 13-17 лет (16,6 (8,0–24,2) мг/дл, 14,9 (5,5–25,4) мг/дл и 13,4 (6,6–22,2) мг/дл соответственно, $p>0,05$). В контрольной группе статистически значимое снижение Лп(а) выявлено только в группе 8-12 лет (13,4 (6,7–15,5) мг/дл) относительно детей 5-7 лет (8,6 (4,9–12,3) мг/дл) $p=0,0111$.

Таблица 16 – Концентрация липопротеина (а) у обследуемых детей в зависимости от возраста (мг/дл), Ме (Q₁-Q₃)

Когорта	Контрольная группа n=121	СГХС n=122	p ¹
Когорта в целом	10,8 (5,5–14,8)	14,8 (6,3–24,3)	0,0002*
1. 5-7 лет	13,4 (6,7–15,5)	16,6 (8,0–24,2)	0,0755
2. 8-12 лет	8,6 (4,9–12,3)	14,9 (5,5–25,4)	0,0012*
3. 13-17 лет	10,8 (5,8–14,3)	13,4 (6,6–22,2)	0,1791
p ²	P ₁₋₂ =0,0111 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	–

p¹ – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, p²– p-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

Индивидуальный анализ содержания Лп(а) в сыворотке крови детей основной и контрольной групп показал, что в группе здоровых участников не было ни одного ребенка со значением Лп(а) более 30 мг/дл. Среди пациентов с СГХС 18 детей (14,7%) имели повышение Лп(а) более 30 мг/дл, при этом у 4-х из них показатель был более 50 мг/дл.

Учитывая то, что уровень Лп(а) является генетически обусловленным и полностью экспрессируется к первому году жизни человека, а также представленные в литературе связь высокого уровня Лп(а) с риском ранних сердечно-сосудистых событий среди членов семьи [113, 169], нами проведен подробный анализ отягощенной наследственности по сердечно-сосудистой патологии у родителей пробандов в зависимости от концентрации Лп(а) их детей. Особый акцент уделяли острому коронарному синдрому, а также возрасту его дебюта. Из 122 родителей у 23-х (18,9%) был зарегистрирован ОКС в возрасте до 40 лет. Уровень Лп(а) >30 мг/дл среди детей этих родителей был выявлен у 7 детей (из 23-х), что составило 30,4% (рисунок 6). При этом среди родителей, не имеющих в анамнезе ОКС до 40 лет количество детей с повышенным уровнем Лп(а)

составило 11 (из 99) – 11,1%. Статистический анализ показал, что шансы выявления уровня Лп(а) > 30 мг/дл у детей с СГХС при наличии отягощенного семейного анамнеза ранних ОКС среди родителей были выше в среднем в 3,5 раза (95% ДИ: 1,14; 10,33, $p = 0,0239$).

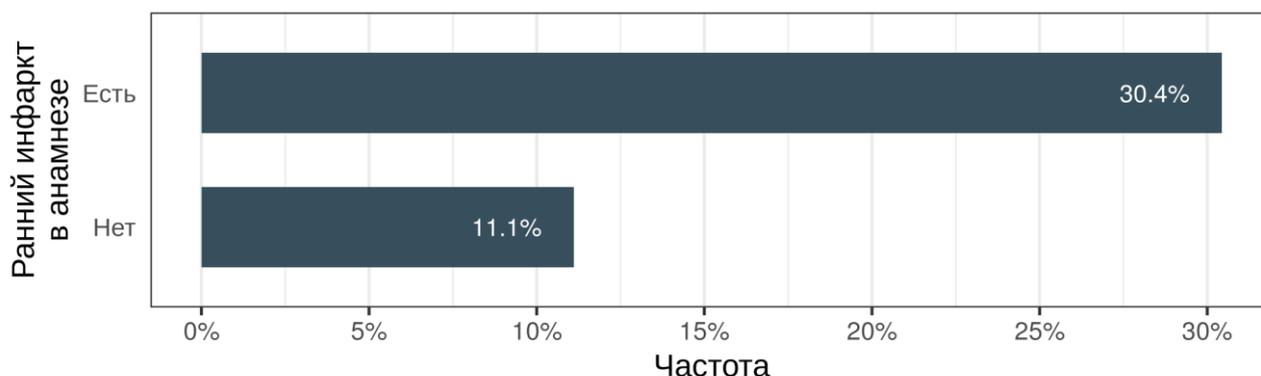


Рисунок 6 – Частота выявления уровня Лп(а) > 30 мг/дл у детей с СГХС в зависимости от отягощенности по инфаркту миокарда до 40 лет среди родителей-пробандов

Настоящее исследование показывает повышенную частоту высокого уровня Лп(а) у пациентов с СГХС по сравнению со здоровыми детьми. Полученные результаты согласуются с рядом исследований, в которых также продемонстрировано увеличение уровня Лп(а) при СГХС в детском возрасте по сравнению с контролем [178]. Выявлено, что дети с СГХС и уровнем Лп(а) > 30 мг/дл с большей вероятностью имеют членов семьи с дебютом острого коронарного синдрома в возрасте до 40 лет.

Несмотря на важность оценки ХС ЛПНП, как одного из основных предикторов ССЗ при СГХС, нами показано, что оценка уровня Лп(а) имеет не меньшее значение, чем исследование традиционного липидного профиля среди пациентов с СГХС в детском возрасте. В отличие от большинства липопротеинов, уровень Лп(а) полностью стабилизируется к первому-второму году и обусловлен генетической экспрессией [53, 144, 255]. Высокая наследуемость Лп(а) подчеркивает необходимость его измерения у пациентов с СГХС и представляет собой возможность для осуществления реверсивного каскадного скрининга с выявлением взрослых членов семьи с СГХС, имеющих еще больший риск ранних сердечно-сосудистых катастроф. Использование ХС ЛПНП в качестве основного

лабораторного прогностического маркера сердечно-сосудистого риска у детей с СГХС может не выявить когорту пациентов с риском формирования ранних ССЗ, что обуславливает необходимость оценки Лп(а) у детей с СГХС.

4.3 Анализ концентрации высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Как известно, важную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза наряду с липидными атерогенными факторами играет воспаление [141, 166]. С появлением воспалительной теории атеросклероза высокочувствительный С-реактивный белок используется в качестве одного из маркеров высокого риска сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза.

Нами было изучено содержание высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп. Выявлено статистически значимое повышение концентрации ВЧСРБ в группе детей с СГХС по сравнению с участниками контрольной группы (1,30 (0,61–2,40) мг/л и 0,33 (0,17–0,78) мг/л соответственно, $p < 0,0001$) (таблица 17). При сравнении уровня ВЧСРБ между группами в зависимости от возраста (таблица 17) статистически значимое увеличение было выявлено при СГХС в группе 5-7 лет, 8-12 лет и 13-17 лет (1,35 (0,56–2,30) мг/л, 1,30 (0,74–2,52) мг/л и 1,25 (0,53–2,48) мг/л соответственно) относительно здоровых сверстников аналогичного возраста (0,29 (0,17–0,68) мг/л, 0,32 (0,16–0,64) мг/л и 0,43 (0,17–0,98) мг/л соответственно). При этом содержание ВЧСРБ не менялось с возрастом детей и было относительно стабильным как в основной, так и в контрольной группах (таблица 17, рисунок 7).

Согласно данным Американской ассоциации сердца, рекомендовано выделять 3 степени риска развития субклинического атеросклероза по уровню концентрации ВЧСРБ в крови: низкую (< 1 мг/л), среднюю (1-3 мг/л) и высокую (> 3 мг/л) [30]. Нами проведен индивидуальный анализ содержания ВЧСРБ в сыворотке крови у детей СГХС. Выявлено, что среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией 36,8% (45) детей имели уровень ВЧСРБ от 1 до 3 мг/л, а у 16,3% (20) детей значение ВЧСРБ превышало 3 мг/л.

Таблица 17 – Концентрация ВЧСРБ у обследуемых детей (мг/л), Me (Q₁-Q₃)

Когорта	Контрольная группа	СГХС	p ¹
Когорта в целом	0,33 (0,17–0,78)	1,30 (0,61–2,40)	<0,0001
1. 5-7 лет	0,29 (0,17–0,68)	1,35 (0,56–2,30)	<0,0001
2. 8-12 лет	0,32 (0,16–0,64)	1,30 (0,74–2,52)	<0,0001
3. 13-17 лет	0,43 (0,17–0,98)	1,25 (0,53–2,48)	0,0002
p ²	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	–

p¹ – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, p² – p-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

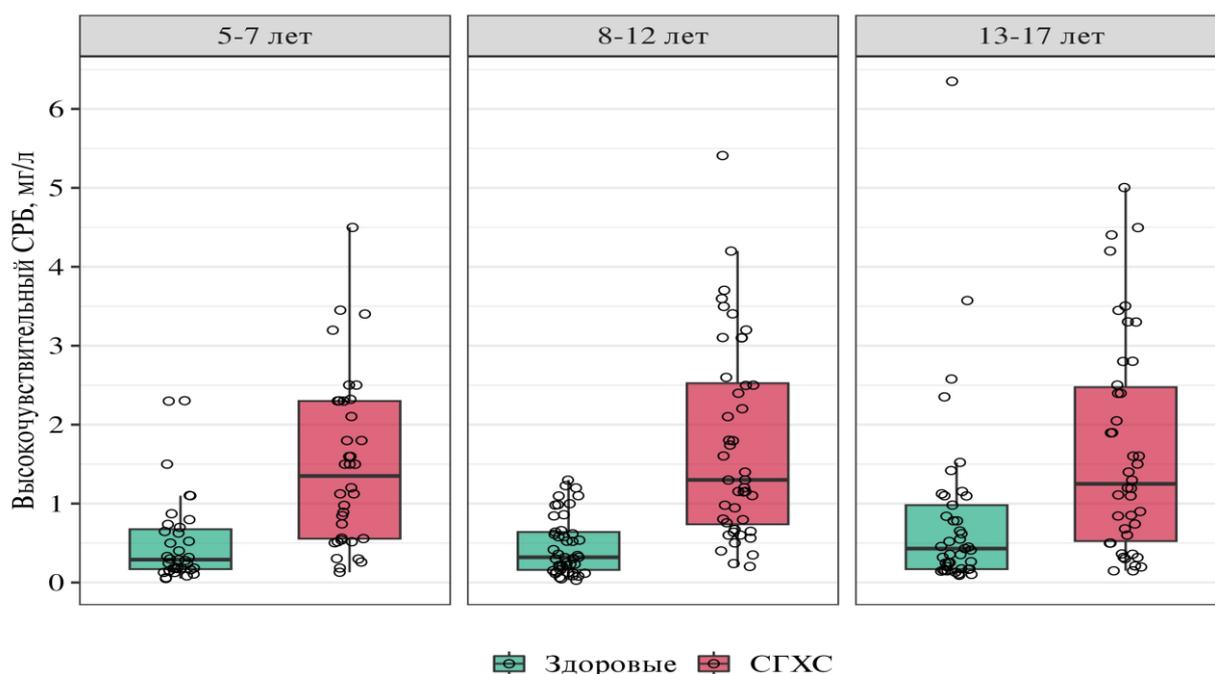


Рисунок 7 – Концентрация ВЧСРБ у обследуемых детей в зависимости от возраста

Таким образом, результаты оценки концентрации ВЧСРБ показали, что при семейной гиперхолестеринемии его значения были статистически значимо выше в сравнении со здоровыми сверстниками. При этом обращает внимание, что в основной группе в 53,2% случаев уровень ВЧСРБ превышал 1 мг/л. По мнению

ряда авторов, увеличение ВЧСРБ связано с активностью вялотекущего хронического воспаления, связанного с развитием атеросклероза [30, 98].

Для оценки возможного влияния субклинического воспаления на состояние функции эндотелия, показателей липидных маркеров, а также структурное состояние артериальных сосудов, в зависимости от уровня ВЧСРБ пациенты с СГХС нами были разделены на 2 подгруппы (таблица 18). В первую вошли участники с уровнем ВЧСРБ <1мг/л, во вторую с уровнем >1мг/л.

Таблица 18 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с СГХС в зависимости от уровня ВЧСРБ

Характеристика	ВЧСРБ < 1 мг/л n = 48	ВЧСРБ > 1 мг/л n= 74	Р
ОХ, ммоль/л	7,35 (7,00–7,78)	7,30 (6,90–7,70)	0,3969
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,10–1,37)	1,30 (1,19–1,43)	0,2713
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,21 (4,90–5,62)	5,20 (4,89–5,90)	0,9164
ТГ, ммоль/л	1,02 (0,80–1,23)	1,10 (0,90–1,30)	0,1418
Эндотелин (фмоль/л)	0,20 (0,05–0,42)	0,22 (0,07–0,37)	0,5363
Оксид азота (мкмоль/л)	71,50 (51,00–101,25)	59,50 (42,75–86,75)	0,1494
Лп(а) (мг/дл)	13,40 (5,18–22,90)	15,40 (8,60–24,53)	0,2994
АпоА1 (мг/дл)	118 (110–127,25)	118 (112,25–125,75)	0,5515
АпоВ(мг/дл)	98 (87,75–112,75)	98 (87,25–108,75)	0,8338
АпоВ/АпоА (мг/дл)	0,84 (0,72–0,94)	0,84 (0,72–0,91)	0,5588
тКИМ правой ОСА, мм	0,42 (0,40–0,44)	0,42 (0,40–0,46)	0,9727
тКИМ левой ОСА, мм	0,42 (0,41–0,45)	0,42 (0,40–0,45)	0,9915
Средняя PWVaо м/с	5,85 (4,15–8,70)	5,25 (4,12–8,80)	0,7333
Инфаркт в анамнезе у родителей	17 (35,4%)	30 (40,5%)	0,7036
Инсульт в анамнезе у родителей	1 (2,1%)	7 (9,5%)	0,1458

Хотя статистически достоверной разницы между группами по сравниваемым показателям зарегистрировано не было, однако, обращает на себя внимание ряд моментов. Анализ наследственности показал, что отягощенность по острому коронарному синдрому у детей с СГХС была выше в группе с уровнем ВЧСРБ>1 мг/л: чаще отмечались инфаркты и инсульты среди родителей пациентов, также

страдающих семейной гиперхолестеринемией. Полученные результаты подчеркивают возможную связь гиперхолестеринемии с уровнем воспаления и, вероятно, с повышенным риском развития атеросклеротического процесса. Анализ содержания оксида азота в сыворотке крови выявил, что его уровень был ниже среди пациентов с СГХС с уровнем ВЧСРБ >1 мг/л, то есть имеющих средний риск развития субклинического атеросклероза в сравнении с участниками со значениями ВЧСРБ <1 мг/л. Вероятно, увеличение ВЧСРБ связано со снижением продукции оксида азота и последующим развитием эндотелиальной дисфункции.

Полученные результаты не противоречат опубликованным в литературе исследованиям, в которых показана взаимосвязь субклинического воспаления и дисфункции эндотелия у взрослых с различными нарушениями липидного обмена [126, 182]. При этом в этой когорте пациентов такие маркеры вялотекущего воспаления как ВЧСРБ и Р-селектин коррелировали с активацией эндотелиальных тромбоцитов и каротидным атеросклерозом [217, 218]. Касаемо педиатрической популяции, в литературе представлены лишь единичные работы по оценке уровня ВЧСРБ среди детей с СГХС, в которых авторы выявили увеличение уровня ВЧСРБ у детей с СГХС по сравнению со здоровыми сверстниками [113, 146]. Учитывая исследования, проведенные среди взрослого населения, можно предположить, что воспаление и эндотелиальная дисфункция тесно взаимосвязаны и могут способствовать развитию атеросклероза на фоне дислипидемии у детей с СГХС. Ввиду этого нами проведен анализ корреляционных связей между маркерами состояния эндотелия (эндотелином-1, оксидом азота) и показателями липидного профиля, ВЧСРБ (таблица 19).

Выявлено, что как эндотелин-1, так и оксид азота имеют значимые прямые корреляционные связи как с уровнем ХС ЛПНП, так и с АпоВ, соотношением АпоВ/АпоА1, ВЧСРБ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что липидный обмен, функция эндотелия и воспаление, являются звеньями одного процесса, дисбаланс которого, возможно, ведет к изменению состояния сосудов.

Таблица 19 – Корреляции между эндотелином-1, оксидом азота и показателями липидного профиля, ВЧСРБ, Ме (Q1-Q3)

Показатель	Эндотелин -1	Оксид азота
Лп(а) (мг/дл)	0,09 [-0,03; 0,22] p=0,1428	0,12 [-0,00; 0,24] p=0,0573
АпоА1 (мг/дл)	-0,14 [-0,26; -0,01] p=0,0294	-0,19 [-0,31; -0,06] p=0,0033
АпоВ (мг/дл)	0,32 [0,20; 0,43] p<0,0001	0,38 [0,27; 0,48] p<0,0001
АпоВ/АпоА1 (мг/дл)	0,33 [0,22; 0,44] p<0,0001	0,41 [0,30; 0,51] p<0,0001
ВЧСРБ (мг/л)	0,25 [0,12; 0,36] p=0,0001	0,28 [0,16; 0,40] p<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,35 [0,24; 0,46] p<0,0001	0,51 [0,41; 0,60] p<0,0001

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

5.1 Уровень эндотелина-1 и оксида азота при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей

В настоящем исследовании была проведена оценка количественного содержания эндотелина-1 и оксид азота у пациентов с СГХС и здоровых сверстников (таблица 20).

Таблица 20 – Показатели уровня эндотелина-1 и оксида азота у детей исследуемых групп, Ме (Q₁-Q₃)

Показатель	Контрольная группа n=121	СГХС n=122	p
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,051 (0,030–0,074)	0,215 (0,064–0,412)	<0,0001
Оксид азота, мкмоль/л	33,0 (27,0–39,0)	63,0 (45,5–95,0)	<0,0001

При сравнительном анализе было выявлено статистически значимое повышение концентрации эндотелина-1 в группе детей с СГХС – 0,215 (0,064–0,412) фмоль/мл относительно здоровых детей 0,051 (0,030–0,074) фмоль/мл, (p <0,0001) (рисунок 8).

Индивидуальный анализ концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови показал, что у 79%(89) пациентов СГХС уровень показателя превышал референсные значения [6].

При оценке уровня эндотелина-1 в разрезе возрастных подгрупп выявлено, 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) статистически не различались (p=0,2847) (таблица 21). Статистически значимые отличия были установлены в возрастных группах 8-12 лет и 13-17 лет и характеризовались статистически значимым увеличением концентрации

эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов СГХС по сравнению со здоровыми сверстниками.

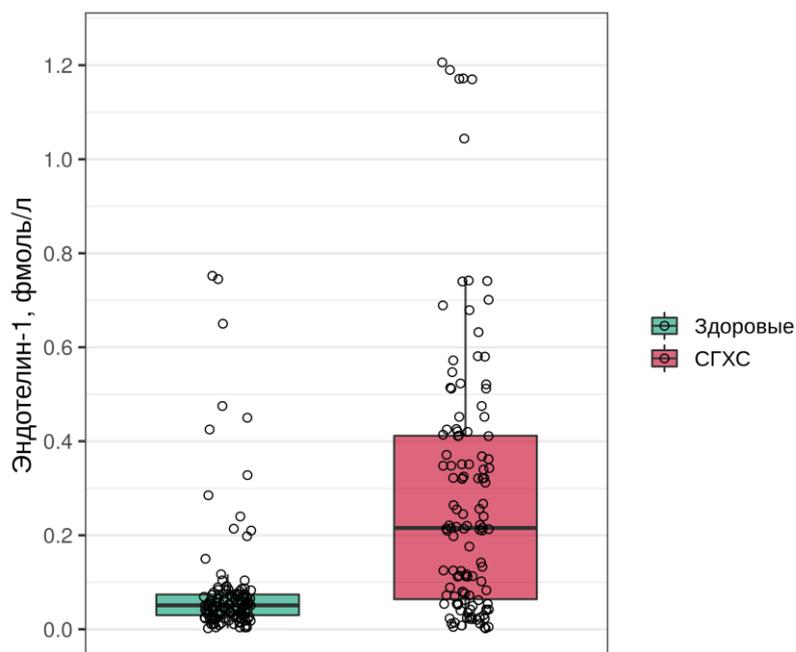


Рисунок 8 – Концентрация эндотелина-1 в группах пациентов

Таблица 21 – 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 ¹
	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 ²	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	–

p¹ – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, p² – p-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

В настоящем исследовании проведен анализ динамики изменений концентрации эндотелина-1 с учетом возраста обследуемых детей внутри основной и контрольной групп с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений. Было выявлено, что у здоровых детей уровень эндотелина-1 достоверно не отличался между группами 5-7 лет, 8-12 лет и 13-17 лет, то есть динамики изменения в зависимости от возраста обнаружено не было. У пациентов с СГХС напротив, зарегистрирован статистически значимый прирост концентрации эндотелина-1. Минимальные значения показателя отмечались в группе 5-7 лет, далее увеличиваясь и достигая максимального уровня к 13-17 годам (таблица 21).

Проведен сравнительный анализ измерения сывороточного оксида у детей основной и контрольной групп (см. таблицу 20). Выявлено статистически значимое увеличение концентрации оксида азота у пациентов СГХС (63,0 (45,5–95,0) мкмоль/л) относительно здоровых сверстников (33,0 (27,0–39,0) мкмоль/л), $p < 0,0001$ (рисунок 9).

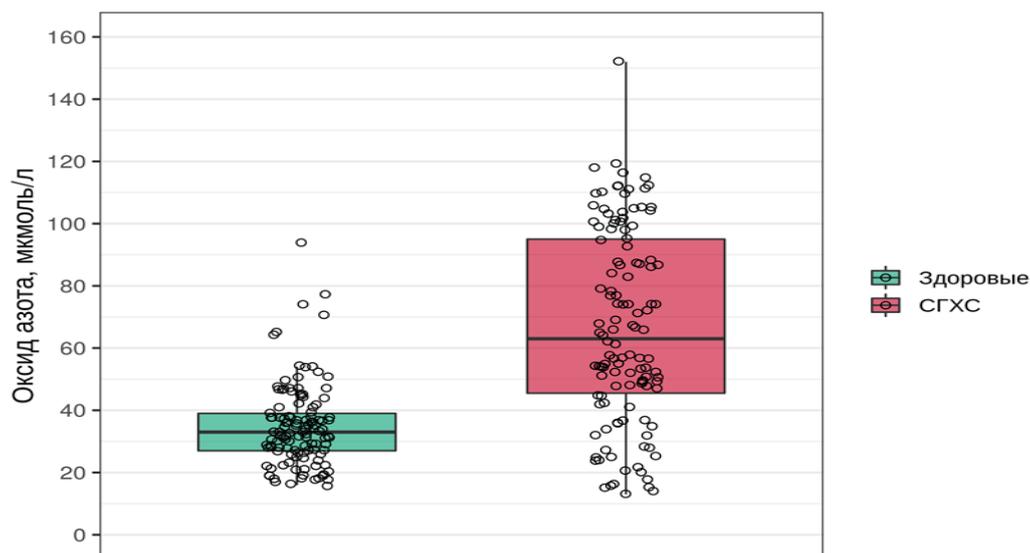


Рисунок 9 – Уровень оксида азота у обследуемых детей

При индивидуальном анализе выявлено, что в группе СГХС в 22% (27) случаев значения оксида азота превышали референсные значения, достигая максимального уровня 152 мкмоль/л. Одновременно с увеличением, нами

зафиксировано 8,1% (10) детей уровень оксида азота которых был ниже 20 мкмоль/л.

Анализ содержания оксида азота в зависимости от возраста обследуемых детей показал статистически значимо более высокий уровень во всех возрастных группах у пациентов с СГХС в сравнении со здоровыми сверстниками (таблица 20).

Проведен анализ динамики изменения концентрации оксида азота с учетом возраста обследуемых детей внутри основной и контрольной групп. Среди здоровых участников была выявлена статистически достоверная разница показателей оксида азота между группами 5-7 лет и 8-12 лет (27,0 (21,5–33,0) мкмоль/л и 36,0 (31,0–46,0) мкмоль/л соответственно, $p < 0,0001$), а также 5-7 лет и 13-17 лет (27,0 (21,5–33,0) мкмоль/л и 35,0 (29,0–39,0) мкмоль/л соответственно, $p = 0,0092$). У пациентов с СГХС статистически достоверное увеличение концентрации оксида азота зарегистрировано между группами пациентов в возрасте 5-7 и 13-17 лет (54,5(34,2–75,0) мкмоль/л и 74,0(51,0–105,0) мкмоль/л соответственно, $p = 0,0326$) (см. таблицу 20).

Нами проведена оценка соотношения оксид/эндотелин-1 у детей исследуемых групп (таблица 22). Расчет данного соотношения используется с целью оценки тяжести патологического процесса и вовлечения в него сосудистой стенки, в частности эндотелия.

Выявлена статистически значимая разница соотношения оксид азота/эндотелин-1 между группами. В группе здоровых детей показатель был выше и составил 692,3 (391,3–1208,3), в группе детей с СГХС – 317,9 (158,0–929,3) ($p < 0,0001$). При анализе соотношения оксид азота/эндотелин-1 в разрезе возрастных подгрупп выявлено, что в возрасте 8-12 лет и 13-17 лет значения соотношений были статистически значимо выше среди здоровых детей (777,8 (483,3–1542,9) и 655,2 (404,3–1161,3) соответственно) в сравнении с пациентами СГХС аналогичного возраста (360,7 (154,2–775,1) и 185,8 (97,6–407,4) соответственно, $p < 0,005$). При сравнении внутригрупповых различий в зависимости от возраста ребенка среди здоровых детей статистически значимого изменения соотношения оксид азота/эндотелин-1 не отмечено, в то время как среди детей с СГХС выявлено

статистически значимое уменьшение соотношения от младшего к старшему возрасту.

Таблица 22 – Показатели соотношения оксид азота/эндотелин-1 (ед.) у детей обследуемых групп

Когорта	Контрольная группа n=121	СГХС n=122	p ¹
Когорта в целом	692,3 (391,3–1208,3)	317,9 (158,0–929,3)	<0,0001
1. 5-7 лет	631,6 (273,0–1059,5)	843,0 (265,2–1506,2)	0,3226
2. 8-12 лет	777,8 (483,3–1542,9)	360,7 (154,2–775,1)	0,0011
3. 13-17 лет	655,2 (404,3–1161,3)	185,8 (97,6–407,4)	<0,0001
p ²	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₁₋₃ >0,05	P ₁₋₂ =0,018 P ₂₋₃ =0,038 P ₁₋₃ =<0,0001	–

p¹ – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, p² – p-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

Корреляционный анализ выявил статистически значимые корреляционные связи концентрации эндотелина-1, оксида азота и уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП и возрастом обследуемых детей (таблица 23).

Таблица 23 – 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

Проведенный анализ показал, что семейная гиперхолестеринемия сопровождается повышением уровня эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови относительно контрольной группы. Вероятно, высокий уровень оксида азота у детей СГХС является компенсаторной реакцией в ответ на гиперпродукцию эндотелина-1, являющегося одним из самых мощных вазоконстрикторов. По мере увеличения возраста пациентов СГХС отмечается увеличение концентрации

исследуемых нами показателей. При этом концентрация оксида азота у пациентов СГХС была статистически значимо выше в 2 раза уже в группе 5-7 лет. По мере увеличения возраста пациентов и, соответственно, стажа заболевания, продукция оксида азота и эндотелина-1 существенно увеличивались. Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи у пациентов с СГХС между эндотелином-1 и общим холестерином, ХС ЛПНП (0,43 [0,32; 0,52] и 0,35 [0,24; 0,46] соответственно, $p < 0,0001$); между оксидом азота и общим холестерином, ХС ЛПНП (0,51 [0,41; 0,60] и 0,51 [0,41; 0,60] соответственно, $p < 0,0001$). Полученные результаты позволяют говорить о том, что у детей с СГХС происходят процессы формирования эндотелиальной дисфункции, находящиеся во взаимосвязи с увеличением уровня ОХ и ХС ЛПНП в сыворотке крови.

5.2 Оценка потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

В настоящее время для оценки функционального состояния эндотелия наряду с определением уровня биологически активных веществ в сыворотке крови используют проведение функциональных проб. «Золотым стандартом» оценки функции эндотелия является измерение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [161].

Проведено исследование ПЗВД среди детей среднего (8-12 лет) и старшего возраста (13-17) как в основной, так и в контрольной группах. По техническим причинам детям 5-7 лет данный инструментальный метод не проводился. При сравнительном анализе было обнаружено статистически значимое снижение показателей потокзависимой вазодилатации в группе детей с СГХС ($9,09 \pm 1,78\%$) по сравнению со здоровыми участниками исследования ($9,79 \pm 1,39\%$), $p = 0,0299$ (рисунок 10).

Анализ ПЗВД в зависимости от возраста показал 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 здоровых детей аналогичного возраста ($9,76 \pm 1,31\%$ и $9,81 \pm 1,48\%$ соответственно) (таблица 24). Следует отметить, что ПЗВД у пациентов СГХС в группе 13-17 лет ($8,51 \pm 1,92\%$) была статистически значимо

ниже в сравнении с группой 8-12 лет ($9,68 \pm 1,43\%$), $p=0,0107$. Среди здоровых участников статистически значимой зависимости ПВЗД от возраста не выявлено.

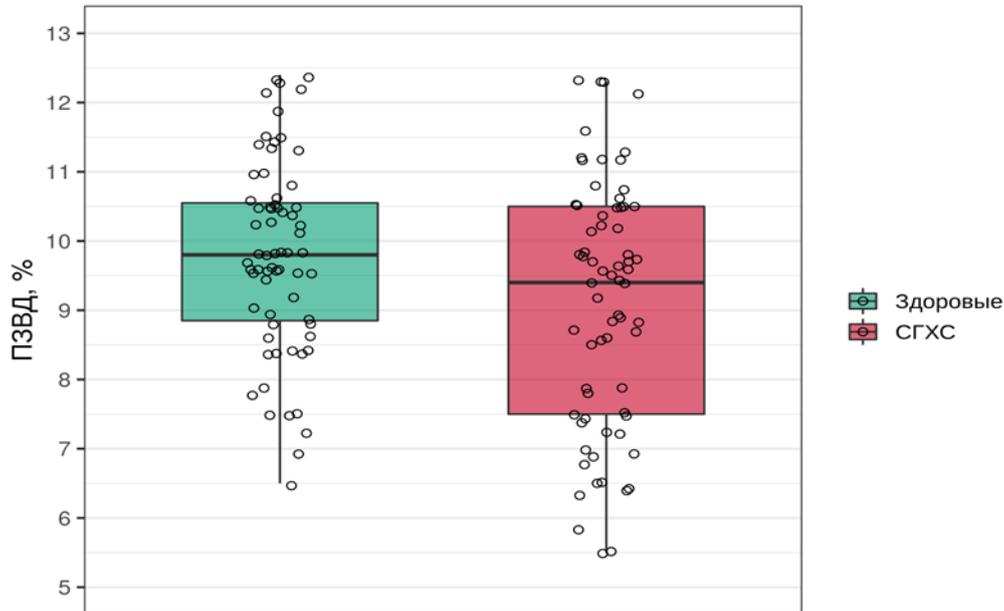


Рисунок 10 – Показатели потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у детей исследуемых групп

Таблица 24 – Результаты сравнительного анализа ПВЗД у обследуемых детей, % ($M \pm SD$)

Когорта	Контрольная группа n=67	СГХС n=69	p
Когорта в целом	$9,79 \pm 1,39$	$9,09 \pm 1,78$	0,0299
1. 8-12 лет	$9,76 \pm 1,31$	$9,68 \pm 1,43$	<0,0001
2. 13-17 лет	$9,81 \pm 1,48$	$8,51 \pm 1,92$	0,0002
p1-2	0,7063	0,0107	–

При проведении корреляционного анализа зарегистрирована обратная связь между показателями потокзависимой вазодилатации и эндотелином-1 ($r= (-0,23)$, $p=0,0084$, рисунок 11). То есть увеличение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови сопровождается снижением потокзависимой вазодилатации плечевой артерии, что подтверждает вазоконстрикторную роль эндотелина-1 в регуляции процессов сосудистого гомеостаза [8].

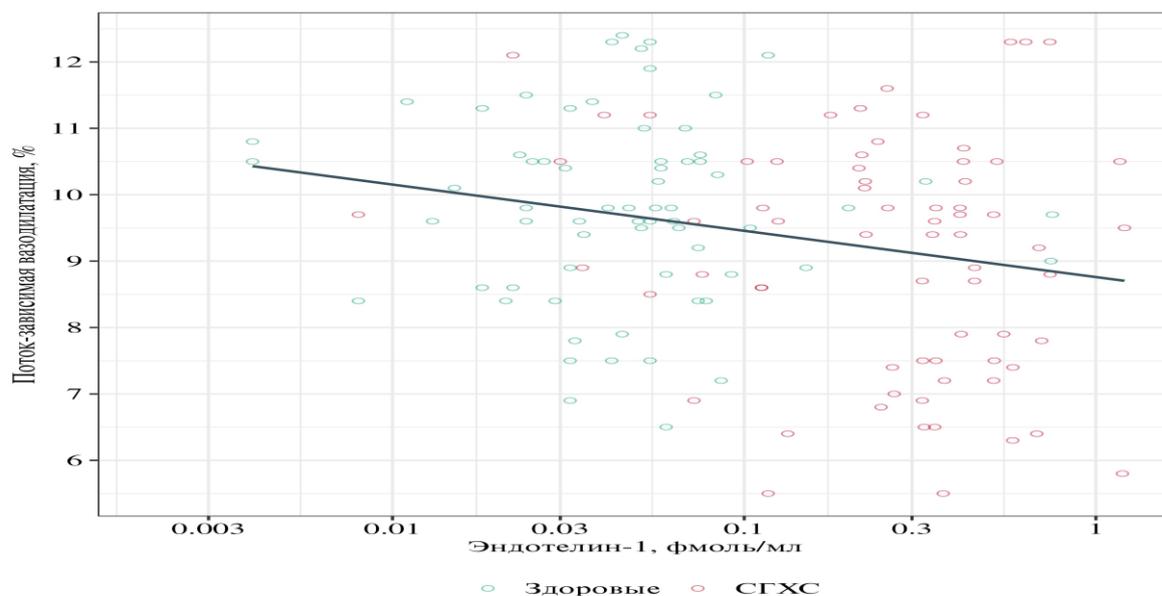


Рисунок 11 – Корреляция между эндотелином-1 и потокзависимой вазодилатацией плечевой артерии

Результаты проведенных исследований продемонстрировали наличие эндотелиальной дисфункции у детей с семейной гиперхолестеринемией, проявляющейся дисбалансом между эндотелий-зависимыми релаксирующими (оксид азота) и констрикторными (эндотелин-1) факторами в сочетании со снижением потокзависимой вазодилатации плечевой артерии. Выявлено одновременное увеличение эндотелина-1 и оксида азота. Повышение оксида азота, вероятно, связано с компенсаторной реакцией в ответ на увеличение синтеза эндотелина-1. При исследовании потокзависимой вазодилатации плечевой артерии выявлено снижение показателя у детей с СГХС, при этом наиболее выражено у детей 13-17 лет.

На сегодняшний день, отсутствуют исследования, комплексно оценивающие связи функции эндотелия, липидных, воспалительных маркеров со структурно-функциональным состоянием сосудов у детей с СГХС, что обосновывает проведение исследований в этой области.

ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ПРОСПЕКТИВНОЕ 3-Х ЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ

Повышенный уровень ХС ЛПНП является фактором риска сердечно-сосудистых событий, в основе которых лежат функциональные и структурные изменения артерий атеросклеротического генеза. На сегодняшний день представлены рекомендации по оценке атеросклероза с использованием неинвазивной визуализации, применимые для взрослого населения [42]. Однако, ни в одном документе нет позиции относительно выявления атеросклеротических изменений сосудов у детей. Изучение состояния артериальной стенки, определение маркеров дебюта субклинического атеросклероза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте может помочь в решении вопросов, связанных с особенностями наблюдения и лечения данной когорты пациентов.

6.1 Оценка артериальной ригидности

Известно, что гиперхолестеринемия может приводить к потере эластичности и повышению жёсткости артериальных сосудов. Изменения эластических свойств артерий могут регистрироваться задолго до появления клинических проявлений и указывать на раннее сосудистое поражение. В качестве независимых маркёров структурно-морфологических изменений сосудистой стенки в ежедневной клинической практике и научных исследованиях используют такие показатели артериальной жесткости, как скорость распространения пульсовой волны (СПВ) и индекс аугментации (AIx). Они оценивают ригидность сосудистой стенки, характеризующую ее эластичность.

С целью изучения сосудистого ремоделирования у больных СГХС был проведен сравнительный анализ параметров суточной артериальной ригидности с аналогичными показателями у здоровых детей.

Минимальная СПВ достоверно не отличалась между исследуемыми группами детей (рисунок 12). 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, $p < 0,05$).

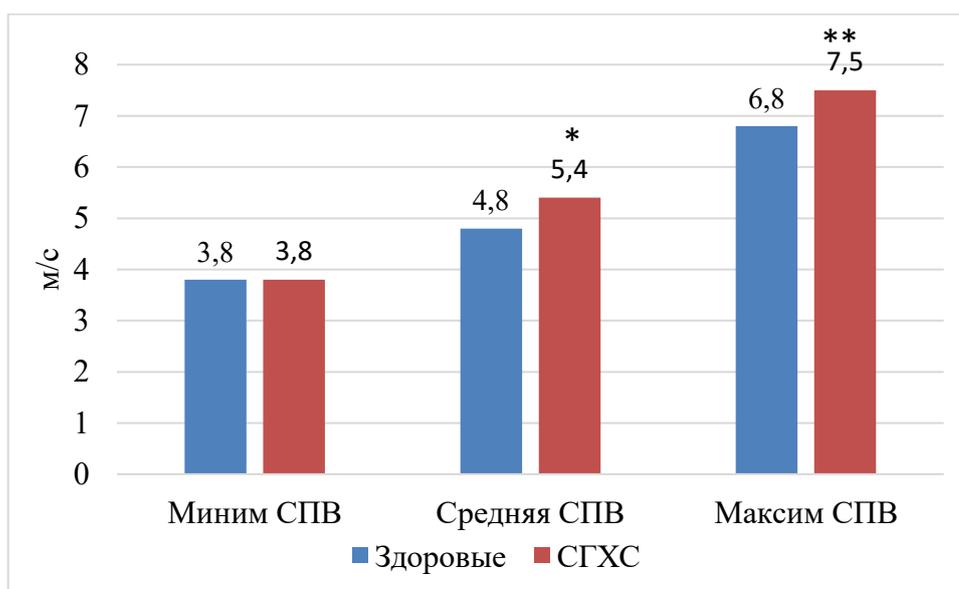


Рисунок 12 – Минимальная, средняя и максимальная скорость пульсовой волны в аорте (миним СПВ, средняя СПВ, максим СПВ) у детей основной и контрольной групп. * - $p < 0,05$.

Заслуживают внимания результаты сравнения показателей СПВ в зависимости от возраста. В группе 5-7 лет показатели максимальной СПВ были статистически значимо выше у детей СГХС относительно контроля. В возрасте 8-12 лет зарегистрирована тенденция к увеличению показателей СПВ среди пациентов с СГХС, однако статистически достоверной разницы получено не было. Выявлено, что основные различия СПВ зафиксированы между участниками основной и контрольной групп в возрасте 13-17 лет (таблица 25). Среди детей этой возрастной подгруппы пациенты СГХС имели статистически значимо высокие уровни минимальной, средней и максимальной СПВ по сравнению со здоровыми сверстниками.

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

Проведен сравнительный анализ зависимости средней СПВ от возраста детей в основной и контрольной группах (рисунок 13). Было выявлено, что в контрольной группе средняя СПВ была статистически значимо 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 об увеличении 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. При этом значения максимальной СПВ были выше уже с возраста 5-7 лет среди пациентов СГХС.

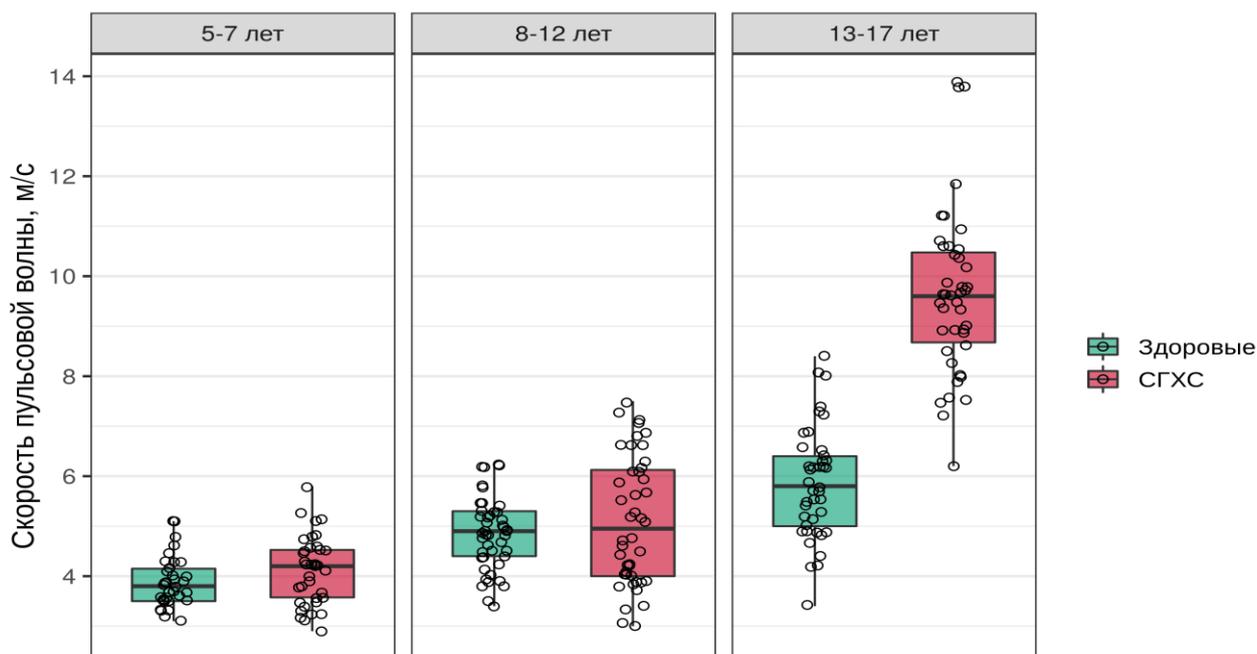


Рисунок 13 – Средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте в основной и контрольной группе в зависимости от возраста

Нами проведен индивидуальный анализ значений СПВ у детей с семейной гиперхолестеринемией с оценкой частоты случаев превышения референсных значений СПВ (таблица 26) [214].

Таблица 26 – Референсные значения скорости пульсовой волны в аорте для мальчиков и девочек, м/с [214]

Возраст	8 лет	9 лет	10 лет	11 лет	12 лет	13 лет	14 лет	15 лет	16 лет	17 лет	18 лет
Мальчики	6,71	6,74	6,79	6,86	6,97	7,11	7,22	7,28	7,31	7,35	7,44
97 перцентиль											
Девочки	6,76	6,8	6,87	6,95	7,02	7,08	7,11	7,12	7,11	7,15	7,26
97 перцентиль											

Учитывая отсутствие референсных значений для детей младше 7 лет, анализ проводился для участников старше 8 лет. Индивидуальный анализ выявил, что среди пациентов СГХС в возрасте 8-12 увеличение средней СПВ выше 97 перцентилья зарегистрировано в 15,9% случаев, максимальной СПВ в 50% случаев. Наибольшие отклонения коснулись участников возрастной подгруппы 13-17 лет. В

этой когорте пациентов превышение референсных значений средней и максимальной СПВ отмечалось практически у всех пациентов (95,2% и 97,6% соответственно). Полученные результаты подчеркивают необходимость оценки СПВ с учетом референсных значений в детском возрасте и проведение индивидуального подхода в каждом конкретном клиническом случае.

В настоящем исследовании была изучена максимальная скорость нарастания давления (dp/dt) max, определяемая как максимальная производная давления в артерии по времени и измеряемая в мм рт. ст./с. [19]. Этот показатель косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны.

Проведен сравнительный анализ (dp/dt) max у детей основной и контрольной групп (рисунок 14). При сравнении минимальной (dp/dt) max отмечалась тенденция к увеличению показателя у детей СГХС относительно контроля, однако статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Выявлены статистически значимые различия средней и максимальной за сутки (dp/dt) max между исследуемыми группами. Так, у здоровых детей средняя (dp/dt) max составила 548,0 (480,0–623,0) мм рт. ст./с, в то время как у пациентов СГХС изучаемый показатель был статистически значимо выше и достигал 625,0 (570,5–693,5) мм рт. ст./с ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты были получены при сравнении максимальной (dp/dt) max и свидетельствовали о статистически значимом увеличении у пациентов с СГХС в сравнении со здоровыми сверстниками (1145,0 (1030,2–1344,2) мм рт. ст./с и 978,0 (869,0–1039,0) мм рт. ст./с соответственно, $p < 0,0001$).

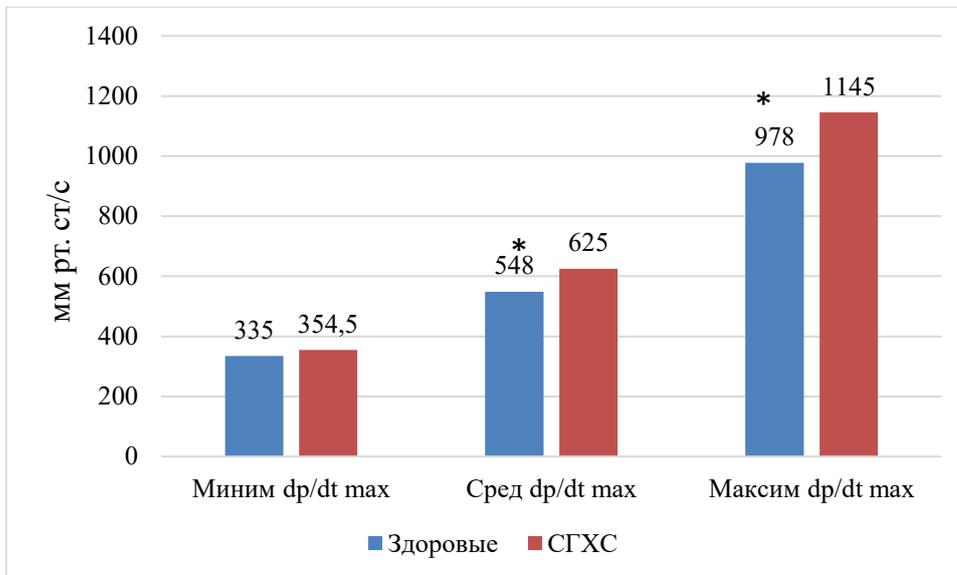


Рисунок 14 – Минимальная, средняя и максимальная скорость нарастания давления (миним dp/dtmax, сред dp/dtmax, максим dp/dtmax) у детей основной и контрольной групп. * - $p < 0,0001$

При анализе dp/dt max в зависимости от возраста детей выявлено, что семейная гиперхолестеринемия сопровождалась статистически значимым увеличением средней и максимальной (dp/dt) max в группе 5-7 лет и 8-12 лет, а также максимальной (dp/dt) max у детей 13-17 лет в сравнении с детьми контрольной группы (таблица 27).

Полученные результаты изучения показателей dp/dt max свидетельствуют о повышении давления на стенки сосудов за единицу времени среди пациентов с СГХС, что, вероятно, связано со снижением эластических свойств магистральных сосудов во время сердечного выброса.

Таблица 27 – Минимальная, средняя и максимальная скорость нарастания давления ((dp/dt) max) у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста, Me(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	P
5-7 лет			
Минимальная (dp/dt) max, мм рт.ст/с	282,0 (224,5-313,0)	285,5 (251,5-336,0)	0,2141
Средняя (dp/dt) max, мм рт.ст/с	511,0(421,5-563,0)	547,5(513,5-593,2)	0,0453
Максимальная (dp/dt) max, мм рт.ст/с	895,0(825,5-987,0)	1027,5(984,8-1211,8)	<0,0001
8-12 лет			
Минимальная (dp/dt) max, мм рт.ст/с	352,0 (302,0–372,0)	362,5 (321,0–379,0)	0,1032
Средняя (dp/dt) max, мм рт.ст/с	508,0 (425,0–575,0)	676,0 (622,2–690,2)	<0,0001
Максимальная (dp/dt) max, мм рт.ст/с	954,0 (787,0–984,0)	1102,0 (1049,5–1177,2)	<0,0001
13-17 лет			
Минимальная (dp/dt) max, мм рт.ст/с	377,0 (335,0–412,0)	387,5 (356,0–401,8)	0,7054
Средняя (dp/dt) max, мм рт.ст/с	635,0 (570,0–695,0)	690,5 (608,0–745,5)	0,0827
Максимальная (dp/dt) max, мм рт.ст/с	1039,0 (1000,0–1232,0)	1364,0 (1150,5–1487,0)	<0,0001

Нами проведена оценка суточного времени распространения отраженной волны (RWTT), характеризующего промежуток времени, затрачиваемого на возврат пульсовой волны от бифуркации аорты. В группе детей с СГХС выявлено статистически значимое снижение минимального и среднего RWTT относительно контроля (таблица 28).

При анализе возрастных особенностей RWTT выявлено, что у участников основной и контрольной групп в возрасте 5-7 лет различия были статистически не значимы. Статистически значимое снижение было зарегистрировано у пациентов СГХС в группе 8-12 лет для минимального, среднего и максимального времени распространения отраженной волны, а также в группе 13-17 лет для среднего RWTT (таблица 29).

Таблица 28 – Минимальное, среднее и максимальное время распространения отраженной волны (RWTT) у детей основной и контрольной групп, Me(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	P
Минимальное RWTT, мс	96,0 (87,0–105,0)	91,0 (84,2–99,8)	0,0299
Среднее RWTT, мс	136,0 (126,0–144,0)	128,0 (118,0–142,0)	0,0015
Максимальное RWTT, мс	168,0 (156,0–177,0)	164,0 (145,0–178,0)	0,0565

Таблица 29 – Минимальное, среднее и максимальное время распространения отраженной волны (RWTT) у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей, Me(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	P ¹
5-7 лет			
Минимальное RWTT, мс	95,0 (86,5–106,5)	97,0 (87,0–105,0)	0,7956
Среднее RWTT, мс	135,0 (125,0–141,5)	140,0 (131,0–144,2)	0,1723
Максимальное RWTT, мс	169,0 (158,5–180,5)	171,0 (154,0–187,0)	0,8045
8-12 лет			
Минимальное RWTT, мс	98,0 (94,0–109,0)	94,0 (85,0–99,2)	0,0238
Среднее RWTT, мс	136,0 (122,0–145,0)	124,0 (118,0–132,2)	0,0056
Максимальное RWTT, мс	171,0 (164,0–182,0)	165,0 (151,2–174,0)	0,0104
13-17 лет			
Минимальное RWTT, мс	90,0 (83,0–101,0)	85,5 (77,2–95,0)	0,0683
Среднее RWTT, мс	136,0 (129,0–147,0)	117,0 (99,8–141,0)	0,0010
Максимальное RWTT, мс	162,0 (151,0–172,0)	148,5 (138,0–174,0)	0,1235

Интересные результаты выявлены при сравнении изменений показателей индекса аугментации (индекс прироста пульсовой волны). В случае повышения жесткости артерий величина AIx становится более положительной [19]. Демонстрируя отрицательные значения в обеих группах, статистически значимо более положительные показатели минимального ($-74,0\%$), среднего ($-39,0\%$) и максимального AIx ($9,2\%$) были у детей с СГХС относительно группы контроля ($-78,0$, $-51,0$ и $-2,0\%$, соответственно, $p < 0,001$) (таблица 30).

Таблица 30 – Минимальный, средний и максимальный индекс аугментации у детей основной и контрольной групп, Me(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	р
Минимальный AIx, %	-78,0 (-84,0–71,0)	-74,0 (-81,0–67,0)	0,0001
Средний AIx, %	-51,0 (-56,0–45,0)	-39,0 (-44,0–35,0)	<0,0001
Максимальный AIx, %	-2,0 (-9,0–9,0)	9,2 (-2,0–15,8)	<0,0001

При сравнении индекса аугментации в зависимости от возраста статистически значимое увеличение среднего AIx у детей СГХС относительно контроля зарегистрировано уже в группе 5-7 лет. Статистически значимые различия в виде увеличения изучаемого показателя были выявлены также у участников основной группы в возрасте 8-12 лет и 13-17 лет в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы (таблица 31). Вероятно, выявленные в данном исследовании изменения эластических свойств артериальной стенки у детей с СГХС являются индикаторами влияния атеросклеротического процесса уже в детском возрасте.

Таблица 31 – Минимальный, средний и максимальный индекс аугментации у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста, %, Me(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	р
5-7 лет			
Минимальный AIx, %	-83,0 (-85,0–79,0)	-80,0 (-82,0–75,0)	0,0685
Средний AIx, %	-50,0 (-52,0–45,0)	-37,0 (-40,2–34,8)	<0,0001
Максимальный AIx, %	5,0 (-4,5–9,5)	5,2 (-2,0–8,2)	0,7211
8-12 лет			
Минимальный AIx, %	-79,0 (-86,0–74,0)	-73,0 (-82,2–68,0)	0,0020
Средний AIx, %	-55,0 (-62,0–48,0)	-44,0 (-47,2–39,0)	<0,0001
Максимальный AIx, %	5,0 (-7,0–12,0)	12,0 (-4,2–21,2)	0,0077
13-17 лет			
Минимальный AIx, %	-69,0 (-78,0–67,0)	-67,0 (-72,5–61,2)	0,0048
Средний AIx, %	-51,0 (-55,0–42,0)	-38,5 (-41,0–33,2)	<0,0001
Максимальный AIx, %	-11,0 (-18,0–4,0)	12,0 (5,2–18,0)	<0,0001

В 2006 г. в работе Dolan E. и соавт. был введен новый термин, также характеризующий артериальную ригидность, под названием «Амбулаторный индекс жесткости артерий» (Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI), косвенно отражающий состояние эластичности периферического участка артериального русла [40]. Проведенный нами анализ AASI показал, что для контрольной группы он составил 0,425 (0,355-0,516), в то время как для пациентов СГХС он был статистически значимо выше и достигал 0,516 (0,389-0,616) ($p = 0,009$).

Учитывая описанные выше возрастные особенности изменения артериальной ригидности по отношению к другим изучаемым показателям, нами также проведена оценка AASI в разрезе возрастных подгрупп (рисунок 15). Выявлено, что у пациентов основной группы показатели AASI были статистически значимо выше с возраста 8-12 лет по сравнению с участниками контрольной группы, в то время как различия между здоровыми детьми и пациентами СГХС младшей возрастной группы были статистически незначимыми.

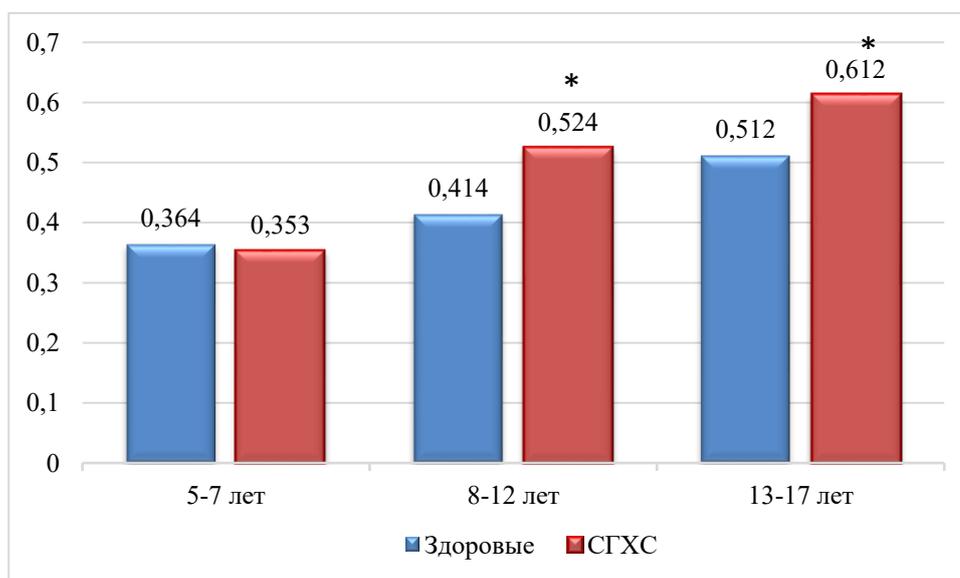


Рисунок 15 – Амбулаторный индекс жесткости артерий (AASI) основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей. * - $p < 0,0001$

В исследовании проведен индивидуальный анализ значений AASI. Результаты показали, что частота показателей AASI выше 0,5 [239] зарегистрирована всего в 19,4% случаев у детей 5-7 лет, в то время как в группе 8-12 лет практически в половине случаев (54,5%), а в 13-17 лет уже в 80,4%.

Актуальным является не только регистрация патологических отклонений функционального состояния сосудов, но и определение корреляционных связей между исследуемыми значениями и показателями физического развития детей, липидного профиля, маркеров функции эндотелия и высокочувствительного С-реактивного белка.

В результате проведенного корреляционного анализа установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между средней СПВ и возрастом ($p < 0,0001$), уровнем общего холестерина ($p < 0,0001$) и ХС ЛПНП ($p = 0,0348$), эндотелином ($p < 0,0001$), АпоВ ($p = 0,0157$), соотношением АпоВ/АпоА1 ($p = 0,0084$), ВЧСРБ ($p = 0,0171$) (таблица 32). То есть при увеличении общего холестерина, ХС ЛПНП, эндотелина, соотношения АпоВ/АпоА1, ВЧСРБ вероятно ожидать повышения артериальной жесткости, отражением которого является СПВ.

Таким образом, результаты, полученные в ходе проведенного исследования, указывают на повышение артериальной ригидности у больных с СГХС [7]. Определение структурно-функциональных изменений сосудов в этой когорте пациентов может иметь важное клиничко-прогностическое значение. Это согласовывается с крупными рандомизированными исследованиями, показывающими, что влияние ХС ЛПНП в отношении развития атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только абсолютным уровнем ХС ЛПНП, но и его кумулятивным воздействием на органы-мишени [34, 117].

Таблица 32 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи средней скорости пульсовой волны в аорте с возрастом и лабораторными показателями

Показатель	Характеристика корреляционной связи со средней скоростью пульсовой волны в аорте	
	ρ Спирмена	p
Возраст, лет	0,69 [0,62; 0,75]	<0,0001
ОХ, ммоль/л	0,26 [0,14; 0,37]	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,09 [-0,22; 0,03]	0,1506
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,14 [0,01; 0,26]	0,0348
ТГ, ммоль/л	0,10 [-0,03; 0,22]	0,1265
Эндотелин, фмоль/мл	0,28 [0,16; 0,39]	<0,0001
Оксид азота, мкмоль/л	0,27 [0,14; 0,38]	<0,0001
Лп(а), мг/дл	-0,07 [-0,20; 0,05]	0,2457
АпоА1, мг/дл	-0,08 [-0,21; 0,04]	0,2042
АпоВ, мг/дл	0,15 [0,03; 0,28]	0,0157
АпоВ/АпоА1	0,17 [0,04; 0,29]	0,0084
ВЧСРБ, мг/л	0,15 [0,03; 0,27]	0,0171

6.2 Изучение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии

В настоящем исследовании проведена ультразвуковая доплерография сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа детям основной и контрольной групп.

При сравнительном анализе была выявлена статистически значимая разница в толщине комплекса интима-медиа: средняя толщина КИМ в группе здоровых детей справа составила 0,4 (0,4-0,42) мм, слева 0,41 (0,4-0,43) мм, в группе детей с

СГХС была значимо выше относительно контроля и составила с обеих сторон по 0,42 (0,4-0,45) мм (рисунок 16).

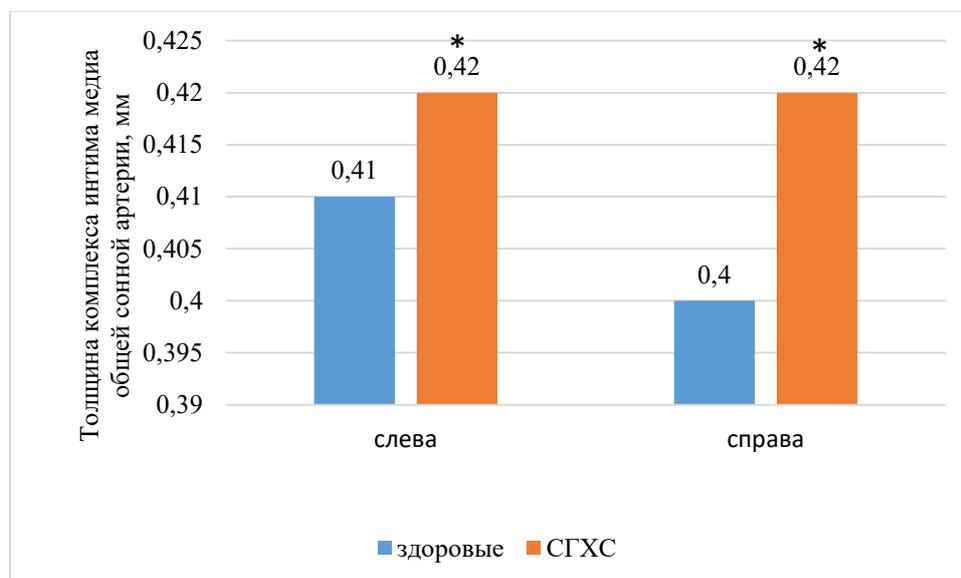


Рисунок 16 – Толщина комплекса интима-медиа правой и левой общей сонной артерии у исследуемых групп детей. * - $p < 0,0001$

Проведена оценка тКИМ в каждой возрастной подгруппе для детей основной и контрольной групп. Толщина комплекса интима-медиа значимо не отличалась между пациентами СГХС и здоровыми участниками в возрасте 5-7 лет как по правой, так и по левой ОСА (таблица 33). Однако, начиная с 8-12 лет наблюдается увеличение тКИМ с обеих сторон у детей с СГХС по сравнению со здоровыми сверстниками.

Таблица 33 – тКИМ правой и левой общей сонной артерии у детей исследуемых групп в зависимости от возраста, мм, Me(Q1-Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	p
5-7 лет			
тКИМ правая ОСА, мм	0,380 (0,360–0,400)	0,395 (0,380–0,400)	0,0685
тКИМ левая ОСА, мм	0,380 (0,360–0,400)	0,400 (0,375–0,410)	0,0545
8-12 лет			
тКИМ правая ОСА, мм	0,410 (0,400–0,420)	0,420 (0,410–0,440)	0,0020
тКИМ левая ОСА, мм	0,420 (0,400–0,420)	0,420 (0,420–0,440)	<0,0001

Продолжение таблицы 33

Показатель	Контрольная группа	СГХС	р
13-17 лет			
тКИМ правая ОСА, мм	0,430 (0,420–0,440)	0,460 (0,440–0,495)	0,0048
тКИМ левая ОСА, мм	0,430 (0,420–0,440)	0,450 (0,422–0,460)	<0,0001

Учитывая референсные значения тКИМ в педиатрической популяции, представленные Doyon A. и соавт. [78], нами проведен индивидуальный анализ превышения показателей тКИМ выше 75 перцентиля среди детей основной группы. У пациентов СГХС превышение нормативных показателей тКИМ ОСА слева выявлено в 52,4% случаев, тКИМ ОСА справа в 51,6%. Сравнительный анализ частоты превышения тКИМ выше 75 перцентиля в разрезе возрастных подгрупп показал, что в группе пациентов СГХС 8-12 лет и 13-17 лет изучаемые отклонения встречались чаще (57,9% и 70,2% соответственно) относительно детей СГХС 5-7 лет (23,5%).

Был проведен сравнительный анализ тКИМ правой и левой ОСА для участников исследуемых групп. Оказалось, что тКИМ справа и слева статистически значимо не отличалась как в основной, так и в контрольной группах (таблица 34).

Анализ показателей тКИМ у детей исследуемых групп в зависимости от возраста (таблица 35) выявлены статистически значимые различия тКИМ, зависящие от возраста детей, как в контрольной, так и в основной группе. Самые низкие значения тКИМ были в группе 5-7 лет, самые высокие в 13-17 лет.

Таблица 34 – Анализ тКИМ правой и левой ОСА для детей исследуемых групп, Ме(Q1-Q3)

Группа	Слева	Справа	р
Контрольная группа	0,410 (0,400–0,430)	0,400 (0,400–0,420)	0,5471
СГХС	0,420 (0,400–0,450)	0,420 (0,400–0,450)	0,6150

Таблица 35 – Анализ толщины комплекса интима-медиа в зависимости от возраста, мм (указаны оценка среднего и 95% ДИ)

Когорта	Контрольная группа	СГХС	р 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
р ²	Р ₁₋₂ <0,0001 Р ₂₋₃ =0,0028 Р ₁₋₃ <0,0001	Р ₁₋₂ <0,0001 Р ₂₋₃ <0,0001 Р ₁₋₃ <0,0001	–

р¹ – р-значение получено с использованием теста Манна-Уитни, р² – р-значения получены с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений

Исследование тКИМ в зависимости от пола не выявило статистически значимых отличий как в основной, так и в контрольной группах (рисунок 17).

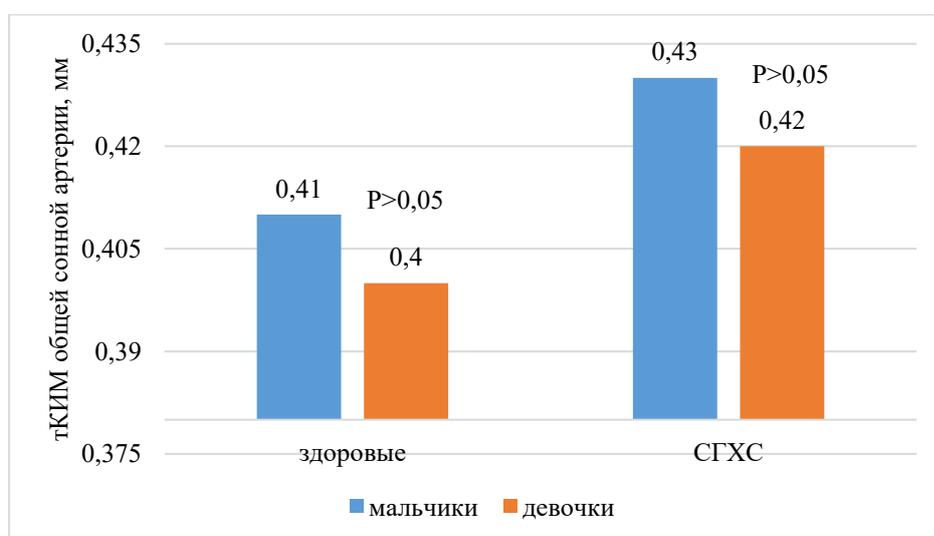


Рисунок 17 – тКИМ общей сонной артерии у мальчиков и девочек исследуемых групп

Проведенный корреляционный анализ показал прямые корреляционные связи тКИМ с возрастом ($p < 0,0001$), общим холестерином ($p < 0,0001$), ХС ЛПНП ($p = 0,0024$), эндотелином ($p < 0,0001$), аполипопротеином В ($p = 0,0081$), соотношением АпоВ/АпоА1 ($p = 0,0023$), высокочувствительным С-реактивным белком ($p = 0,0002$). Статистически значимые обратные корреляционные связи зарегистрированы между тКИМ и аполипопротеином А1 ($p = 0,0385$) (таблица 36).

Таблица 36 – Корреляционные связи толщины комплекса интима-медиа с возрастными, физическими и лабораторными показателями

Показатель	Характеристика корреляционной связи со толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии (95%-й ДИ)	
	ρ Спирмена	p
Возраст, лет	0,74 [0,68; 0,79]	<0,0001
ОХ, ммоль/л	0,30 [0,18; 0,41]	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,03 [-0,15; 0,10]	0,6704
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,19 [0,07; 0,31]	0,0024
ТГ, ммоль/л	-0,01 [-0,13; 0,12]	0,9258
Эндотелин, фмоль/мл	0,32 [0,20; 0,43]	0,0001
Оксид азота, мкмоль/л	0,30 [0,18; 0,41]	0,0001
Лп(а), мг/дл	-0,02 [-0,15; 0,11]	0,7499
АпоА1, мг/дл	-0,13 [-0,25; -0,01]	0,0385
АпоВ, мг/дл	0,17 [0,04; 0,29]	0,0081
АпоВ/АпоА1	0,20 [0,07; 0,31]	0,0023
ВЧСРБ, мг/л	0,24 [0,12; 0,36]	0,0002

На следующем этапе пациенты с СГХС были разделены на 2 группы, в первую вошли 59 детей (48,3%), у которых тКИМ соответствовала возрастным нормам, вторую группу составили 63 ребенка (51,6%) со значением тКИМ выше 75 перцентиля в зависимости от возраста и пола (таблица 37).

В группе детей с СГХС с патологическим тКИМ наблюдалось статистически значимое увеличение эндотелина-1 и средней СПВ по сравнению с детьми, тКИМ которых укладывается в референсные значения. Полученные результаты подчеркивают связь эндотелия со структурными характеристиками сосудов. С учетом того, что увеличение артериальной ригидности и утолщение комплекса интима-медиа являются одними из признаков сосудистого ремоделирования, вероятно, можно говорить о ключевой роли эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклеротического процесса у пациентов с семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте.

Говоря о таких показателях ремоделирования сосудов, как утолщение тКИМ, оценка атеросклеротической бляшки, увеличение скорости пульсовой волны и т. д., необходимо отметить, что они достаточно хорошо изучены у взрослых. Однако сведений о том, можно ли использовать их в качестве критерия атеросклеротического процесса, прогноза заболевания среди пациентов с СГХС в детском возрасте, недостаточно.

В настоящем исследовании изучено структурно-функциональное состояние артериальных сосудов у детей с СГХС и здоровых сверстников. Выявлено, что значения артериальной ригидности являются динамичными как у пациентов с СГХС, так и здоровых детей и увеличиваются вместе с возрастом ребенка. Вместе с этим зарегистрировано увеличение ригидности сосудов в группе пациентов с СГХС относительно контрольной группы. Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых также показано увеличение скорости пульсовой волны и индекса аугментации у детей с СГХС по сравнению со здоровыми детьми [85, 211]. В своей работе Riggio S и соавт., 2010г., показали, что именно СПВ и индекс аугментации, являются ранними индикаторами повреждения сосудов у детей с гиперхолестеринемией [211]. Yacine A. и соавт., 2010 г. изучали

жесткость общей сонной артерии у детей с СГХС и выявили ее увеличение в этой когорте пациентов в детском возрасте в сравнении с участниками контрольной группы независимо от уровня артериального давления участников [56]. Vjornstad P. и соавт. в 2014 году представили результаты исследования СПВ в аорте 267 подростков с гиперхолестеринемией, в котором также продемонстрировали повышение СПВ [63]. В одном из последних исследований в этой области Tran A. и соавт. 2019 г, показали увеличение СПВ и тКИМ в аорте у детей с СГХС по данным МРТ [205].

Таблица 37 – Сравнительный анализ показателей липидного профиля, ВЧСРБ, средней скорости пульсовой волны в аорте у пациентов с СГХС, Me (Q1-Q3)

Показатель	тКИМ норма n = 59	тКИМ увелич n = 63	p
ОХ, ммоль/л	7,30 (6,90–7,70)	7,47 (6,99–7,80)	0,4833
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,16–1,40)	1,30 (1,10–1,44)	≈ 1
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,21 (4,90–5,80)	5,10 (4,85–5,54)	0,5187
ТГ, ммоль/л	1,10 (0,90–1,30)	1,10 (0,90–1,25)	0,5393
Эндотелин, фмоль/л	0,21 (0,05–0,37)	0,33 (0,17–0,55)	0,0194
Оксид азота, мкмоль/л	61,00 (45,00–94,00)	74,00 (48,50–107,50)	0,3245
Лп(а), мг/дл	15,20 (7,30–24,95)	12,50 (5,25–19,60)	0,3025
АпоА1, мг/дл	118 (110–125,5)	121 (113–132)	0,3192
АпоВ, мг/дл	98 (87,5–112)	99 (87,5–104)	0,7757
АпоВ/АпоА1	0,84 (0,73–0,93)	0,81 (0,70–0,92)	0,5147
ВЧСРБ, мг/л	1,30 (0,58–2,36)	1,40 (0,94–3,10)	0,1904
Средняя СПВ, м/с	4,70 (3,95–8,10)	7,60 (6,15–9,50)	0,0003

Примечание. тКИМ норма – пациенты с СГХС, имеющие значения толщины комплекса интима-медиа, соответствующие нормативным значениям; тКИМ увелич – пациенты с СГХС, имеющие патологическое увеличение толщины комплекса интима-медиа.

Следует подчеркнуть, что дизайн представленных исследований не предусматривал анализ показателей с учетом возраста ребенка. В данном исследовании впервые был проведен анализ структурно-функционального состояния сосудов в зависимости от возрастной подгруппы. Было зарегистрировано, что изменения отмечались в группе СГХС уже в возрасте 5-7 лет в виде повышения максимальной за сутки скорости пульсовой волны в аорте. Наиболее выраженные отклонения были выявлены в группе с СГХС в возрасте 13-17 лет и характеризовались статистически значимым увеличением минимальной, средней и максимальной за сутки СПВ, минимального, среднего и максимального индекса аугментации, снижением средней скорости распространения отраженной волны.

По мнению Vouyougie P. и соавт., увеличение артериальной жесткости является результатом влияния сердечно-сосудистых факторов риска на сосудистую систему в течение длительного времени [58]. В рамках настоящего исследования, увеличение показателей артериальной жесткости вероятно можно объяснить кумулятивным влиянием наследственной гиперхолестеринемии на стенки сосудов.

В работе проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа. Выявлено статистически значимое увеличение показателя среди пациентов с СГХС в сравнении со здоровыми сверстниками. Ценные результаты были получены при анализе тКИМ с учетом возраста детей. В группе участников 5-7 лет различия тКИМ были статистически не значимыми. Увеличение тКИМ было зарегистрировано у пациентов с СГХС начиная с возраста 8 лет, увеличиваясь к 17 годам.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые корреляционные связи между средней СПВ и тКИМ с возрастом, уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП, эндотелином, АпоВ, соотношением АпоВ/АпоА1, высокочувствительным С-реактивным белком.

Полученные результаты, вероятно, являются отражением сложного процесса взаимосвязи изменения артериальной стенки сосудов и показателями липидного профиля, эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления при семейной

гиперхолестеринемии, развивающееся уже в детском возрасте. Эндотелиальная дисфункция является интегрированным показателем как общего влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и суммы всех васкулопротекторных факторов в организме человека [228]. При этом ключевая роль в развитии дисфункции эндотелия принадлежит ХС ЛПНП, приводящему к уменьшению биодоступности оксида азота и активации провоспалительных сигнальных путей [157]. Представленные выше корреляции свидетельствуют о вкладе атерогенных фракций липидов, эндотелиальной дисфункции и ВЧСРБ, отражающего процессы хронического воспаления, в развитие ремоделирования артериальной стенки при СГХС в педиатрической популяции.

Особый интерес представляют собой динамическое наблюдение, позволяющие проследить траекторию изменений структурно-функционального состояния сосудов во времени. Следует отметить, что в когорте пациентов с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте, проспективные исследования, характеризующие одновременно толщину комплекса интима-медиа и артериальную жесткость с учетом возрастных особенностей, в литературе не представлены. Это послужило основанием для проведения дальнейшего мониторинга.

6.3. Проспективное 3-х летнее исследование структурно-функционального состояния сосудов у детей с семейной гиперхолестеринемией

В настоящем исследовании проведено сравнительное 3-х летнее проспективное исследование тКИМ и средней скорости пульсовой волны в аорте у детей основной и контрольной групп. Всего было 4 визита с интервалом 11-13 месяцев (средний интервал 12 месяцев).

Сравнительное проспективное исследование средней скорости пульсовой волны в аорте у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

При проспективном анализе средней скорости пульсовой волны выявлено, что данный показатель у пациентов с СГХС на каждом визите был выше относительно детей контрольной группы. При этом значимая разница отмечалась как на первом визите, так и на каждом последующем.

У здоровых участников значения средней СПВ на первом, втором, третьем и четвертом визитах составили 4,8 м/с, 4,9 м/с, 5,1 м/с и 5,3 м/с соответственно), у детей с СГХС – 5,4 м/с, 5,4 м/с, 5,8 м/с и 6,15 м/с соответственно (таблица 38).

Анализируя внутригрупповые отличия показателей средней СПВ от визита к визиту за 3 года наблюдения выявлено, что у детей контрольной группы средняя СПВ статистически значимо увеличивалась 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 ($p < 0,0001$).

Таблица 38 – Динамика средней СПВ у детей основной и контрольной групп, м/с, Ме(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 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	

Анализ динамики изменения средней СПВ в зависимости от возраста, показал статистически значимое увеличение значений средней СПВ от визита к визиту, характерное для всех возрастных подгрупп как для участников контрольной, так и основной группы (таблица 39). Полученные результаты свидетельствуют о линейном характере увеличения показателей СПВ вместе с возрастом ребенка на протяжении 3-х лет наблюдения, характерной для обеих групп.

Таблица 39 – Показатели динамических значений скорости пульсовой волны в группах пациентов в зависимости от возраста

Возраст	Группа	1 визит		2 визит		3 визит		4 визит		p ¹	
		средСПВ Me(Q1-Q3) м/с	ΔСПВ м/с	средСПВ Me(Q1-Q3) м/с	ΔСПВ м/с	средСПВ Me(Q1- Q3) м/с	ΔСПВ м/с	средСПВ Me(Q1-Q3) м/с	ΔСПВ м/с		
5-7 лет	Контроль ная группа	3,80 (3,50–4,15) n=35	0,22 (-0,26;0,71)	4,07 (3,73–4,42) n=29	0,27 (-0,22;0,75)	4,23 (3,88- 4,57) n=27	0,34 (-0,14;0,82)	4,45 (4,11–4,8) n=30	0,36 (-0,13;0,84)	Рбаз-1год <0,0001 Р1год-2год <0,0001 Р2год-3год =0,0001 Р1год-3год <0,0001 Рбаз-3год <0,0001	
	СГХС	4,20 (3,58–4,53) n=36		4,34 (4,00–4,68) n=32		4,57 (4,23- 4,91) n=34		4,81 (4,47–5,15) n=31			Рбаз-1год <0,0001 Р1год-2год <0,0001 Р2год-3год <0,0001 Р1год-3год <0,0001 Рбаз-3год <0,0001
	p²	0,1649		0,0644		0,0334		0,0257			Рбаз-3год <0,0001
8-12 лет	Контроль ная группа	4,90 (4,40–5,30) n=45	0,25 (-0,18;0,68)	4,97 (4,67–5,27) n=30	0,82 (0,39;1,25)	5,20 (4,9– 5,51) n=32	1,23 (0,8;1,67)	5,34 (5,03–5,64) n=35	1,88 (1,45;2,31)	Рбаз-1год =0,0075 Р1год-2год <0,0001 Р2год-3год =0,0008 Р1год-3год <0,0001 Рбаз-3год <0,0001	
	СГХС	4,95 (4,00–6,12) n=44		5,79 (5,48–6,09) n=36		6,44 (6,13- 6,74) n=38		7,21 (6,91–7,52) n=33			Рбаз-1год <0,0001 Р1год-2год <0,0001 Р2год-3год <0,0001 Р1год-3год <0,0001 Рбаз-3год <0,0001
	p²	0,5461		0,0035		<0,0001		<0,0001			Рбаз-3год <0,0001

Продолжение таблицы 39

Возраст	Группа	1 визит		2 визит		3 визит		4 визит		
		средСПВ Ме(Q1-Q3) м/с	ΔСПВ м/с	средСПВ Ме(Q1-Q3) м/с	ΔСПВ м/с	средСПВ Ме(Q1- Q3) м/с	ΔСПВ м/с	средСПВ Ме(Q1- Q3) м/с	ΔСПВ м/с	
13-17 лет	Контрольная группа	5,80 (5,00–6,40) n=41	3,79 (3,34;4,24)	5,86 (5,54–6,17) n=34	4,5 (4,05;4,95)	6,09 (5,77–6,4) n=30	4,97 (4,51;5,42)	6,28 (5,97–6,6) n=34	5,65 (5,18;6,12)	Рбаз-1год=0,2631 Р1год- 2год=0,0012 Р2год-3год=0,001 Р1год- 3год<0,0001 Рбаз-3год<0,0001
	СГХС	9,60 (8,67–10,47) n=42		10,36 (10,04– 10,68) n=40		11,05 (10,72– 11,38) n=37		11,93 (11,58– 12,28) n=36		Рбаз-1год<0,0001 Р1год- 2год<0,0001 Р2год- 3год<0,0001 Р1год- 3год<0,0001 Рбаз-3год<0,0001
	p²	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001
			Р _{5-7лет-8-12} лет=0,9126 Р _{8-12 лет-13-17} лет<0,0001 Р _{5-7 лет – 13-17} лет<0,0001	Р _{5-7лет-8-12} лет=0,0433 Р _{8-12 лет-13-17} лет<0,0001 Р _{5-7 лет – 13-17} лет<0,0001	Р _{5-7лет-8-12} лет=0,0013 Р _{8-12 лет-13-17} лет<0,0001 Р _{5-7 лет – 13-17} лет<0,0001	Р _{5-7лет-8-12} лет<0,0001 Р _{8-12 лет-13-17} лет<0,0001 Р _{5-7 лет – 13-17} лет<0,0001				

p^1 – p-значение получено с использованием теста Фридмана, p^2 – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни

Сравнительная оценка средней СПВ между детьми контрольной и основной группы в возрасте 5-7 лет 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 18). На последующих визитах зарегистрировано, что средняя СПВ у пациентов с СГХС была статистически значимо выше относительно показателей контрольной группы ($p<0,05$) и составила в контроле на третьем, четвертом визитах 4,23 м/с и 4,45 м/с, соответственно, в то время как в основной группе - 4,57 м/с и 4,81 м/с соответственно. Следовательно, наблюдения показывают, что средняя СПВ в контрольной группе и в группе СГХС при одинаковых значениях показателя на визите включения в данной возрастной группе через год наблюдения не показала статистически значимого увеличения. Статистически значимая разница была отмечена только через 2 года наблюдения.

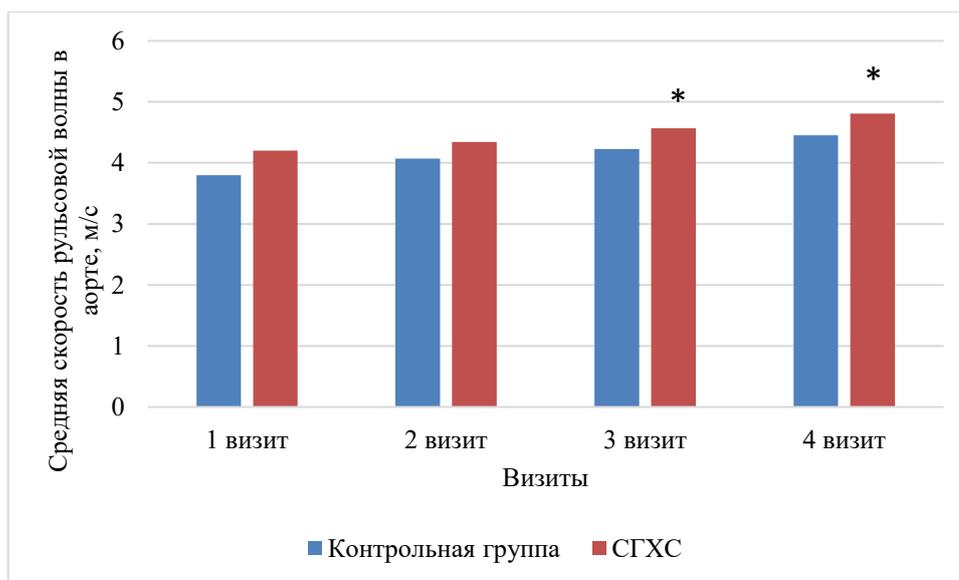


Рисунок 18 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 5-7 лет. * - $p<0,05$

В группе 8-12 лет на первом визите показатели средней СПВ не имели отличий между участниками контрольной и основной групп (4,9 м/с и 4,95 м/с, $p=0,5461$) (рисунок 19). Через год наблюдения (на втором визите) средняя СПВ у детей с СГХС (5,79 м/с) была значимо выше относительно контрольной группы (4,97 м/с, $p=0,0035$). Аналогичная статистически значимая разница оставалась 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).

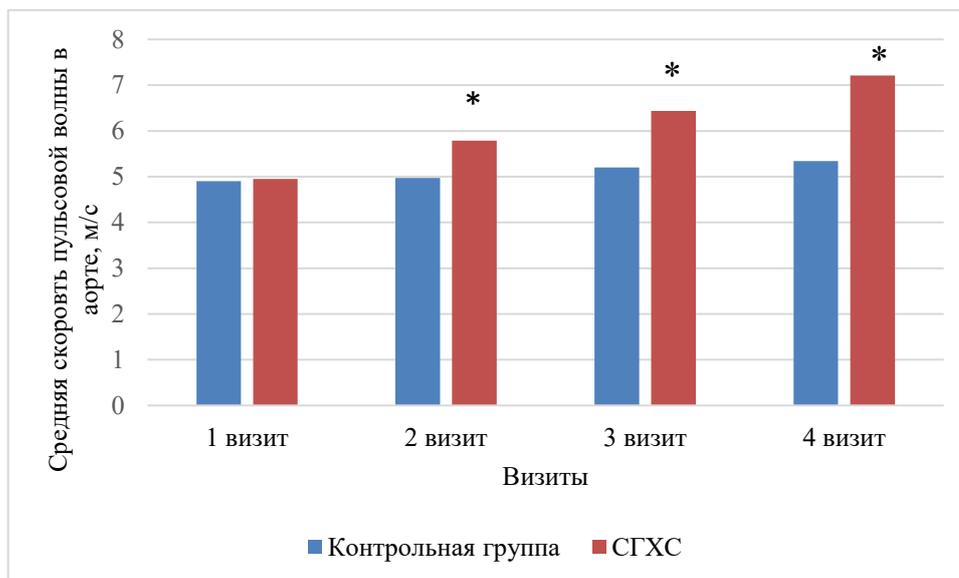


Рисунок 19 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 8-12 лет. * - $p < 0,05$

Анализируя значения средней СПВ детей 13-17 лет выявлено, что как на первом, так и на каждом последующем визите, данный показатель был значимо выше у пациентов с СГХС относительно контрольной группы (рисунок 20). В контрольной группе СПВ 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 ($p < 0,0001$).

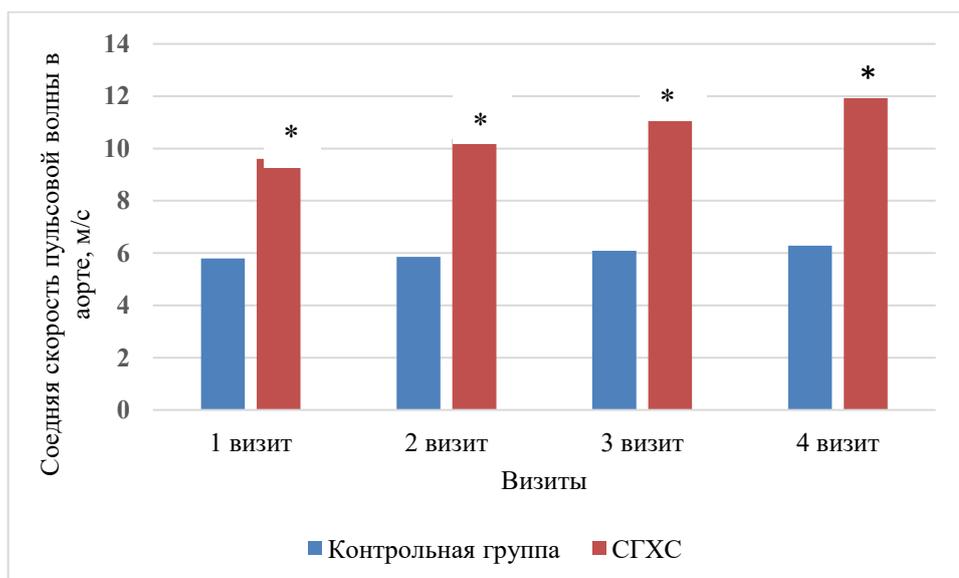


Рисунок 20 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 13-17 лет. * - $p < 0,0001$

В работе были проанализированы различия средней СПВ между группами с учетом возраста детей. Для оценки этих различий была рассчитана Δ срСПВ, определяемая как разница срСПВ у пациентов с СГХС и здоровых участников на каждом визите (рисунок 21). Во всех возрастных группах было зарегистрировано увеличение Δ срСПВ на визитах, однако величина различий отличалась в зависимости от возраста детей. Результаты показали, что на визите включения Δ срСПВ между участниками 5-7 лет (0,22 м/с) и 8-12 лет (0,25 м/с) значимой разницы не имела ($p=0,9126$). При этом выявлена значимая разница между группами 5-7 лет (0,22 м/с) и 13-17 лет (3,79 м/с, $p<0,0001$), а также между 8-12 лет (0,25 м/с) и 13-17 лет (3,79 м/с, $p<0,0001$). На последующих 2-м, 3-м и 4-м визитах зарегистрирована статистически значимая разница Δ срСПВ между всеми возрастными группами. Наиболее выраженные изменения Δ срСПВ на последнем визите отмечались среди детей 13-17 лет, показатель которых составил 5,65 м/с, в то время как в средней группе (8-12 лет) - 1,88 м/с, а в группе 5-7 лет – 0,36 м/с.

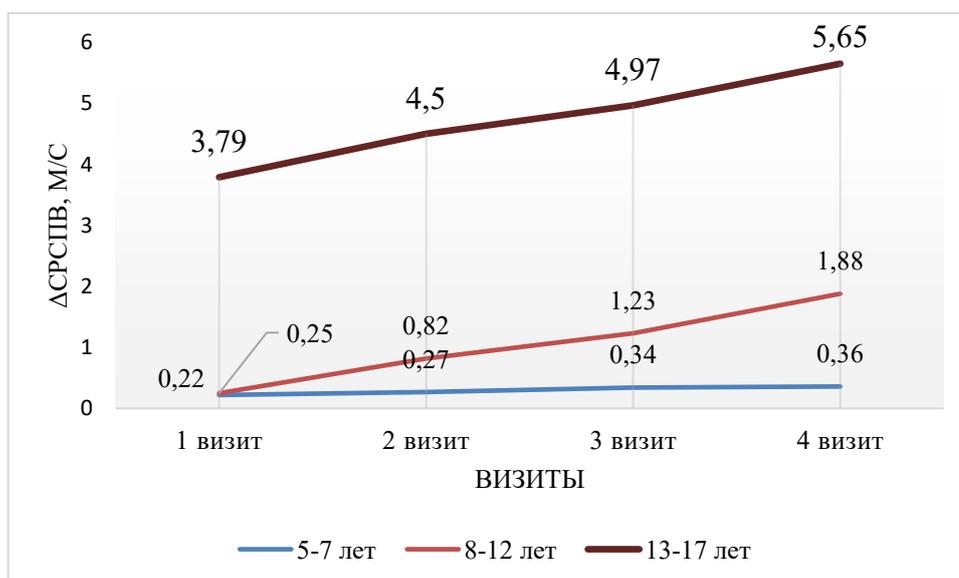


Рисунок 21 – Разница средней скорости пульсовой волны в аорте между пациентами СГХС и здоровыми детьми (Δ срСПВ, м/с) в разных возрастных подгруппах

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 через 3 года

отклонения зарегистрированы уже в 72,0 % случаев. За 3-х летний период у 18 пациентов выявлена отрицательная динамика в виде увеличения артериальной жесткости, отражением которой является превышение референсных значений СПВ. Необходимо отметить, что группа детей 8-12 лет требует более пристального внимания в связи с тем, что именно в этом возрасте наблюдается ухудшение показателей средней СПВ и переход их на патологические отклонения. Так при базовом измерении доля детей этой возрастной группы, имеющих патологическое увеличение СПВ, составляла 11,3% (4), в то время как через 3 года эта доля достигла 45,4 % (15). В группе участников с СГХС в возрасте 13-17 лет при первоначальном измерении уже у 97,6% детей отмечалось превышение средней СПВ выше 97 перцентиля. В динамике через 3 года 100% пациентов этой группы имели патологическое увеличение СПВ относительно референсных значений.

При использовании регрессионного анализа был рассчитан средний годовой прирост средней СПВ для детей основной и контрольной групп. В контрольной группе увеличение возраста на 1 год сопровождалось увеличением средней СПВ в среднем на 0,169 м/с (95% ДИ: 0,133; 0,205, $p < 0,0001$), в то время как средний годовой прирост у пациентов с СГХС был выше относительно здоровых лиц и составил 0,559 м/с (95% ДИ: 0,437; 0,642, $p < 0,0001$). Анализируя среднегодовой прирост средней СПВ в зависимости от возраста, было выявлено, что изучаемый показатель был статистически значимо выше у пациентов с СГХС во всех возрастных группах (таблица 40). При этом в контрольной группе прирост происходил достаточно равномерно. У детей с СГХС самый значительный среднегодовой прирост средней СПВ отмечался с возраста 8-12 лет.

Следует выделить результаты, полученные при статистическом анализе с использованием смешанной линейной регрессионной модели. Было выявлено, что у детей в возрасте 5 лет средняя СПВ была статистически значимо ниже в группе пациентов с СГХС на 1,304 м/с [95% ДИ: -1,833; -0,775], $p < 0,0001$. Однако, далее с возрастом эта отрицательная разница не только выравнивается, а характеризуется значимым приростом срСПВ у детей СГХС в старшей возрастной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении эластичности и увеличении ригидности артериальных сосудов в динамике.

Таблица 40 – Среднегодовой прирост средней СПВ у детей исследуемых групп (по результатам 3-х летнего проспективного исследования), м/с, 95%-й 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	

Анализ половых различий средней СПВ не выявил статистически значимых различий в зависимости от пола как при первом визите, так и в динамике (таблица 41).

Таблица 41 – Сравнительный анализ показателей средней СПВ в динамике в зависимости от пола, м/с, Me(Q1-Q3)

Группа	Период	Девочки	Мальчики	p
Контрольная группа	1 визит	4,9 (3,9–5,5)	4,7 (4,0–5,4)	0,5370
	2 визит	5,0 (4,2–5,8)	4,9 (4,2–5,5)	0,7281
	3 визит	5,2 (4,4–5,9)	5,1 (4,5–5,6)	0,8539
	4 визит	5,4 (4,7–6,0)	5,3 (4,7–5,8)	0,7145
СГХС	1 визит	5,8 (4,2–8,9)	5,1 (4,0–8,4)	0,3087
	2 визит	6,0 (4,7–8,3)	5,2 (4,3–7,9)	0,2514
	3 визит	5,8 (4,9–7,8)	5,5 (4,6–8,1)	0,5218
	4 визит	6,6 (5,2–8,1)	5,9 (4,8–7,7)	0,2336

Сравнительное проспективное исследование толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с СГХС и здоровых детей

Проведенное проспективное исследование толщины комплекса интима-медиа выявило увеличение значений тКИМ для детей обеих групп, характерное для всех визитов (таблица 42). При этом у пациентов с СГХС показатели тКИМ были статистически значимо выше относительно здоровых сверстников как при базовом измерении, так и при динамическом наблюдении.

В исследовании были проанализированы различия в приросте тКИМ между группами. Для оценки этих различий была рассчитана Δ тКИМ, определяемая как разница тКИМ у пациентов с СГХС и здоровых участников. Анализ результатов показал, что достоверная разница Δ тКИМ отмечалась только между визитом включения (0,023 мм) и последним визитом (0,028 мм, $p=0,022$). Полученные результаты возможно учитывать при диспансерном наблюдении и определении кратности проведения УЗДГ сосудов шеи.

Таблица 42 – Динамика толщины комплекса интима-медиа у детей исследуемых групп, мм, M[95%ДИ]

Визиты	Толщина комплекса интима медиа общей сонной артерии, мм		p	Δ тКИМ
	Контрольная группа	СГХС		
1 визит	0,406 [0,330; 0,481] n=121	0,429 [0,354; 0,504] n=122	<0,0001	0,023 [0,016; 0,031]
2 визит	0,408 [0,333; 0,483] n=109	0,434 [0,358; 0,509] n=117	<0,0001	0,025 [0,018; 0,033]
3 визит	0,414 [0,338; 0,489] n=109	0,442 [0,367; 0,518] n=111	<0,0001	0,029 [0,022; 0,036]
4 визит	0,421 [0,345; 0,496] n=106	0,449 [0,374; 0,524] n=111	<0,0001	0,028 [0,021; 0,036]
p	$P_{1\text{визит}-2\text{визит}} < 0,0001$ $P_{2\text{визит}-3\text{визит}} < 0,0001$ $P_{3\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$	$P_{1\text{визит}-2\text{визит}} < 0,0001$ $P_{2\text{визит}-3\text{визит}} < 0,0001$ $P_{3\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$		$P_{1\text{визит}-2\text{визит}}=0,3281$ $P_{2\text{визит}-3\text{визит}}=0,073$ $P_{3\text{визит}-4\text{визит}}=0,753$ $P_{1\text{визит}-4\text{визит}}=0,022$

Вычисление среднегодового прироста тКИМ выявило, что в группе здоровых детей увеличение возраста на 1 год было ассоциировано со средним увеличением тКИМ на 0,005 мм (95% ДИ: 0,004; 0,006), средний годовой прирост тКИМ в группе СГХС был статистически значимо выше и составил 0,009 мм (95% ДИ: 0,006; 0,008, $p < 0,0001$) (рисунок 22).

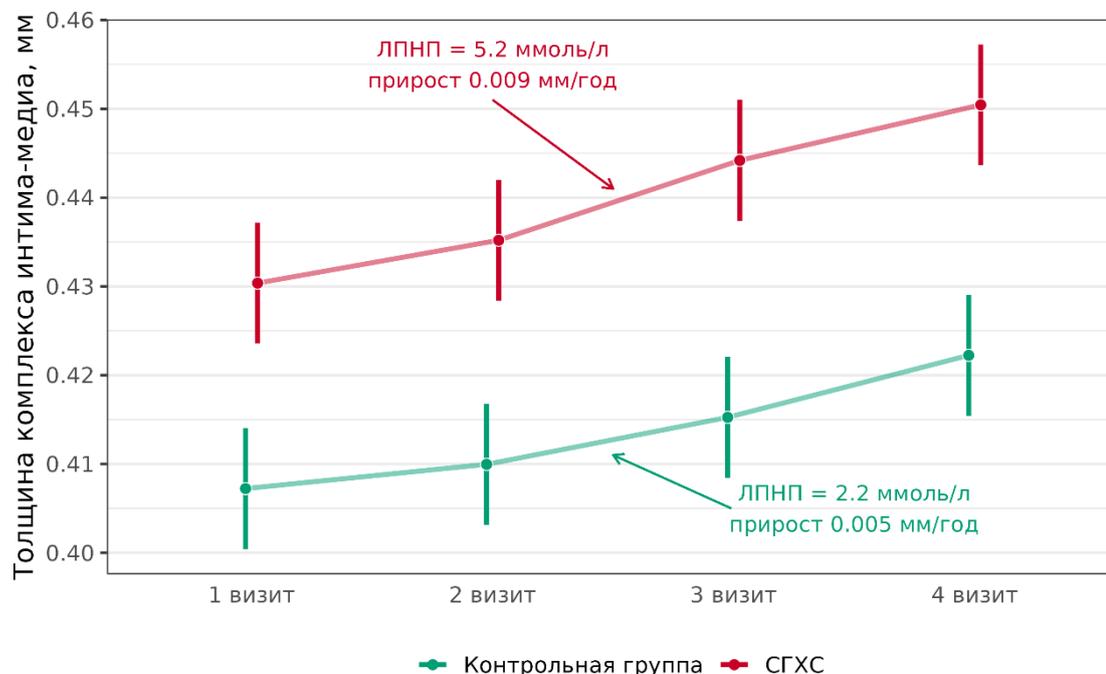


Рисунок 22 – Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и ее среднегодовой прирост у детей исследуемых групп

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 перцентиля отмечалось в 57,3% случаев. При этом в группе 5-7 лет изучаемые отклонения встречались у 33,3% пациентов, в 8-12 лет у 56,8%, в 13-17 лет у 78,5% детей (рисунок 23). Повторный анализ тКИМ ОСА через 3 года показал, что увеличение тКИМ отмечалось уже у 70,5% пациентов, из них в возрасте 5-7 лет увеличилось до 50%, 8-12 лет до 77,2%, 13-17 лет до 88,8%. При этом ни у одного ребенка с патологическим увеличением тКИМ не зарегистрировано положительной динамики в виде ее уменьшения, а у 19 пациентов с СГХС, имеющих при базовом измерении показатели тКИМ, соответствующие нормативным возрастным значениям, напротив - через 3 года

зафиксирована отрицательная динамика – превышение тКИМ >75 возрастного перцентиля. Следует подчеркнуть, что изучаемая когорта пациентов с СГХС не получала гиполипидемическую терапию.

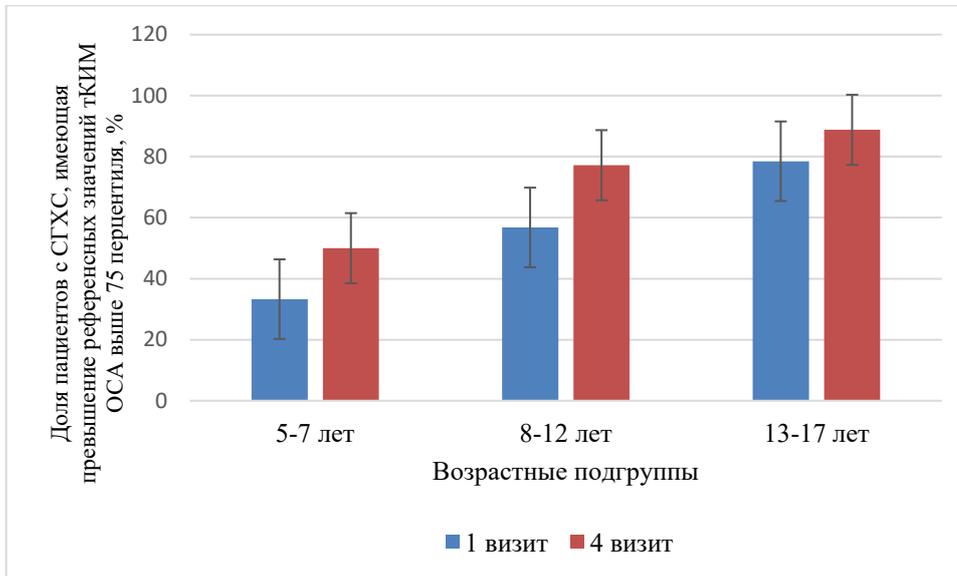


Рисунок 23 – Доля пациентов с СГХС (%), имеющая превышение референсных значений тКИМ ОСА выше 75 перцентиля при первом и четвертом визитах в зависимости от возраста

Далее в настоящей работе был проведен сравнительный анализ 3-х летних динамических значений тКИМ с учетом возрастной подгруппы (таблица 41). 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 (таблица 43, рисунок 24). В результате проведенных исследований отмечалось, что показатели тКИМ детей контрольной группы на четвертом визите (0,396 мм) были статистически значимо выше относительно первого визита (0,379 мм, $p < 0,0001$). Однако данное увеличение отмечалось не на каждом визите. Аналогичная статистически значимая динамика увеличения тКИМ была зарегистрирована и для пациентов с СГХС, составляя на первом визите - 0,389 мм, на четвертом - 0,405 мм, $p < 0,0001$.

Таблица 43 – Динамика тКИМ в группах пациентов в зависимости от возраста, мм, М [95% ДИ]

Возраст	Группа	1 визит		2 визит		3 визит		4 визит		р
		тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	
5-7 лет	Контрольная группа	0,379 [0,37;0,388] n=35	0,011 [-0,003; 0,024]	0,386 [0,376; 0,395] n=31	0,009 [-0,004; 0,023]	0,390 [0,381; 0,400] n=32	0,011 [-0,002; 0,025]	0,396 [0,387; 0,406] n=30	0,009 [-0,004; 0,022]	Р _{1визит-2визит} =0,0261 Р _{2визит-3визит} =0,0771 Р _{3визит-4визит} =0,0426 Р _{2визит-4визит} =0,0002 Р _{1визит-4визит} <0,0001
	СГХС	0,389 [3,58; 4,53] n=36		0,395 [0,385; 0,404] n=34		0,401 [0,392; 0,411] n=31		0,405 [0,396; 0,415] n=31		Р _{1визит-2визит} =0,1052 Р _{2визит-3визит} =0,0418 Р _{3визит-4визит} =0,1575 Р _{2визит-4визит} =0,0002 Р _{1визит-4визит} <0,0001
	р	0,1127		0,1877		0,1050		0,1887		

Продолжение таблицы 43

Возраст	Группа	1 визит		2 визит		3 визит		4 визит		p
		тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	
8-12 лет	Контрольная группа	0,410 [0,401; 0,418] n=45	0,026 [0,014; 0,038]	0,411 [0,402; 0,419] n=38	0,028 [0,016; 0,040]	0,417 [0,408; 0,425] n=40	0,028 [0,016; 0,040]	0,424 [0,416; 0,433] n=37	0,027 [0,015; 0,039]	$P_{1\text{визит}-2\text{визит}} = 0,6031$ $P_{2\text{визит}-3\text{визит}} = 0,0188$ $P_{3\text{визит}-4\text{визит}} = 0,0074$ $P_{2\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$
	СГХС	0,435 [0,427; 0,444] n=44		0,438 [0,430; 0,447] n=42		0,445 [0,436; 0,454] n=42		0,452 [0,443; 0,460] n=42		$P_{1\text{визит}-2\text{визит}} = 0,1914$ $P_{2\text{визит}-3\text{визит}} = 0,0194$ $P_{3\text{визит}-4\text{визит}} = 0,0194$ $P_{2\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{визит}} < 0,0001$
	p	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001		

Окончание таблицы 43

Возраст	Группа	1 визит		2 визит		3 визит		4 визит		
		тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	тКИМ, мм	ΔтКИМ, мм	
13-17 лет	Контрольная группа	0,429 [0,420; 0,438] n=41	0,031 [0,019; 0,044]	0,430 [0,421; 0,439] n=40	0,037 [0,024; 0,049]	0,435 [0,426; 0,444] n=37	0,045 [0,033; 0,058]	0,442 [0,433; 0,451] n=39	0,046 [0,033; 0,058]	$P_{1\text{визит}-2\text{визит}}=0,7664$ $P_{2\text{визит}-3\text{визит}}=0,0955$ $P_{3\text{визит}-4\text{визит}}=0,0102$ $P_{2\text{визит}-4\text{визит}}<0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{визит}}<0,0001$
	СГХС	0,460 [0,452; 0,469] n=42		0,466 [0,458; 0,475] n=41		0,480 [0,471; 0,489] n=38		0,488 [0,479; 0,497] n=38		$P_{1\text{визит}-2\text{визит}}=0,014$ $P_{2\text{визит}-3\text{визит}}<0,0001$ $P_{3\text{визит}-4\text{визит}}=0,0028$ $P_{2\text{визит}-4\text{визит}}<0,0001$ $P_{1\text{визит}-4\text{визит}}<0,0001$
	p	<0,0001	$P_{5-7\text{лет}-8-12\text{лет}}=0,074$ $P_{8-12\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,5474$ $P_{5-7\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,0112$	<0,0001	$P_{5-7\text{лет}-8-12\text{лет}}=0,0255$ $P_{8-12\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,4281$ $P_{5-7\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,001$	<0,0001	$P_{5-7\text{лет}-8-12\text{лет}}=0,0457$ $P_{8-12\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,1655$ $P_{5-7\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,0001$	<0,0001	$P_{5-7\text{лет}-8-12\text{лет}}=0,0341$ $P_{8-12\text{лет}-13-17\text{лет}}=0,0647$ $P_{5-7\text{лет}-13-17\text{лет}}<0,0001$	

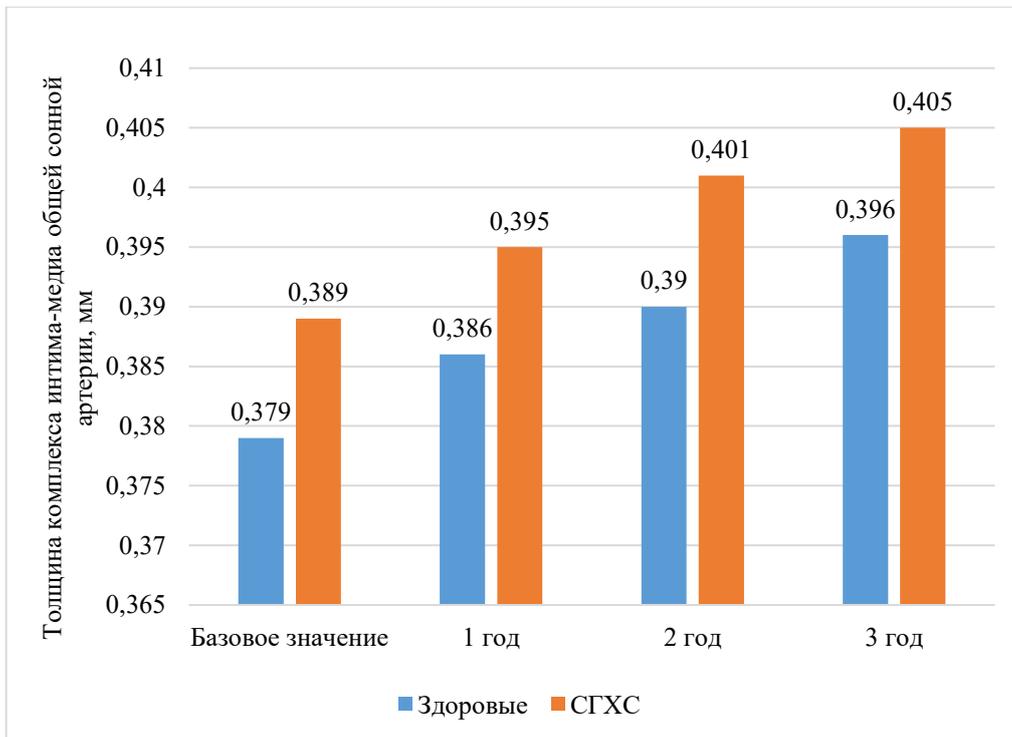


Рисунок 24 – Динамика исследования толщины комплекса интима-медиа у детей возрастной подгруппы 5-7 лет

В группе 8-12 лет показатели тКИМ характеризовались статистически значимыми более высокими значениями у пациентов с СГХС относительно контрольной группы как на первом визите, так и на каждом последующем. Анализируя 3-х летнюю динамику тКИМ, отмечается статистически значимое увеличение показателей от первого к четвертому визиту в обеих группах участников (таблица 43, рисунок 25).

В группе детей 13-17 лет зарегистрировано статистически значимое увеличение тКИМ у пациентов с СГХС относительно контрольной группы, выявленное при базовом измерении и которое сохранялось на всех последующих визитах (таблица 43, рисунок 26). Анализ динамики тКИМ показал ряд отличий в группе СГХС 13-17 лет относительно предыдущих возрастных подгрупп, которая характеризовалась статистически значимым приростом не только при сравнении первого и четвертого визитов, но и на каждом визите относительно предыдущего. В группе контроля 13-17 лет статистически значимое увеличение на каждом визите выявлено не было.

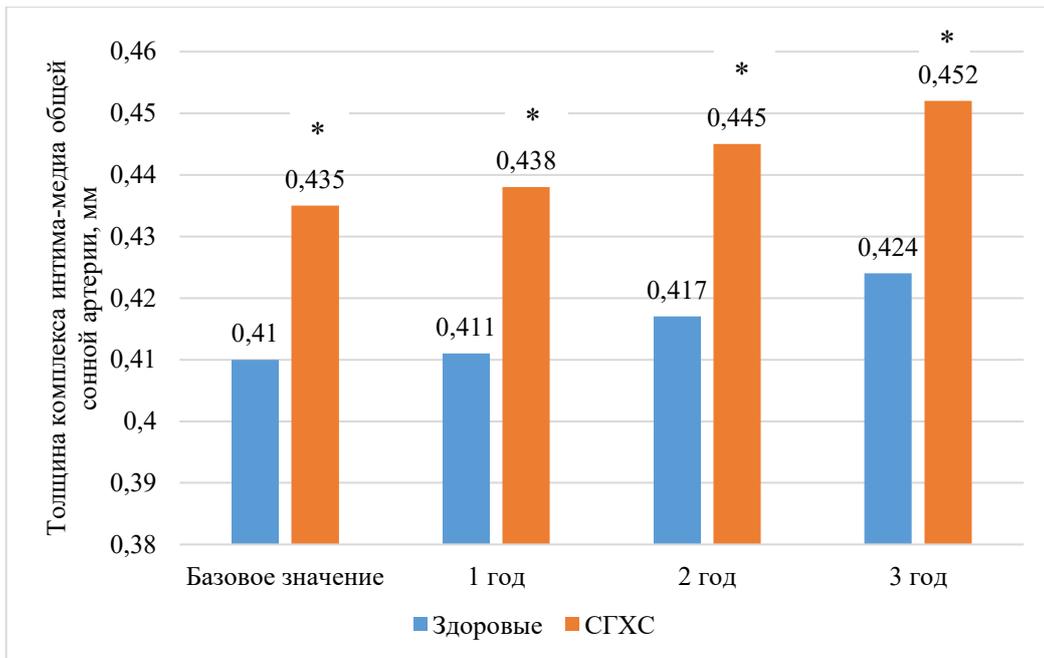


Рисунок 25 – Динамика исследования толщины комплекса интима-медиа у детей возрастной подгруппы 8-12 лет. * - $p < 0,0001$

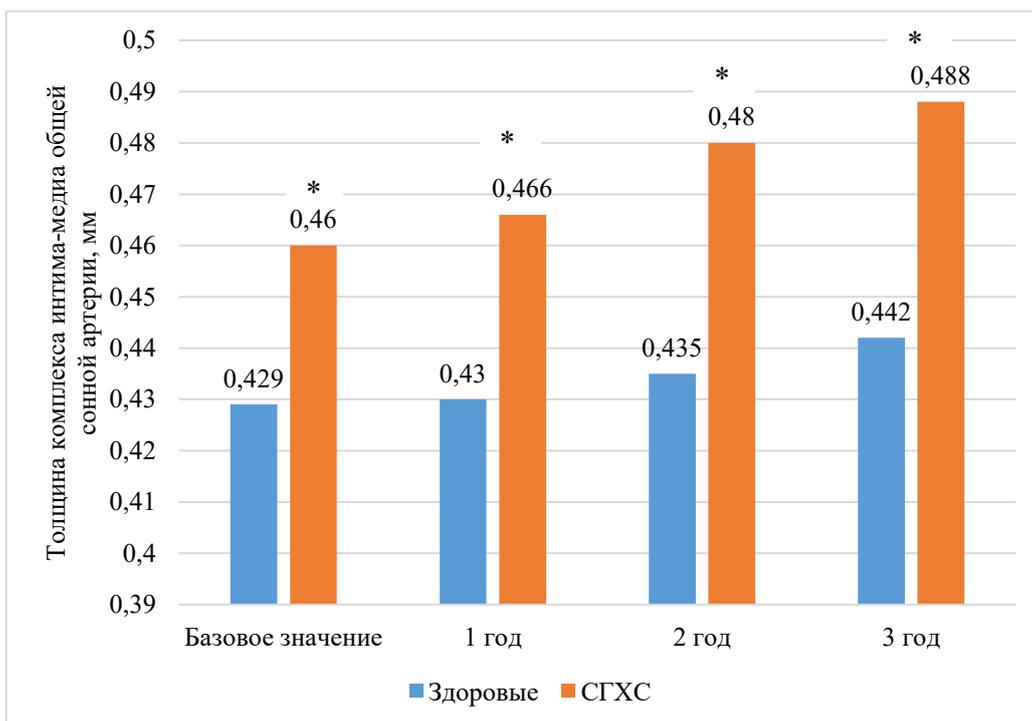


Рисунок 26 – Динамика исследования толщины комплекса интима-медиа у детей возрастной подгруппы 13-17 лет. * - $p < 0,0001$

Интересные результаты были получены при анализе динамических значений Δ тКИМ, определяемой как разница показателей тКИМ между пациентами с СГХС и детьми контрольной группы, в зависимости от возрастной подгруппы (таблица 43). Выявлено, что на первом визите Δ тКИМ увеличивается вместе с возрастом

участников. При этом статистически значимая разница отмечалась между детьми 5-7 лет (0,011 мм) и 13-17 лет (0,031 мм, $p=0,0112$). На последующих визитах аналогичная тенденция сохранялась, статистически значимая разница была зарегистрирована между участниками 5-7 лет и 8-12 лет, а также между 5-7 лет и 13-17 лет. Полученные результаты свидетельствуют об усилении увеличения тКИМ у детей с СГХС относительно здоровых сверстников от младшего к подростковому периоду.

При анализе половых отличий в показателях тКИМ статистически значимых отличий между мальчиками и девочками выявлено не было (таблица 43).

Таблица 44 – Сравнительный анализ тКИМ между мальчиками и девочками, мм, Me(Q1-Q3)

Группа	Период	Девочки	Мальчики	p
Здоровые	Базовое значение	0,410 (0,400–0,420)	0,410 (0,400–0,422)	0,6841
	1 год	0,410 (0,400–0,430)	0,415 (0,400–0,430)	0,7414
	2 год	0,420 (0,400–0,430)	0,420 (0,400–0,430)	0,7440
	3 год	0,420 (0,403–0,440)	0,430 (0,410–0,440)	0,8437
СГХС	Базовое значение	0,420 (0,400–0,440)	0,420 (0,410–0,450)	0,2119
	1 год	0,420 (0,400–0,440)	0,430 (0,410–0,460)	0,2621
	2 год	0,440 (0,410–0,470)	0,430 (0,410–0,470)	0,9233
	3 год	0,440 (0,420–0,480)	0,440 (0,420–0,480)	0,7687

Таким образом, анализируя динамические значения тКИМ выявлено, что у детей младшей возрастной группы 5-7 лет как при первом визите, так и в течении 3-х лет наблюдения значения тКИМ еще не отличаются между здоровыми и пациентами с СГХС. Исследование показало, что значимые отличия тКИМ между контрольной и основной группами начинаются с возраста 8-12 лет и зарегистрированы как на первом визите, так и на всех последующих на протяжении 3-х лет. Результаты проспективного исследования показали, что самые значимые изменения тКИМ наблюдаются в группе 13-17 лет и характеризуются увеличением относительно группы контроля на всех визитах, а также максимальным значением

ΔтКИМ, отражающей разницу тКИМ между пациентами с СГХС и здоровыми детьми. Исследование тКИМ на протяжении 3-х лет также показало, что во всех возрастных подгруппах наблюдается увеличение значений от первого к четвертому визиту как в контрольной группе, так и у пациентов с СГХС. Однако, если у детей 5-7 лет и 8-12 лет в обеих группах данная динамика зарегистрирована не на каждом визите, то у пациентов с СГХС в возрасте 13-17 лет статистически значимое увеличение тКИМ отмечалось на каждом визите.

Результаты проспективного исследования структурно-функционального состояния сосудов продемонстрировали у ряда пациентов отрицательную динамику в структурно-функциональном состоянии сосудов. В сравнении со здоровыми детьми у пациентов с СГХС отмечается статистически значимо более высокий прирост тКИМ и средней СПВ. Это является отражением процессов ремоделирования сосудистой стенки. На сегодняшний день, огромный интерес представляет выявление биомаркеров, позволяющих объяснить межиндивидуальные вариации в интенсивности атеросклеротической трансформации артериальной стенки и прогнозировать возможный сердечно-сосудистый риск у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте.

С целью оценки зависимости 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 R² составил 69%. В результате было получено следующее уравнение:

$$Y_{\text{срСПВ}} = 0,594 + 0,525 \times X_{\text{Возраст}} - 0,246 \text{ (для мальчиков)} - 1,128 \times X_{\text{ХС ЛПВП}} + 1,195 \times X_{\text{ТГ}} + 1,239 \times X_{\text{Эндотелин-1}} \quad (7),$$

где $Y_{\text{срСПВ}}$ – средняя за сутки 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:

$$\text{тКИМ} = 0,329 + 0,005 \times X_{\text{Возраст}} + 0,009 \text{ (для мальчиков)} + 0,007 \times X_{\text{ВЧСРБ}} + 0,001 \times X_{\text{ММЛЖ}} \text{ (8)},$$

где $X_{\text{Возраст}}$ – возраст (полных лет),

$X_{\text{ВЧСРБ}}$ – содержание С-реактивного белка в сыворотке крови (мг/л),

$X_{\text{ММЛЖ}}$ – масса миокарда левого желудочка (гр),

Таким образом, в результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования состояния здоровья детей с СГХС впервые установлен комплекс факторов, оказывающих влияние на среднюю скорость пульсовой волны за сутки и толщину комплекса интима-медиа.

6.4 Прогнозирование риска утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии в детском возрасте

На основании результатов, полученных в настоящем исследовании, выявлено, что дети с семейной гиперхолестеринемией находятся в группе риска по развитию атеросклероза. Была разработана модель прогнозирования утолщения комплекса интима-медиа, являющейся объективным признаком субклинического атеросклероза.

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). В итоговую модель вошли следующие показатели: возраст, уровень общего холестерина, оксида азота, концентрация высокочувствительного С-реактивного белка, значения среднего ДАД, средней СПВ, non-dipper САД (таблица 45). Данная 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.

Таблица 45 – Оценки регрессионных коэффициентов

Предиктор	β (SE)	95% ДИ	VIF	P
Возраст, лет	0,037 (0,008)	0,020; 0,054	2,62	<0,0001
ОХ, ммоль/л	0,001 (0,004)	-0,006; 0,008	1,04	0,8092
Оксид азота, мкмоль/л	0,007 (0,005)	-0,002; 0,017	1,12	0,1279
ВЧСРБ, мг/л	0,015 (0,004)	0,007; 0,023	1,03	0,0005
Среднее ДАД (сутки), мм рт.ст.	0,002 (0,004)	-0,006; 0,010	1,18	0,6104
Скорость пульсовой волны, м/с	0,014 (0,008)	-0,001; 0,029	1,03	0,0601
Нондиппер САД	0,008 (0,007)	-0,006; 0,022	2,39	0,2371

На основе полученных коэффициентов была разработана прогностическая номограмма (рисунок 27). Для оценки ожидаемой тКИМ необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам. Далее, используя график, представленный на рисунке 28, с учетом полученной суммы баллов можно спрогнозировать ожидаемое значение тКИМ через 1, 2, 3 года.

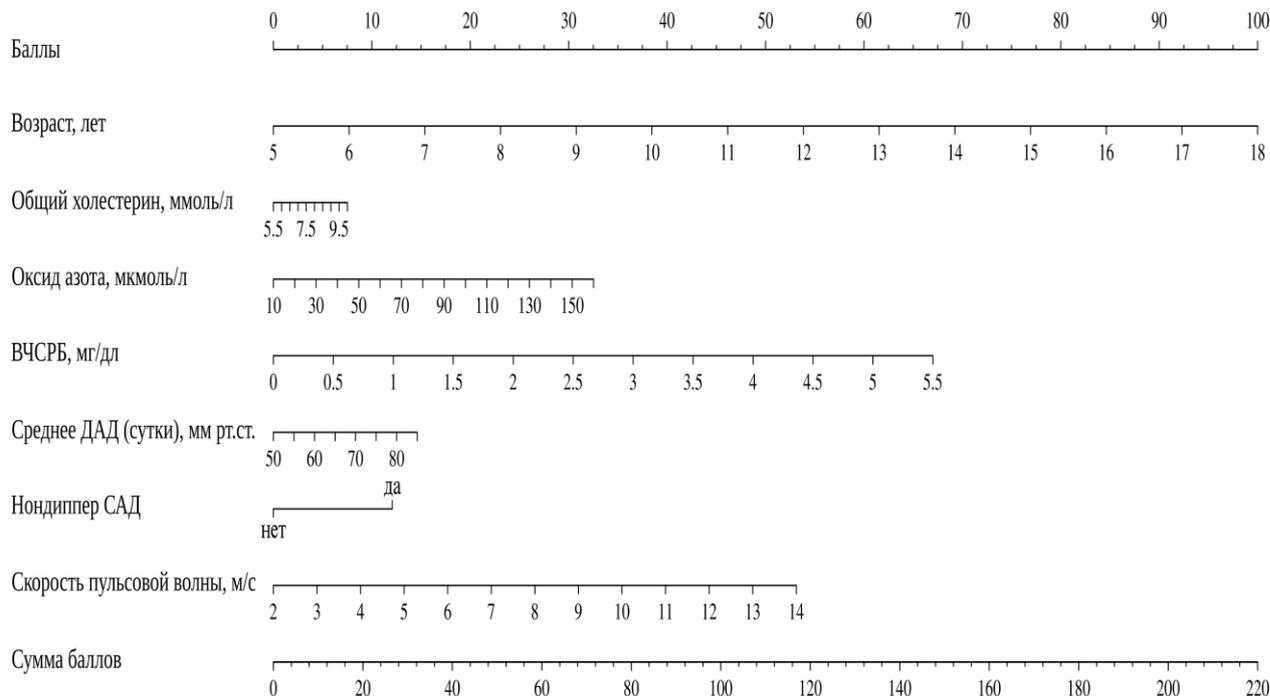


Рисунок 27 – Номограмма, построенная на основе прогностической модели

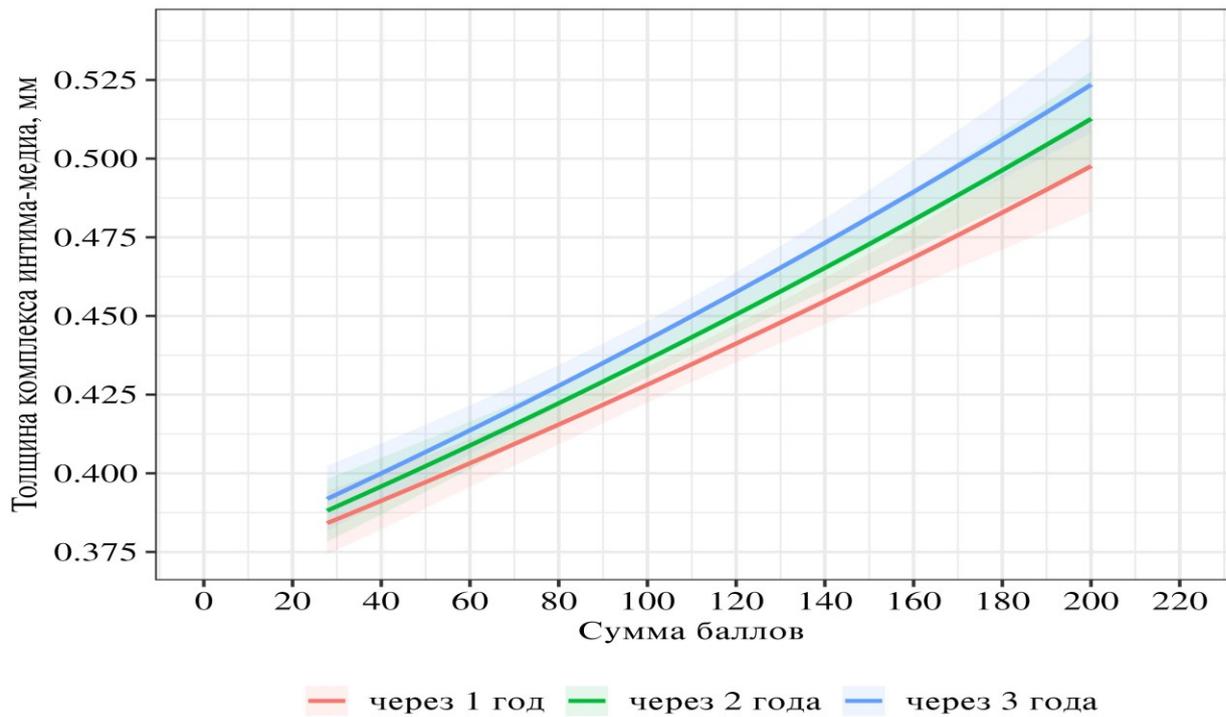


Рисунок 28 – Прогностические значения тКИМ в зависимости от количества полученных баллов у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 5-17 лет через 1, 2, 3 года

Разработанная прогностическая модель имеет высокое практическое применение. Она позволяет спрогнозировать значения тКИМ, оптимизировать тактику подхода к ультразвуковому исследованию брахиоцефальных артерий у детей с СГХС, определить когорту пациентов, нуждающихся в ее проведении.

6.5 Оценка эффективности терапии аторвастатином на показатели липидного спектра и структурно-функциональное состояние сосудов у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии [11], совместным рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза [33], начало липидснижающей терапии должно рассматриваться у детей с возраста 8-10 лет при гетерозиготной форме СГХС в отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии. Для лечения в качестве препаратов первой линии рекомендованы статины.

Основной целью назначения статинов при семейной гиперхолестеринемии является снижение риска и темпов развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

В исследование вошли 37 пациентов с семейной гиперхолестеринемией 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+».

Критерии включения: диагностированная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, возраст 10-17 лет включительно, статины пациенту назначались впервые, период наблюдения 3 года. У всех пациентов/законных представителей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты, у которых возникали: клинически значимое нежелательное явление, требующее прекращения терапии, активность АЛТ и АСТ ≥ 3 ВПН не менее чем в двух определениях, активность КФК ≥ 5 ВПН, пациенты, получающие комбинированную липидснижающую терапию, решение пациента/законного представителя выбыть из исследования независимо от причин.

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 (таблица 46).

При инициации липидснижающей терапии статинами основывались на Российские рекомендации для лечения СГХ у детей, а также на информацию по разрешенным в РФ статинам в детском возрасте. В настоящем исследовании назначалась липидснижающая терапия с использованием аторвастатина в стартовой дозе 10 мг.

Таблица 46 – Дизайн исследования по оценке эффективности терапии статинами у детей с семейной гиперхолестеринемией

	Визит включены	1 визит 1-2 мес	2 визит 3 мес	3 визит 6 мес	4 визит 9 мес	5 визит 12 мес	6 визит 18 мес	7 визит 24 мес	8 визит 30 мес	9 визит 36 мес
Объективный осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, КФК, глюкоза, общий билирубин).	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка переносимости и безопасности терапии статинами	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
УЗДГ сосудов шеи с измерением тКИМ ОСА	+					+		+		+
СМАД с оценкой артериальной ригидности	+					+		+		+

Мониторинг безопасности терапии статинами проводили в течение всего исследования по жалобам, нежелательным побочным явлениям, лабораторным показателям (АСТ, АЛТ, креатинин, общий билирубин, глюкоза). Детям обеих групп наряду с анализом биохимических показателей крови, включающей в том числе липидограмму, проводили динамическое ежегодное инструментальное обследование – УЗДГ сосудов шеи с измерением тКИМ общей сонной артерии и суточное мониторирование артериального давления с оценкой артериальной ригидности.

Статистический анализ не выявил достоверной разницы в исходных значениях между группами по возрасту, ИМТ, толщине комплекса интима-медиа и средней скорости пульсовой волны в аорте (таблица 47). Однако, уровень ХС ЛПНП был изначально статистически достоверно выше у детей, в программу лечения которых не были включены статины.

Таблица 47 – Исходные клинико-лабораторные показатели детей с семейной гиперхолестеринемией, вошедших в исследование М [95%-й ДИ]

Показатель	СГХС статины+ n=17	СГХС статины- n=69	p
Общий холестерин, ммоль/л	6,95 [6,72-7,35]	7,15 [6,84-7,41]	0,785
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7 [4,3-5,0]	5,1 [4,8-5,5]	0,0021
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30 [1,10-1,40]	1,23 [1,12-1,36]	0,054
Триглицериды, ммоль/л	1,15 [1,0-1,31]	1,10 [0,90-1,25]	0,062
тКИМ, мм	0,449 [0,436- 0,463]	0,448 [0,439; 0,457]	0,8126
Средняя СПВ, м/с	7,20 [6,40-7,50]	7,20 [4,80-9,60]	0,861

Об эффективности статинов при семейной гиперхолестеринемии, в первую очередь судят по степени снижения ХС ЛПНП в сыворотке крови. Целевыми значениями для детей старше 10 лет являются снижение уровня ХС ЛПНП <3,5 ммоль/л [11].

Результаты исследования липидного профиля показали, что уже на первом визите (8±4 недели) зарегистрировано статистически 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 (рисунок 29). 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).

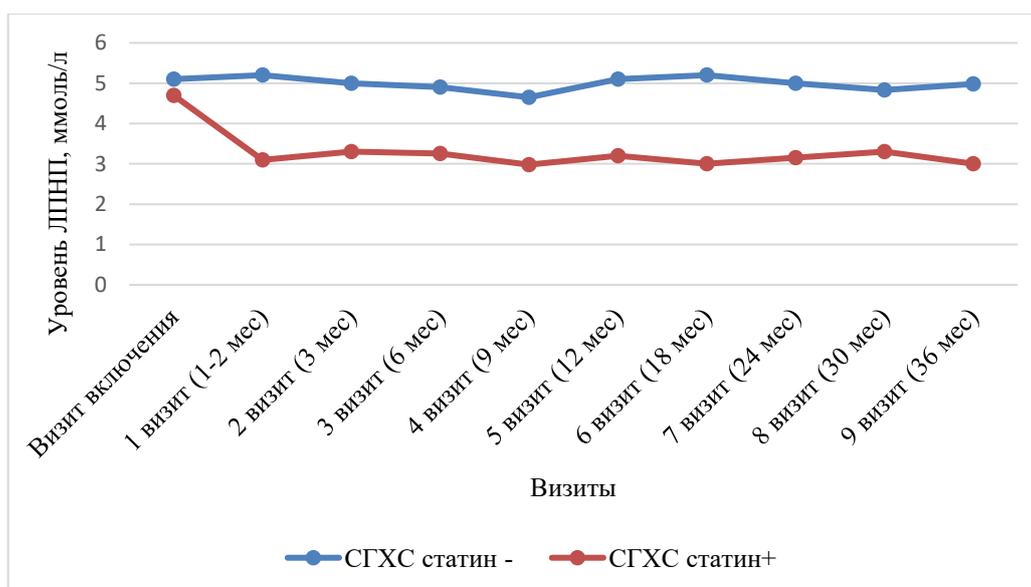


Рисунок 29 – Динамика уровня ХС ЛПНП у пациентов, получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин -)

Анализируя показатели ХС ЛПВП отмечено статистически значимое увеличение его уровня на 3 визите (6 мес) 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 (рисунок 30). 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 31).

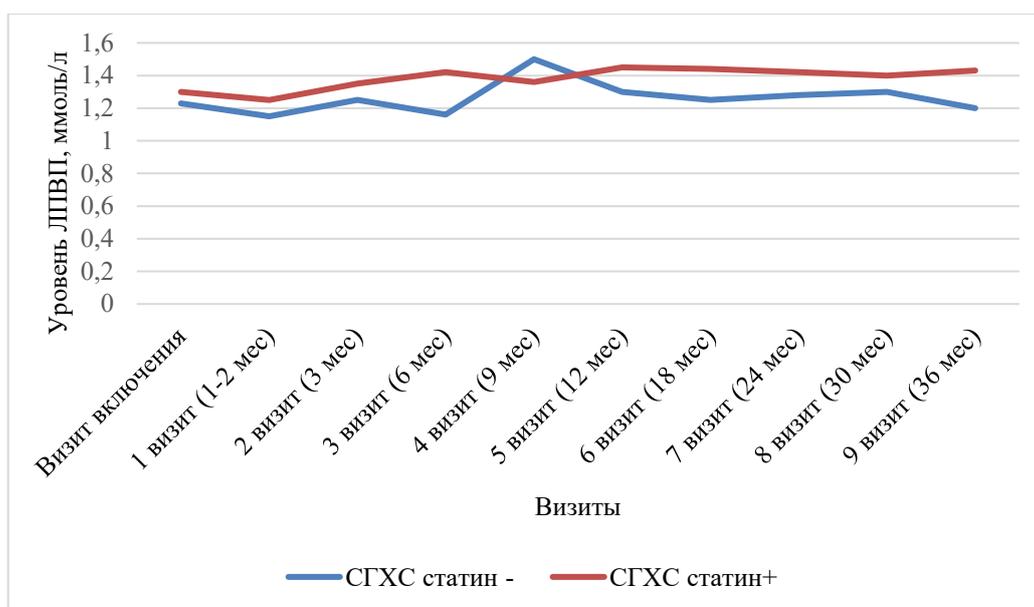


Рисунок 30 – Динамика уровня ХС ЛПВП у пациентов получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин -)

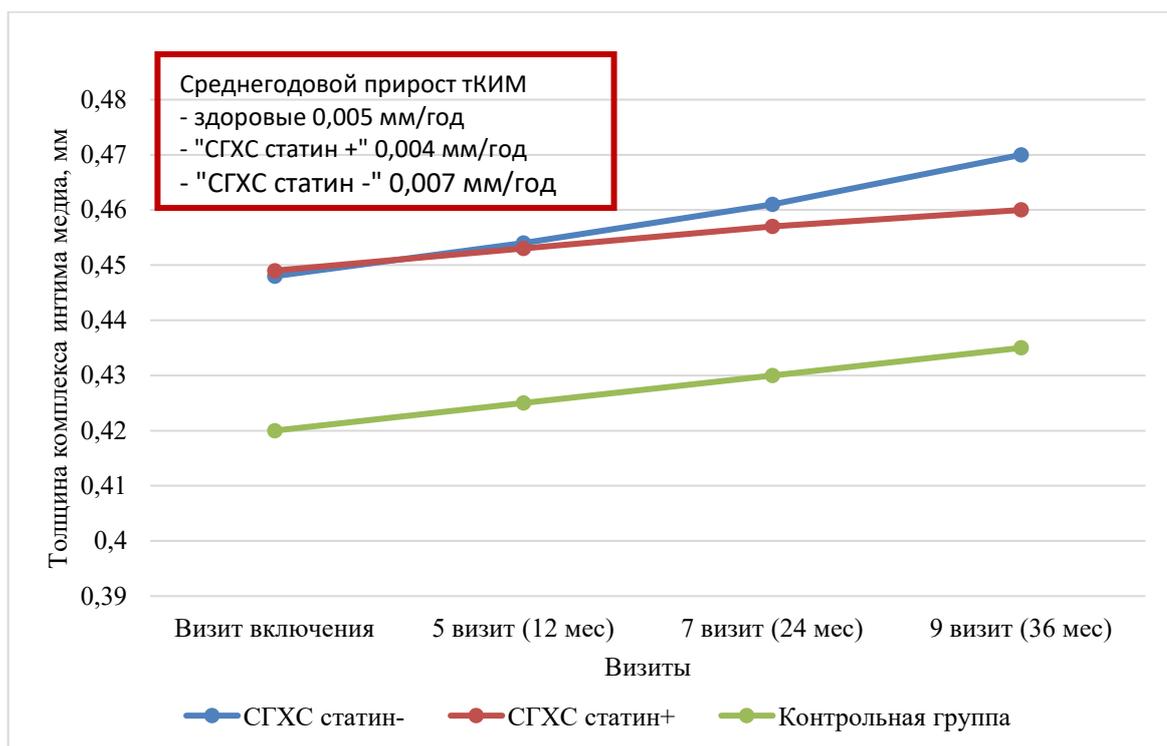


Рисунок 31 – Динамика толщины комплекса интима-медиа (мм) в группе пациентов с СГХС в возрасте 10-17 лет включительно, получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин-)

Вычисление среднегодового прироста тКИМ выявило, что в группе детей с семейной гиперхолестеринемией, не получающих лекарственную

липидснижающую терапию, увеличение возраста на 1 год было ассоциировано со средним увеличением тКИМ на 0,007 мм (95% ДИ: 0,004; 0,008) (рисунок 32). В то время как у пациентов с СГХС при приеме аторвастатина в течение 3-х лет средний годовой прирост тКИМ был ниже и составил 0,004 мм/год (95% ДИ: 0,000; 0,007, $p < 0,0001$). Следует отметить, что данный показатель практически был равным значениям, характерным для здоровых детей, не имеющих нарушений липидного обмена, для которых прирост составляет 0,005 мм/год (95% ДИ: 0,004; 0,006).

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 (рисунок 32).

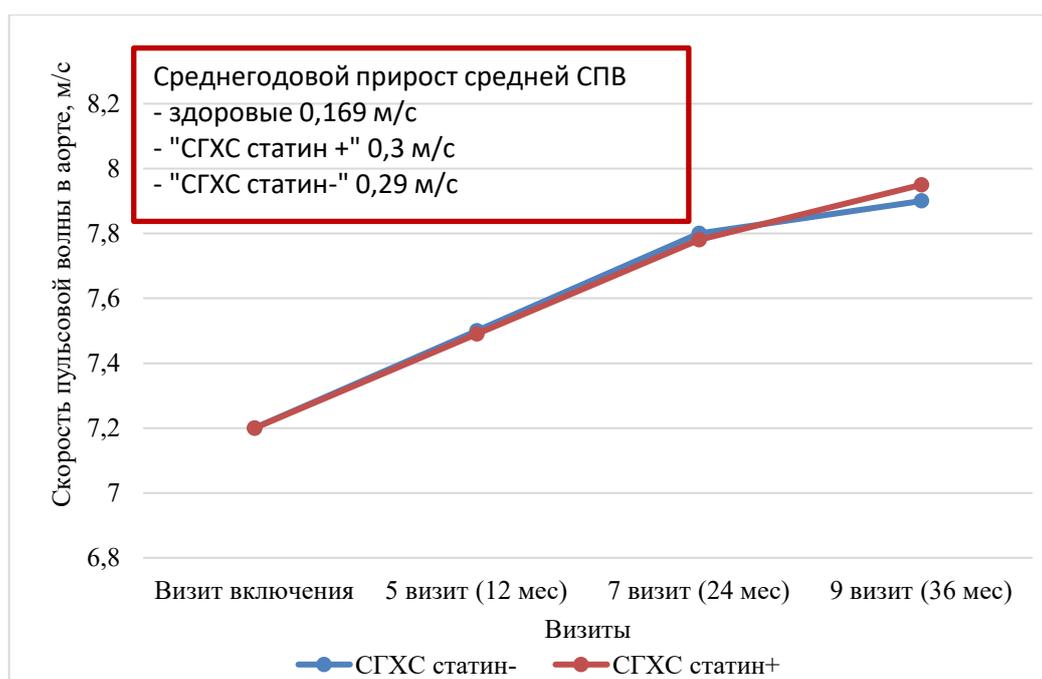


Рисунок 32 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте (м/с) в группе пациентов с СГХС, получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин -)

Важные результаты были получены при анализе среднегодового прироста средней СПВ. Зафиксировано, что в группе пациентов, не получающих липидснижающую лекарственную терапию, средний ежегодный прирост составил 0,3 м/с (95% ДИ: 0,145; 0,323), в группе детей с СГХС, принимающих статины,

увеличение возраста на 1 год сопровождалось увеличением срСПВ в среднем на 0,29 м/с (95% ДИ: 0,145; 0,435), однако статистически достоверной разницы показателей прироста между изучаемыми группами выявлено не было ($p>0,05$). Таким образом, несмотря на начало гиполипидемической терапии статинами процесс нарастания артериальной жесткости при семейной гиперхолестеринемии продолжался. Вероятно, это связано с коротким периодом наблюдения и, безусловно, требует дальнейшего исследования.

Таким образом, статинотерапия на протяжении 3-х лет, позволила стабилизировать процесс ремоделирования артериальных сосудов, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимого нарастания тКИМ у пациентов с СГХС, получающих аторвастатин.

ГЛАВА 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Согласно клиническим рекомендациям, пациенты с гетерозиготной СГХС, не имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, следует относить к категории лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, при наличии сердечно-сосудистого заболевания – к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска [31]. Данная стратификация относится ко взрослым пациентам. Для этой когорты пациентов четко определен алгоритм проведения лабораторно-инструментального обследования [11, 31].

В РФ в настоящее время нет единого подхода к стратификации сердечно-сосудистого риска для детей с СГХС. В то время как проведенное комплексное проспективное лабораторно-инструментальное исследование детей с гетерозиготной СГХС показало, что заболевание уже с детского возраста сопровождается ремоделированием сосудистой стенки, о чем свидетельствуют увеличение артериальной ригидности в виде повышения максимальной СПВ с 5-7 лет и утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии с 8-12 лет. Данные изменения находятся во взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией, атерогенным сдвигом аполипопротеинов, повышением Лп(а), вялотекущим воспалением. При этом сосудистое ремоделирование начинается уже в дошкольном возрасте, непрерывно прогрессирует и достигает максимума у подростков. Выявленные особенности течения заболевания обусловили существование закономерных различий в стратегии ведения пациентов с СГХС в детском возрасте. Результаты данной работы послужили основанием для разработки программы наблюдения за пациентами с гетерозиготной СГХС в детском возрасте с определением плана обследования и кратности наблюдения для каждой возрастной группы - 5-7 лет, 8-12 лет, 13-17 лет (таблица 48).

Таблица 48 – Программа наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Кому	Консультация специалиста/обследование	Кратность/периодичность
Всем пациентам 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 раз в год
	2. Липидограмма	1 раз в год
	3. Измерение АпоА1, АпоВ, соотношения АпоВ/АпоА1 в сыворотке крови	Однократно при постановке на учет
	4. Измерение высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови	Однократно при постановке на учет
	5. Измерение липопротеина (а)	Однократно при постановке на учет
Пациентам с СГХС в возрасте 5-7 лет	1. Эхокардиография, электрокардиограмма	Однократно в данный возрастной период
Пациентам 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 параметров артериальной ригидности	Однократно в данный возрастной период
Пациентам с СГХС в возрасте 13-17 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. УЗДГ сосудов шеи с оценкой тКИМ общей сонной артерии	1 раз в год
	4. Оценка параметров артериальной ригидности	1 раз в год

Анализ эндотелиальной функции выявил у детей с СГХС с 5-7 лет изменения уровня как эндотелина, так и оксида азота. Однако соотношение вазоконстрикторов и вазодилататоров не достигло статистически значимой разницы относительно контрольной группы. В связи с чем, представляется не целесообразным исследование данных показателей у пациентов с СГХС в возрасте 5-7 лет. В группах более старшего возраста были зарегистрированы нарушения функционального нарушения эндотелия: соотношение оксид азота/эндотелин было значимо ниже относительно контрольной группы за счет увеличения уровня эндотелина. Это послужило основанием для включения данных показателей в план диспансерного наблюдения 8-12 и 13-17 лет.

Исследование уровня аполипопротеинов А1 и В, их соотношения и ВЧСРБ у пациентов с СГХС выявило статистически значимое различие во всех возрастных группах относительно контроля. При этом их значения не менялись в зависимости от возраста. Учитывая полученные данные целесообразно включение этих показателей в план динамического наблюдения за пациентами с СГХС однократно при постановке на учет.

Лп(а) является независимым фактором риска ССЗ. Его уровень на 90% зависит от генетической изменчивости в гене LPA. К 2 годам жизни ген LPA полностью экспрессирован, однако «взрослый уровень» Лп(а) достигается у ребенка к 5 годам и может немного расти за время подросткового периода. В связи с чем рекомендовано включение данного показателя в план диспансерного наблюдения однократно при постановке на учет.

Исследование значения ПЗВД является золотым стандартом оценки эндотелиальной дисфункции. В настоящем исследовании выявлено, что данный показатель достоверно отличается при СГХС относительно контроля. При этом с увеличением стажа заболевания наблюдается отрицательная динамика в виде снижения показателей ПЗВД. По техническим причинам данное исследование рекомендуется включить однократно в возрастной группе 8-12 и 13-17 лет.

Проведенные исследования состояния артериальной стенки выявили признаки ремоделирования у детей с СГХС в зависимости от возраста. При

динамическом контроле показателей средней СПВ у детей в возрасте 5-7 лет регулярной значимой разницы на всех 4-х визитах не отмечалось, что позволило не включать данное исследование в диспансерное наблюдение возрастной группы 5-7 лет. Анализ изучаемого показателя в группе 8-12 лет показал неравномерное увеличение значений во время динамического наблюдения. В связи с чем целесообразно изучение параметров артериальной ригидности однократно в данный возрастной период. Наиболее выраженные ежегодные изменения были зарегистрированы в старшей возрастной группе 13-17 лет, которые характеризовались значимым среднегодовым приростом средней СПВ, что позволило рекомендовать ежегодное исследование в данной группе.

Проведение ультразвукового исследования сосудов шеи в возрасте 5-7 лет не выявило различий тКИМ между основной и контрольной группами как на первом, так и на последующих визитах в течении 3-х лет. В связи с чем не рекомендовано включение данного инструментального подхода пациентам с СГХС в возрастной группе 5-7 лет. У детей с СГХС 8-12 лет в динамике отмечалось увеличение тКИМ относительно контроля на всех визитах. При этом было зарегистрировано неравномерное увеличение значений тКИМ на каждом визите у детей основной группы, что позволяет рекомендовать проведение оценки тКИМ с кратностью 1 раз в 2 года. Самые выраженные изменения тКИМ отмечались в возрастной группе детей с СГХС 13-17 лет, которые характеризовались значимым увеличением значений от визита к визиту. При этом статистически достоверная разница была на каждом визите также и относительно группы контроля. В связи с этим исследование тКИМ необходимо проводить 1 раз в год в данной возрастной группе.

Таким образом, в разных возрастных группах изученные показатели отличались не только от контроля, но и от возраста, и, соответственно, стажа заболевания. В связи с чем предложенный план наблюдения позволит динамично наблюдать за состоянием артериальной стенки, зарегистрировать ранние признаки атеросклеротического ремоделирования сосудов и составить план персонализированного наблюдения за ребенком с СГХС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. В Российской Федерации их вклад в общую смертность населения на 2022 год составляет около 49% [24].

Среди причин летальных исходов от ССЗ лидирующие позиции в нашей стране занимают ишемическая болезнь сердца (308,7 случаев на 100 тыс. населения), которая зачастую является исходом атеросклероза [24]. При этом доказано, что атеросклеротический процесс, начинаясь в детском и подростковом возрасте, развивается на протяжении жизни под влиянием генетических и модифицируемых факторов риска, одним из которых является гиперхолестеринемия [4]. Известно, что уровень липидов в 40-50% случаев зависит от генетических причин [184, 228]. Наиболее часто встречающимся моногенным наследственным заболеванием является семейная гиперхолестеринемия, при которой аномальное повышение уровня холестерина в крови отмечается с детства [117]. Данное заболевание наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу. Несмотря на огромный интерес к СГХС во всем мире, в РФ стоит остро проблема диагностики заболевания, составляющая, по последним данным, менее 1% [20]. Кроме того, отсутствие своевременного лечения приводит к прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистым катастрофам у пациентов с СГХС уже в раннем трудоспособном возрасте. Выявление СГХС среди взрослого населения имеет четкие критерии, разработанные алгоритмы лабораторного и инструментального обследования. Однако, в работе педиатра СГХС в нашей стране сохраняет статус малоизвестного заболевания, отсутствуют согласованные рекомендации по методологии оценки сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического генеза, их клинической значимости и применимости в реальной педиатрической практике.

Крайне актуальным является внедрение комплексного подхода к диагностике атеросклероза в детском возрасте с оценкой липидных и воспалительных маркеров,

анализом результатов инструментальных методов, регистрирующих функциональные и морфологические изменения сосудистой стенки в разрезе возрастных особенностей. Недостаточность проспективных исследований СГХС в детском возрасте диктует необходимость инициации многолетних наблюдений для получения сведений о механизмах течения заболевания.

На сегодняшний день краеугольным камнем при наблюдении за пациентами с СГХС является лекарственная терапия. Рандомизированные исследования показывают, что влияние ХС ЛПНП на развитие атеросклеротических заболеваний сосудов определяется как абсолютным уровнем ХС ЛПНП, так и длительностью гиперхолестеринемии и, соответственно, кумулятивным воздействием на артериальную стенку [117]. При СГХС оптимальными являются диагностика и начало лечения заболевания уже в детском возрасте до появления осложнений, таких как аортальный стеноз, атеросклеротические изменения стенок артерий.

Все вышеперечисленные положения явились основанием для инициации данного исследования, цель которого является разработать систему ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений и их коррекции у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

В период с 2017г по 2022г проведено сравнительное проспективное продольное когортное исследование, в котором участвовали 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. 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.

Проведенный анализ показал, что у детей с семейной гиперхолестеринемией отмечался выраженный отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. Несмотря на то, что возраст родителей участников исследуемых групп, страдающих СГХС, был примерно одинаковый ($42,3 \pm 3,5$ лет в контрольной группе и $44,6 \pm 5,2$ лет в основной), большинство из них имели перенесенный

острый коронарный синдром (39%), эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения (6,6%), страдали ишемической болезнью сердца (84%), атеросклерозом брахиоцефальных артерий (89%). Кроме того, средний возраст событий ОКС составил 39,0 (37,0–44,5) лет. В то время как у обследованных родителей контрольной группы аналогичных событий отмечено не было.

Всем детям был проведен объективный осмотр и оценка физического развития. Ни у одного ребёнка с СГХС не было выявлено клинических признаков гиперлипидемии, таких как ксантомы, корнеальная дуга роговицы, утолщение ахиллова сухожилия, характерных для взрослых. Анализ физического развития показал, что в группе с СГХС 86% (105) детей имели нормальную массу тела по z-score ИМТ, избыточная масса тела отмечалась у 7,4%(9) детей, ожирение в 0,8%(1) случаев. Белково-энергетическая недостаточность отмечалась у 5,8% пациентов, из них лёгкой степени - у 4-х детей и 3 ребёнка имели умеренную степень. У детей контрольной группы нормальную массу тела по z-score ИМТ имели 92%(111) детей. Избыточная масса тела зарегистрирована у 6,6%(8) детей. Белково-энергетическая недостаточность легкой степени выявлена в 1,7%(2) случаев. Статистически значимых различий между группами по росту, весу, ИМТ установлено не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что физическое развитие детей с СГХС не отличалось от контрольной группы. Анализ физических параметров в разрезе возрастных подгрупп 5-7 лет, 8-12 лет, 13-17 лет также не выявил значимых различий по возрасту, полу, росту и весу среди участников основной и контрольной групп.

Анализ липидограммы у обследованных детей показал увеличение общего холестерина, ХС ЛПНП в группе СГХС (7,3 ммоль/л и 5,2 ммоль/л соответственно) относительно контрольной группы (3,6 ммоль/л и 2,2 ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$), что является характерным для данного заболевания. Наряду с этим, выявлено повышение ХС ЛПВП ($p < 0,0001$), триглицеридов ($p < 0,05$) у детей основной группы в сравнении со здоровыми сверстниками. Были проанализированы показатели липидограммы у детей в зависимости от возраста.

Установлены статистически значимые различия медианы уровня общего холестерина и ХС ЛПНП у детей 5–7 лет, 8–12 лет и 13–17 лет относительно здоровых лиц аналогичного возраста. Содержание общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности было значимо выше у детей с гетерозиготной СГХС независимо от возраста. При оценке триглицеридов было зарегистрировано значимое повышение показателей у детей СГХС в группе 13-17 лет (1,1 ммоль/л) относительно участников контрольной группы (0,89 ммоль/л, $p=0,0002$), что возможно связано с возрастающей значимостью алиментарного фактора в подростковом периоде.

Таким образом, результаты проведенного стандартного клинико-лабораторного обследования детей с СГХС показал, что при выраженном статистически значимом повышении общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, в детском возрасте практически отсутствуют жалобы, особенности физического развития, клинические признаки гиперлипидемии, что крайне затрудняет диагностику семейной гиперхолестеринемии в педиатрической популяции. То есть наблюдается «тихое», длительное, бессимптомное течение заболевания. Учитывая эту особенность, представляется значимым применение расширенных лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов с СГХС для диагностики и оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

В последние годы учеными все большее внимание уделяется концепции сердечно-сосудистого континуума, предложенной известными американскими учеными Drau V. и Braunwald E. в 1991 году и представляющей собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [235]. Неотъемлимой составляющей сердечно-сосудистого континуума является ремоделирование органов-мишеней, в первую очередь миокарда и артерий.

Ремоделирование левого желудочка играет ведущую роль в формировании ССЗ и проявляется прежде всего изменением его геометрии с дальнейшим прогрессирующим ухудшением функции ЛЖ [18]. В настоящем исследовании всем детям было проведено эхокардиографическое исследование со сравнительным анализом полученных показателей. Одним из значимых определяемых параметров ЭХО-КГ является индексированный показатель массы миокарда левого желудочка, отражающий степень гипертрофии миокарда. В исследуемых группах статистически значимой разницы по ММЛЖ, индексированной ММЛЖ к площади поверхности тела ($\text{г}/\text{м}^2$) и к росту в степени 2,7 получено не было. При индивидуальном анализе полученных значений ИММЛЖ^{2,7} показано, что у 12,2%(15) детей с СГХС исследуемый показатель превышал значения 95-го перцентиля. При этом нарушений функции миокарда ЛЖ, по результатам исследования, выявлено не было. В ряде литературных источников ранее было отмечено, что при сохраненной фракции выброса гипертрофия миокарда ЛЖ может способствовать развитию его дисфункции в связи с неадекватным наполнением с последующим прогрессивным снижением ударного объема [18]. Это обосновывает выделять детей с СГХС в группу риска по формированию гипертрофии миокарда левого желудочка с дальнейшим динамическим проведением эхокардиографии.

Взаимосвязь повышения артериального давления с увеличением относительного риска гипертрофии ЛЖ ранее неоднократно обсуждалась [100, 188]. Проведено суточное мониторирование артериального давления, по результатам которого у 4,9%(6) обследованных с СГХС была впервые выявлена лабильная артериальная гипертензия. Пациентов со стабильной артериальной гипертензией не зарегистрировано. Анализ показателей СМАД в группе пациентов с СГХС показал статистически значимое увеличение значений 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., $p=0,037$, $p=94,0$ мм рт. ст., $p=0,010$ соответственно). При сравнении показателей

ДАД, индекса времени гипертензии по САД и ДАД статистически значимых различий между основной и контрольной группами установлено не было.

Анализ циркадной организации суточного профиля САД показал, что у здоровых детей нормальный циркадный ритм по САД (dippers) регистрировался у 87,2% детей, недостаточное ночное снижение САД (non-dippers) у 10,2%, избыточное снижение САД (over-dippers) у 2,6%. В группе пациентов с СГХС dippers, non-dippers, over-dippers по САД зафиксировано у 82,0 %, 14,0 %, 4,0 % случаев соответственно. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было. При анализе циркадного профиля ДАД выявлены статистически значимые отличия между группами. 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 (22,4% против 8,4%, $p=0,014$). Устойчивое повышение ночного ДАД (night-peakers) в исследовании не зарегистрировано.

Таким образом, проведённое исследование суточного мониторирования артериального давления выявило впервые диагностированных пациентов с лабильной артериальной гипертензией (4,9%). Кроме того, при СГХС детей с «dippers» по ДАД было статистически значимо меньше в сравнении с контрольной группой, при этом отмечалось большее число пациентов с «non-dipper». Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения контроля артериального давления, в том числе проведения суточного мониторирования у пациентов с СГХС начиная с детского возраста.

Эндотелиальная дисфункция и развитие в последующем сосудистого ремоделирования признаны неотъемлемыми звеньями сердечной недостаточности как финального этапа сердечно-сосудистого континуума. В настоящем исследовании была проведена оценка количественного содержания эндотелина-1 и оксида азота у пациентов с СГХС и здоровых сверстников. 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 сопоставлении показателей уровня оксида азота в сыворотке крови выявлено, что его показатели в группе с СГХС (63 мкмоль/л) также оказались выше в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой (33,0 мкмоль/л, $p < 0,0001$).

Оценка функции эндотелия в разрезе возрастных подгрупп показала, что у детей 5-7 лет различия в показателях эндотелина-1 основной (0,066 фмоль/мл) и контрольной групп (0,048 фмоль/мл) были не значимы ($p = 0,2847$). В то время как по уровню оксида азота зарегистрировано значимое увеличение концентрации в группе СГХС (54,5 мкмоль/л) относительно группы контроля (27,0 мкмоль/л, $p < 0,0001$).

В возрасте 8–12 лет у детей с СГХС значимые отличия были получены по концентрации эндотелина-1 и характеризовались его увеличением до 0,231 фмоль/л относительно здоровых лиц (0,051 фмоль/мл, $p < 0,0001$). По уровню оксида азота наблюдались сходные результаты: СГХС сопровождалась статистически значимым повышением до 61 ммоль/л в сравнении с группой контроля (36 мкмоль/л, $p < 0,0001$).

У участников в возрасте 13-17 лет наблюдалась аналогичная динамика: уровня статистической значимости были достигнуты различия у пациентов с СГХС и здоровых детей как между содержанием эндотелина-1 (0,369 фмоль/мл и 0,054 фмоль/мл, соответственно, $p < 0,0001$), так и оксида азота (74,0 мкмоль/л и 35,0 мкмоль/л, соответственно, $p < 0,0001$).

Проведен анализ динамики изменений концентрации эндотелина-1 и оксида азота с учетом возраста обследуемых детей внутри основной и контрольной групп с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений. Выявлено, что уровень эндотелина-1 у здоровых детей значимо не отличался в зависимости от возраста. При этом у пациентов с СГХС, напротив, отмечался статистически значимый прирост концентрации эндотелина-1 в зависимости от возраста -минимальные значения показателя зарегистрированы в группе 5-7 лет (0,066 фмоль/мл), далее увеличиваясь к 8-12 годам (0,231 фмоль/мл), $p = 0,0027$) и

достигая максимальных значений к 13-17 годам (0,369 фмоль/мл, $p=0,0142$). Следует отметить, что исследование концентрации оксида азота с учетом возраста обследуемых детей показало значимое увеличение значений как в основной, так и в контрольной группах. В контрольной группе в возрасте 5-7 лет концентрация изучаемого показателя составила 27 мкмоль/л, в то время как в 13-17 лет была значимо выше в 1,29 раза и достигала уровня 35 мкмоль/л, $p=0,0092$. При СГХС значения оксида азота в возрасте 5-7 лет составляли 54,5 мкмоль/л, а в 13-17 лет - 74,0 мкмоль/л, что было в 1,35 раза выше относительно группы 5-7 лет, $p=0,0326$. Таким образом, усиление синтеза эндотелина-1 с возрастом демонстрирует прогностическое значение вазоконстрикции на этапах формирования заболевания. При этом продукция оксида азота по мере увеличения возраста пациентов и, соответственно, стажа заболевания, существенно повышалась, что рассматривается в качестве компенсаторной вазодилатационной способности эндотелия, направленной на предотвращение вазопрессорной активности эндотелина-1.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямые корреляционные связи между эндотелином-1 и общим холестерином ($r=0,43$, $p<0,0001$); эндотелином-1 и ХС ЛПНП ($r=0,35$, $p<0,0001$); между оксидом азота и общим холестерином ($r=0,5$, $p<0,0001$), оксидом азота и ХС ЛПНП ($r=0,51$, $p<0,0001$). Полученные результаты подтверждают важную патогенетическую роль ХС ЛПНП в формировании эндотелиальной дисфункции, вероятно, путем образования конечных продуктов гликирования белков, модификации ХС ЛПНП в окисленные формы, обладающих цитотоксичным влиянием на эндотелий сосудов, образованию молекул адгезии, увеличению пролиферации гладкомышечных клеток, деградациии коллагена, тромбозу. Кроме того, окисленный ХС ЛПНП стимулируют синтез вазоконстрикторов (эндотелин-1, простаглицлин-12) [139]. Все это способствует усилению дисфункции эндотелия и в совокупности — совместному взаимосвязанному негативному влиянию эндотелиальной дисфункции и гиперпродукции ХС ЛПНП на формирование сердечно-сосудистого заболевания.

Для оценки функционального состояния эндотелия наряду с определением уровня эндотелина-1 и оксида азота используют функциональные пробы. «Золотым стандартом» является измерение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [161]. Проведено исследование ПЗВД среди детей в возрасте 8-12 лет и 13-17 лет как в основной, так и в контрольной группах. По техническим причинам детям 5-7 лет данный инструментальный метод не проводился. 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 ($9,79 \pm 1,39\%$, $p=0,0299$). При исследовании детей по возрастам выявлено, что значения ПЗВД у пациентов СГХС в группе 13-17 лет ($8,51 \pm 1,92\%$) были ниже в сравнении с группой 8-12 лет ($9,68 \pm 1,43\%$), $p=0,0107$. При этом в контрольной группе изучаемый показатель в зависимости от возраста не изменялся. При проведении корреляционного анализа зарегистрирована обратная связь между показателями потокзависимой вазодилатации и эндотелином-1 ($r= -0,23$, $p=0,0084$).

Результаты настоящего исследования демонстрируют наличие эндотелиальной дисфункции у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая проявлялась увеличением одного из самых мощных вазоконстрикторов – эндотелина-1 в сочетании с компенсаторным повышением оксида азота. Выявленные изменения сопровождались снижением потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и максимально прогрессировали к 13-17 годам.

С целью оценки количества атерогенных липопротеинов в кровотоке проведен анализ концентрации аполипопротеина А1 - основного белка ХС ЛПВП, отражающего антиатерогенную активность крови. Также исследовался уровень аполипопротеина В, являющийся структурным белком для частиц, не содержащих холестерин липопротеинов высокой плотности. Выявлено, что в группе СГХС уровень АпоА1 был ниже на 8,3% и составил 118,0 мг/дл по сравнению с детьми контрольной группы – 128,0 мг/дл ($p<0,0001$). Исследование возрастных

особенностей содержания АпоА1 установило снижение его уровня у пациентов с СГХС в возрасте 5-7 лет (118,0 мг/дл), 8-12 лет (120,5 мг/дл) и 13-17 лет (118,0 мг/дл) относительно показателей контрольной группы аналогичных возрастов (128,0 мг/дл, 126,0 мг/дл и 128 мг/дл, соответственно, $p < 0,005$). Статистически значимой зависимости концентрации аполипопротеина А1 от возраста как в группе контроля, так и у пациентов СГХС выявлено не было.

При анализе концентрации АпоВ отмечалось статистически значимое увеличение его уровня в группе СГХС (98 мг/дл) относительно здоровых детей (68 мг/дл, $p < 0,0001$). При сравнении значений аполипопротеина В в зависимости от возраста у пациентов с СГХС выявлено статистически значимое повышение изучаемого показателя во всех возрастных подгруппах (в 5-7 лет до 101,0 мг/дл, 8-12 лет до 92,5 мг/дл, 13-17 лет до 100,0 мг/дл) относительно здоровых детей аналогичного возраста (70,0 мг/дл, 69,0 мг/дл и 63,0 мг/дл соответственно, $p < 0,0001$). Статистически значимой зависимости концентрации аполипопротеина В от возраста как в группе контроля, так и у пациентов СГХС зарегистрировано не было.

Наибольшую ценность представляет исследование отношения уровней АпоВ/АпоА1, который может рассматриваться в качестве оценки риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [111]. В связи с этим проведен расчет соотношения АпоВ/АпоА1 и его сравнительный анализ в исследуемых группах. Выявлено, что у детей с СГХС изучаемое соотношение было статистически значимо выше и составило 0,83 относительно здоровых детей (0,51, $p < 0,0001$). При этом оценка соотношения АпоВ/АпоА1 в разрезе возрастных подгрупп показала увеличение показателя в когорте пациентов СГХС среди детей 5-7 лет (0,88), 8-12 лет (0,76) и 13-17 лет (0,86) относительно контрольной группы (0,51, 0,52, 0,50 соответственно, $p < 0,0001$).

С целью диагностики СГХС в детском возрасте с использованием соотношения АпоВ/АпоА1 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 %. Полученное соотношение может быть использовано в качестве диагностического критерия гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей в возрасте 5-17 лет включительно (патент №2793517).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют сформированную дисаполипротеинемию у детей с СГХС, характеризующуюся увеличением проатерогенных частиц АпоВ в сыворотке крови, снижением антиатерогенных АпоА1 и увеличением соотношения АпоВ/АпоА1. Выявленные изменения были зарегистрированы начиная с возраста 5-7 лет у детей основной группы. Однако, следует отметить, что данные показатели не прогрессировали с возрастом, а оставались стабильно высокими во всех возрастных группах. Анализ литературы показал, что подобные изменения среди взрослых пациентов ассоциированы с увеличением риска ишемических сердечно-сосудистых событий [49], размеров атеросклеротической бляшки и степенью ее нестабильности [62]. У детей с СГХС данный вопрос практически не изучен. Представлено единичное исследование [168], в котором выявлено увеличение уровня АпоВ, снижение АпоА в данной когорте пациентов, что не противоречит нашей работе.

Одним из важных факторов атерогенеза, на сегодняшний день, является липопротеин (а), который рассматривается в качестве коронарогенного фактора риска [170, 174, 202]. Уровень Лп(а) обусловлен генетической экспрессией и полностью стабилизируется к первому-второму году жизни человека [53, 144, 255]. Было выявлено повышение Лп(а) у пациентов с СГХС (14,8 мг/дл) по сравнению с детьми контрольной группы (10,8 мг/дл, $p = 0,0002$). Индивидуальный анализ содержания Лп(а) в сыворотке крови среди детей основной группы показал, что 14,7% детей (18) имели повышение Лп(а) более 30 мг/дл, при этом у 4-х из них

показатель был более 50 мг/дл. Статистический анализ показал, что шансы выявления уровня Лп(а) > 30 мг/дл у детей с СГХС при наличииотягощенного семейного анамнеза ранних ОКС среди родителей были выше в среднем в 3,5 раза (95% ДИ: 1,14; 10,33, $p = 0,0239$). Проведенные исследования липопротеина (а) проходят в тренде научных дискуссий последних лет, в которых также обсуждаются вопросы взаимосвязи семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеинемии (а). По данным литературы, Лп(а) обладает прямым проатерогенным действием, так как, проникая в экстрацеллюлярный матрикс интимы, участвует в активации моноцитов, опосредованной интегринами, инициируя, таким образом, локальное воспаление сосудистой стенки [169]. Оценка уровня Лп(а) имеет серьезное значение, наравне с исследованием традиционного липидного профиля, а высокая наследуемость Лп(а) подчеркивает необходимость его измерения у пациентов с СГХС и представляет собой возможность для осуществления реверсивного каскадного скрининга с выявлением членов семьи с СГХС, имеющих еще больший риск ранних сердечно-сосудистых катастроф.

Важную роль в цепочке атерогенеза играет воспаление [141,166]. В качестве одного из маркеров высокого риска сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза используется определение высокочувствительного С-реактивного белка. Было изучено содержание ВЧСРБ белка у детей основной и контрольной групп. У пациентов с СГХС выявлено 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 этом среди детей 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 [30]. Обращает на себя внимание, что 16,3% (20) детей имели высокую степень риска значение ВЧСРБ которых превышало 3мг/л.

При сравнении уровня ВЧСРБ между группами в зависимости от возраста статистически значимое увеличение было зарегистрировано при СГХС в группе 5-7 лет (1,35 мг/л), 8-12 лет (1,3 мг/л) и 13-17 лет (1,25 мг/л) относительно здоровых

сверстников аналогичного возраста (0,29 мг/л, 0,32 мг/л и 0,43 мг/л соответственно, $p < 0,005$). При этом содержание ВЧСРБ не менялось с возрастом детей и было относительно стабильным как в основной, так и в контрольной группах. Результаты оценки концентрации ВЧСРБ показали, что при семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте его значения были статистически значимо выше в сравнении со здоровыми сверстниками. Известно, что патогенетическое значение СРБ, как и большинства 173 цитокинов, реализуется посредством активации ядерного фактора κB , который является важным фактором транскрипции и участвует в активации специфических провоспалительных генов и в механизмах апоптоза клетки [158]. Установлено, что СРБ причастен к уменьшению активности эндотелиальной синтазы оксида азота, увеличению окисления ХС ЛПНП, что в целом приводит к его отрицательному влиянию на функцию эндотелия и повышению ангиотензин II-индуцированных провоспалительных эффектов [158].

В исследовании проведен анализ корреляционных связей между характеристиками состояния функции эндотелия (эндотелином-1, оксидом азота), показателями липидного метаболизма, Лп(а) и воспалением. Выявлено, что эндотелин-1 имеет прямые корреляционные связи с уровнем ХС ЛПНП ($r=0,35$, $p < 0,0001$), АпоВ ($r=0,32$, $p < 0,0001$), соотношением АпоВ/АпоА1 ($r=0,33$, $p < 0,0001$), ВЧСРБ ($r=0,25$, $p < 0,0001$). Обратная корреляционная связь получена между эндотелином-1 и АпоА1 ($r=-0,14$, $p < 0,05$). Полученные взаимосвязи позволяют объединить метаболизм липидного обмена, систему функции эндотелия и воспаление в единую патогенетическую цепь. Хроническое воздействие гиперхолестеринемии на эндотелий приводит к возникновению и развитию воспалительного процесса, являющегося пусковым механизмом формирования атеросклеротического повреждения сосудистого эндотелия, характеризующегося структурными и биохимическими изменениями.

Таким образом, в настоящей работе были исследованы белки, которые разносторонне характеризуют процессы, происходящие в рамках атерогенеза. Это факторы относящиеся к обмену липидов (АпоА1, АпоВ), состоянию эндотелия

(эндотелин-1, оксид азота), маркерам воспаления (ВЧСРБ) и Лп(а), характеризующий не только дислипидемию, но и характер репаративных и тромбофилических процессов. Объединяющее свойство изученных белковых факторов – способность образовывать связи с холестерином. На сегодняшний день, отсутствуют исследования, комплексно оценивающие связи функции эндотелия, показателей липидного обмена и воспаления с особенностями сосудистого ремоделирования у детей с СГХС в разрезе возрастных особенностей, что послужило основанием для проведения инструментального обследования сосудов у данной когорты пациентов.

В настоящем исследовании проведена оценка степени субклинического атеросклеротического поражения артериальных сосудов у детей с СГХС и здоровых сверстников. В качестве маркёров структурно-морфологических изменений сосудистой стенки был выполнен анализ показателей артериальной ригидности и ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа.

С целью изучения артериальной ригидности у больных СГХС был проведен сравнительный анализ скорости пульсовой волны в аорте, времени распространения отраженной волны, индекса аугментации, максимальной скорости нарастания давления с аналогичными показателями у здоровых детей. Было выявлено увеличение средней СПВ до 5,40 м/с и максимальной СПВ до 7,50 м/с среди детей основной группы относительно аналогичных показателей участников контрольной группы (4,80 м/с и 6,80 м/с соответственно, $p < 0,05$). Минимальная СПВ между исследуемыми группами достоверно не отличалась.

Заслуживают внимания результаты сравнения показателей СПВ в зависимости от возраста между участниками основной и контрольной групп. У детей с СГХС в возрасте 5-7 лет показатели минимальной (3,4 м/с) и средней за сутки СПВ (4,2 м/с) статистически значимо не отличались от показателей группы контроля (3,0 м/с и 3,8 м/с соответственно, $p > 0,05$). Одновременно с этим у пациентов с СГХС данной возрастной подгруппы выявлено увеличение

максимальной за сутки СПВ (6,85 м/с) относительно значений здоровых детей (6,2 м/с, $p < 0,05$). В возрасте 8-12 лет зарегистрирована тенденция к увеличению показателей СПВ среди пациентов с СГХС, однако статистически достоверной разницы по значениям минимальной, средней и максимальной СПВ получено не было. Основные различия СПВ зафиксированы между участниками основной и контрольной групп в возрасте 13-17 лет. Среди детей этой подгруппы пациенты с СГХС имели значимо высокие уровни минимальной (4,2 м/с), средней (9,6 м/с) и максимальной СПВ (12,2 м/с) по сравнению со здоровыми сверстниками (4,1 м/с, 5,8 м/с и 7,5 м/с соответственно, $p < 0,0001$).

Проведен анализ средней СПВ у исследуемых детей в зависимости от возраста. Было выявлено, что в контрольной группе средняя СПВ была статистически значимо выше у детей 13-17 лет (5,80 м/с) относительно показателей детей 8-12 лет (4,90 м/с, $p < 0,05$) и 5-7 лет (3,80 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 м/с) была статистически значимо выше в сравнении с пациентами 8-12 лет (4,95 м/с, $p < 0,05$) и 5-7 лет (4,20 м/с, $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об увеличении средней СПВ по мере взросления ребенка: 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.

Выполнен индивидуальный анализ значений СПВ у детей с семейной гиперхолестеринемией с оценкой частоты случаев превышения референсных значений СПВ. Учитывая отсутствие референсных значений для детей младше 7 лет, анализ проводился для участников старше 8 лет. Выявлено, что среди пациентов с СГХС в возрасте 8-12 увеличение средней СПВ выше 97 перцентиля зарегистрировано в 15,9% случаев, в 13-17 лет в 95,2%. Полученные результаты подчеркивают необходимость оценки СПВ с учетом референсных значений в детском возрасте и проведение индивидуального подхода в каждом конкретном клиническом случае.

Интересные результаты выявлены при сравнении изменений показателей индекса аугментации. В норме индекс аугментации для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, должен быть отрицательный. В случае повышения жесткости артерий его величина становится более положительной [19]. Демонстрируя отрицательные значения в обеих группах, статистически значимо более положительные показатели минимального (-74,0%), среднего (-39,0%) и максимального AIx (9,2%) были у детей с СГХС относительно группы контроля (-78,0, -51,0 и -2,0%, соответственно, $p < 0,001$). При сравнении индекса аугментации в зависимости от возраста в группе 5-7 лет у детей с СГХС зарегистрировано статистически значимое увеличение среднего AIx (-37,0%) относительно контроля (-50,0%, $p < 0,0001$). В возрасте 8-12 лет и 13-17 лет в данной когорте пациентов сохранялась аналогичная динамика и характеризовалась статистически значимым увеличением изучаемого показателя (-44,0% и -38,5% соответственно) в сравнении со значениями контрольной группы (-55,0% и -51,0 соответственно, $p < 0,0001$).

Известно, что повышенная жесткость артериальной стенки, оцениваемая по интегральному показателю структурно-функционального состояния артерий - СПВ рассматривается в настоящее время как предиктор неблагоприятного прогноза ССЗ [29]. В работе установлено, что СГХС в детском возрасте ассоциируется с усугублением показателей, которые характеризуются увеличением жесткости сосудистой стенки, снижением ее эластичности, растяжимости и сопровождающиеся деформацией экстрацеллюлярного матрикса артерий. Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых также показано увеличение скорости пульсовой волны и индекса аугментации у детей с СГХС по сравнению со здоровыми детьми [85, 211]. Следует подчеркнуть, что дизайн представленных исследований не предусматривал анализ показателей детей с СГХС с учетом возраста ребенка. В настоящем исследовании была изучена артериальная жесткость в разрезе возрастных особенностей. Выявлено, что у детей контрольной группы показатели артериальной ригидности характеризовались изменениями параметров скорости пульсовой волны, индекса

аугментации в виде линейного увеличения значений вместе с возрастом ребенка, которые возможно связаны с ростом и физиологическими процессами, проходящими в организме ребенка. Исследование артериальной ригидности у детей с СГХС также показало повышение ее значений в зависимости от возраста. Однако, изучаемые показатели были значимо выше в сравнении со здоровыми сверстниками. По-видимому, полученные статистически значимые изменения параметров жёсткости артерий у лиц с СГХС по сравнению с аналогичными по возрасту участниками контрольной группы свидетельствуют о патологическом процессе и обусловлены действием высокого уровня холестерина на стенку сосудов и развивающимися при СГХС процессами сосудистого ремоделирования. Показано, что по мере увеличения возраста детей с СГХС наблюдается достоверное увеличение жесткости сосудистой стенки, снижение ее эластичности и растяжимости с максимальной выраженностью патологических отклонений к 13-17 годам. В перспективе негативное влияние повышенной жесткости артерий связывают с увеличением скорости отраженной волны и преждевременному завершению сокращения ЛЖ, что ведет к нарастанию постнагрузки на сердце, увеличению жесткости миокарда, формированию гипертрофии ЛЖ, ухудшению коронарной перфузии [133, 241].

Объективным критерием степени ремоделирования сосудистой стенки, в настоящее время, принято считать толщину комплекса интима-медиа. В настоящем исследовании проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии детям основной и контрольной групп. Результаты исследований выявили статистически значимую разницу в толщине комплекса интима-медиа между группами: средняя толщина КИМ в группе здоровых детей справа составила 0,4 (0,4-0,42) мм, слева 0,41 (0,4-0,43) мм, у пациентов с СГХС тКИМ была статистически значимо выше относительно контроля и составила с обеих сторон по 0,42 (0,4-0,45) мм, $p < 0,0001$. Ценные результаты были получены при сравнении тКИМ в каждой возрастной подгруппе для детей основной и контрольной групп. В возрасте 5-7 лет толщина

комплекса интима-медиа статистически значимо не отличалась между группами как по правой, так и по левой ОСА ($p > 0,05$): у пациентов с СГХС тКИМ справа составила 0,395 (0,380–0,400) мм, слева 0,4 (0,375–0,410) мм, в группе контроля 0,38 (0,360–0,400) мм и 0,38 (0,360–0,400) мм соответственно. Однако, начиная с 8-12 лет наблюдается значимое повышение тКИМ с обеих сторон у детей с СГХС до 0,420 (0,410–0,440) мм по сравнению со здоровыми сверстниками, значения показателя которых справа были на уровне 0,410 (0,400–0,420) мм, слева 0,420 (0,400–0,420) мм, $p < 0,005$. В группе 13-17 лет сохранялась аналогичная картина и характеризовалась увеличением тКИМ при СГХС справа (0,460 (0,440–0,495) мм) и слева (0,450 (0,422–0,460) мм) относительно контрольной группы (0,430 (0,420–0,440) мм с обеих сторон, $p < 0,005$).

В работе проведен анализ показателей тКИМ у детей исследуемых групп в зависимости от возраста. У пациентов с СГХС были установлены статистически значимые отличия между возрастными подгруппами и характеризовались увеличением значений вместе с возрастом детей: самые низкие показатели тКИМ были в группе 5-7 лет (0,389 мм), в 8-12 лет значения тКИМ статистически значимо повышались в среднем до 0,435 мм ($p < 0,0001$) относительно предыдущей возрастной группы, в 13-17 лет тКИМ составляла 0,460 мм и была статистически значимо выше в сравнении с показателями 8-12 лет. При этом в группе контроля отмечалась аналогичная динамика, которая сопровождалась значимым различием тКИМ между участниками 5-7 лет (0,379 мм) и 8-12 лет (0,41 мм, $p < 0,0001$), а также между детьми 8-12 лет и 13-17 лет (0,429 мм, $p = 0,0028$).

Согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [42], тКИМ ≥ 75 перцентиля по возрасту и полу является патологическим и указывает на повышенный риск ССЗ. Учитывая референсные значения тКИМ в педиатрической популяции [78], проведен индивидуальный анализ превышения показателей тКИМ выше 75 перцентиля среди детей основной группы. Выявлено, что увеличение нормативных показателей тКИМ ОСА слева выявлено в 52,4% случаев, тКИМ ОСА справа в 51,6%. Сравнительный анализ частоты превышения тКИМ выше 75

перцентилля в разрезе возрастных подгрупп показал, что в группе пациентов 5-7 лет изучаемые отклонения отмечались у 23,5% детей, в возрасте 8-12 лет частота отклонений у детей увеличивалась до 57,9%, а в возрастной группе 13-17 лет достигала 70,2%. Резюмируя результаты, полученные при исследовании тКИМ, следует отметить выявленные в настоящей работе значимо более высокие значения показателей у детей с СГХС относительно здоровых участников, что свидетельствует о наличии сосудистого ремоделирования в детском возрасте в данной когорте пациентов.

Представляется интересным сравнительный анализ ряда показателей детей с СГХС, у которых тКИМ соответствовала возрастным нормам (59 (48,3%) пациентов), и пациентов с патологическим значением тКИМ выше 75 перцентилля (63 (51,6%) ребенка). Было выявлено, что в группе с СГХС с патологическим тКИМ уровень эндотелина-1 был выше на 36% ($p < 0,05$) по сравнению с детьми, тКИМ которых соответствовала референсным значениям. Полученные результаты свидетельствуют о вкладе эндотелиальной дисфункции в патофизиологическом механизме сосудистого ремоделирования при СГХС в детском возрасте.

С целью изучения взаимосвязи показателей ремоделирования сосудистой стенки с возрастом, эндотелиальной дисфункцией, атерогенными сдвигами спектра аполипопротеинов и маркерами воспаления у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией проведен корреляционный анализ. Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между средней скоростью пульсовой волны и возрастом ($r=0,69$, $p < 0,0001$), уровнем общего холестерина ($r=0,26$, $p < 0,0001$) и ХС ЛПНП ($r=0,14$, $p=0,0348$), эндотелином ($r=0,28$, $p < 0,0001$), АпоВ ($r=0,15$, $p=0,0157$), соотношением АпоВ/АпоА1 ($r=0,17$, $p=0,0084$), ВЧСРБ ($r=0,15$, $p=0,0171$). Зарегистрированы прямые корреляционные связи тКИМ с возрастом ($r=0,74$, $p < 0,0001$), общим холестерином ($r=0,3$, $p < 0,0001$), ХС ЛПНП ($r=0,19$, $p=0,0024$), эндотелином ($r=0,32$, $p < 0,0001$), аполипопротеином В ($r=0,17$, $p=0,0081$), соотношением АпоВ/АпоА1 ($r=0,2$, $p=0,0023$), высокочувствительным С-реактивным белком ($r=0,24$, $p=0,0002$). Статистически значимые обратные

корреляционные связи отмечались между тКИМ и аполипопротеином А1 ($r=(-0,13)$, $p=0,0385$).

С целью оценки влияния на показатели артериальной ригидности и сосудистого ремоделирования комплекса факторов, представленных анамнестическими, лабораторными и инструментальными данными, 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). Исходя из коэффициентов регрессии в результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования состояния здоровья детей с СГХС установлен комплекс факторов, оказывающих влияние на среднюю скорость пульсовой волны за сутки и толщину комплекса интима-медиа.

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

$$Y_{\text{срСПВ}} = 0,594 + 0,525 \times X_{\text{Возраст}} - 1,128 \times X_{\text{ХС ЛПВП}} + 1,195 \times X_{\text{ТГ}} + 1,239 \times X_{\text{Эндотелин-1}} \quad (7),$$

где $Y_{\text{срСПВ}}$ – средняя за сутки 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:

$$t\text{КИМ} = 0,329 + 0,005 \times X_{\text{Возраст}} + 0,009 (\text{для мальчиков}) + 0,007 \times X_{\text{ВЧСРБ}} + 0,001 \times X_{\text{ММЛЖ}} \quad (8),$$

где $X_{\text{Возраст}}$ – возраст (полных лет),

$X_{\text{ВЧСРБ}}$ – содержание С-реактивного белка в сыворотке крови (мг/л),

$X_{\text{ММЛЖ}}$ – масса миокарда левого желудочка (гр),

Полученные результаты свидетельствуют о сложном процессе формирования ремоделирования сосудов у пациентов с СГХС, в котором участвуют несколько звеньев, включающих липидный метаболизм, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, а выявленные корреляционные связи подтверждают общность процессов субклинического воспаления, нарушения работы эндотелия и морфо-функциональных изменений, происходящих в рамках развития сердечно-сосудистого континуума.

Подтверждением развития атеросклероза являются выявленные в работе признаки субклинических изменений артериальной стенки сосудов в виде увеличения артериальной ригидности с возраста 5-7 лет, утолщения тКИМ с 8-12 лет, с максимальными значениями в 13-17 лет. Представленный корреляционный анализ свидетельствует о взаимосвязи атерогенных фракций липидов, эндотелиальной дисфункции и ВЧСРБ, отражающего процессы хронического воспаления с ремоделированием артериальной стенки при СГХС в педиатрической популяции.

Учитывая высокий риск формирования атеросклеротического процесса у пациентов с СГХС в детском возрасте была разработана модель прогнозирования утолщения комплекса интима-медиа. 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). В результате оценки регрессионных коэффициентов в модель вошли следующие предикторы: возраст, содержание общего холестерина, оксида азота, высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови, значение среднего за сутки диастолического артериального давления, средней за сутки скорости пульсовой волны, нондиппер 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. На основе полученных коэффициентов была разработана прогностическая номограмма, включающая для каждого предиктора соответствующий балл. Сумма баллов по всем предикторам позволяет определить ожидаемое значение тКИМ через 1, 2, 3 года. Разработанная модель имеет высокое практическое применение, так как позволяет предсказать значения тКИМ в последующие 3 года для ранней диагностики поражения сосудов.

Особый интерес в педиатрической популяции представляют собой динамические исследования, позволяющие проследить траекторию изменений структурно-функционального состояния сосудов. Это послужило основанием для инициации сравнительного 3-х летнего проспективного исследования детей основной и контрольной групп. Всего было 4 визита с интервалом 11-13 месяцев (средний интервал 12 месяцев). Были изучены показатели артериальной жесткости и измерение тКИМ.

С учетом того, что средняя СПВ является суммарной производной эластичности и податливости сосудистой стенки, из всех показателей артериальной жесткости в анализ вошли именно значения средней СПВ. При проспективном исследовании средней скорости пульсовой волны выявлено, что у пациентов с СГХС срСПВ на каждом визите была статистически значимо выше относительно детей контрольной группы. При этом статистически значимая разница отмечалась как на первом визите, так и на каждом последующем. У здоровых участников значения срСПВ составили на первом визите 4,8 м/с, втором – 4,9 м/с, третьем -5,1 м/с и четвертом -5,3 м/с, у детей с СГХС – 5,4 м/с, 5,4 м/с, 5,8 м/с и 6,15 м/с соответственно, $p < 0,005$.

Анализируя внутригрупповые отличия показателей срСПВ от визита к визиту за 3 года наблюдения установлено, что у детей контрольной группы средняя СПВ статистически значимо увеличивалась от 4,8 м/с до 5,3 м/с ($p < 0,0001$). Динамика показателей срСПВ 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 вместе с возрастом ребенка на протяжении 3-х лет наблюдения.

Сравнительная оценка средней СПВ между детьми контрольной и основной группы в возрасте 5-7 лет 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, $p=0,0644$). На последующих визитах зарегистрировано статистически значимо увеличение средней СПВ у детей с СГХС относительно показателей контрольной группы: на третьем визите 4,57 м/с и 4,23 м/с соответственно ($p<0,05$), четвертом визите – 4,81 м/с и 4,45 м/с соответственно, ($p<0,05$). Следовательно, наблюдения показывают, что средняя СПВ в возрасте 5-7 лет при одинаковых значениях показателя в обеих группах на визите включения через год наблюдения не показала статистически значимого увеличения. Статистически значимая разница была отмечена через 2 года наблюдения.

В группе 8-12 лет на первом визите показатели средней СПВ не имели статистически значимых отличий между участниками контрольной и основной групп (4,9 м/с и 4,95 м/с соответственно, $p=0,5461$). А через год наблюдения (на втором визите) изучаемый показатель у детей с СГХС продемонстрировал значимое увеличение до 5,79 м/с относительно контрольной группы (4,97 м/с, $p=0,0035$). Аналогичная статистически значимая разница оставалась на 3-м визите и составила в группе СГХС 6,44 м/с ($p<0,0001$), в контрольной группе - 5,2 м/с ($p<0,0001$), а также на 4-м визите (7,21 м/с и 5,34 м/с соответственно, $p<0,0001$).

Анализ значений средней СПВ детей 13-17 лет показал, что как на первом, так и на каждом последующем визите, данный показатель был выше у пациентов с СГХС относительно здоровых детей. В контрольной группе средняя СПВ на первом визите составила 5,8 м/с, на втором 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 ($p<0,0001$).

Проведенный индивидуальный анализ динамических 3-х летних значений средней СПВ выявил, что если при базовом измерении среди пациентов СГХС увеличение средней СПВ выше 97 перцентиля зарегистрировано у 53,4 % детей, то

через 3 года наблюдения отклонения отмечались уже в 72,0 % случаев. За период мониторинга у 18 пациентов зафиксирована отрицательная динамика в виде увеличения артериальной жесткости, отражением которой является превышение референсных значений СПВ. В работе установлено, что группа детей 8-12 лет требует более пристального внимания в связи с тем, что именно в этом возрасте наблюдается ухудшение показателей средней СПВ. Так при базовом измерении доля детей этой возрастной группы, имеющих патологическое увеличение СПВ, составляла 11,3% (4), в то время как через 3 года эта доля достигла 45,4 % (15). В группе участников с СГХС в возрасте 13-17 лет при первоначальном измерении уже у 97,6% детей отмечалось превышение средней СПВ выше 97 перцентиля. В динамике через 3 года 100% пациентов этой группы имели патологическое увеличение СПВ относительно референсных значений.

Для расчета среднего годового прироста средней СПВ для детей основной и контрольной групп был проведен регрессионный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в контрольной группе увеличение возраста на 1 год сопровождалось увеличением средней СПВ в среднем на 0,169 м/с (95% ДИ: 0,133; 0,205), в то время как средний годовой прирост у пациентов с СГХС был выше относительно здоровых лиц и составил 0,559 м/с (95% ДИ: 0,437; 0,642, $p < 0,0001$). Анализируя среднегодовой прирост средней СПВ в зависимости от возраста, было выявлено, что изучаемый показатель был статистически значимо выше у пациентов с СГХС во всех возрастных группах и составил в 5-7 лет - 0,233 м/с/год, в 8-12 лет - 0,701 м/с/год, в 13-17 лет - 0,728 м/с/год. При этом в контрольной группе прирост происходил достаточно равномерно (0,185 м/с/год, 0,172 м/с/год и 0,15 м/с/год соответственно). Следует отметить, что у детей с СГХС самый значительный среднегодовой прирост средней СПВ отмечался с возраста 8-12 лет.

Проведено динамическое 3-х летнее исследование толщины комплекса интима-медиа. Оценка тКИМ выявила на протяжении 3-х лет увеличение значений от первого к четвертому визиту, характерное для обеих групп участников. Так в контрольной группе тКИМ на первом визите составляла 0,406 мм, в то время как

на четвертом визите была значимо выше и достигала 0,421 мм, $p < 0,0001$. У пациентов с СГХС наблюдалась аналогичная динамика с повышением показателей тКИМ от первого к четвертому визиту (0,429 мм и 0,449 мм соответственно, $p < 0,0001$). При этом у детей с СГХС значения тКИМ были выше относительно здоровых сверстников как при базовом измерении (0,429 и 0,406 мм соответственно, $p < 0,0001$), так и при динамическом наблюдении (на втором визите - 0,434 мм и 0,408 мм соответственно, $p < 0,0001$, на третьем - 0,442 мм и 0,414 мм соответственно, $p < 0,0001$, на четвертом – 0,449 мм и 0,421 мм соответственно, $p < 0,0001$).

Вычисление среднегодового прироста тКИМ выявило, что в группе здоровых детей увеличение возраста на 1 год было ассоциировано со средним увеличением тКИМ на 0,005 мм (95% ДИ: 0,004; 0,006, $p < 0,0001$), средний годовой прирост тКИМ в группе СГХС был статистически значимо выше и составил 0,009 мм (95% ДИ: 0,006; 0,008, $p < 0,0001$).

Сравнительный анализ 3-х летних динамических значений тКИМ с учетом возрастных подгрупп показал, что в когорте детей 5-7 лет статистически значимых отличий тКИМ между детьми контрольной и основной групп как на первом, так и на последующих визитах не обнаружено. В группе 8-12 лет у пациентов с СГХС показатели тКИМ характеризовались статистически значимыми более высокими значениями на всех визитах (на первом – 0,435 мм, на втором – 0,438 мм, на третьем 0,445 мм, на четвертом – 0,452 мм) относительно контрольной группы (0,41 мм, 0,411 мм, 0,417 мм и 0,424 мм соответственно, $p < 0,0001$). В группе детей 13-17 лет сохранялась аналогичная динамика статистически значимых отличий в виде увеличения показателей тКИМ при СГХС на первом (0,46 мм), втором (0,466 мм), третьем (0,48 мм), четвертом (0,488 мм) визитах в сравнении с результатами тКИМ здоровых сверстников (0,429 мм, 0,443 мм, 0,435 мм и 0,442 мм соответственно, $p < 0,0001$).

Интересные результаты были получены при анализе динамических значений Δ тКИМ, определяемой как разница показателей тКИМ между пациентами с СГХС

и детьми контрольной группы в зависимости от возрастной подгруппы. Выявлено, что Δ tКИМ увеличивается вместе с возрастом участников. На первом визите статистически значимая разница отмечалась между детьми 5-7 лет (0,011 мм) и 13-17 лет (0,031 мм, $p=0,0112$). На последующих визитах аналогичная тенденция сохранялась, статистически значимая разница была зарегистрирована между участниками 5-7 лет и 8-12 лет, а также между 5-7 лет и 13-17 лет. Полученные результаты свидетельствуют об усилении увеличения tКИМ у детей с СГХС относительно здоровых сверстников от младшего к подростковому периоду.

Результаты проспективного исследования структурно-функционального состояния сосудов позволили продемонстрировать увеличение показателей артериальной жесткости и толщины комплекса интима медиа по мере взросления ребенка. Вероятно, увеличение значений изучаемых показателей в группе контроля демонстрирует физиологическую динамику, характерную для детского возраста. В то время как семейная гиперхолестеринемия ассоциируется со статистически значимой более высокой интенсивностью прироста средней СПВ и tКИМ в сравнении со здоровыми участниками уже с раннего детского возраста. В результате проспективного 3-х летнего исследования получены ценные данные, показывающие отрицательную динамику показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки, и доказывающие, что процесс нарастания артериального ремоделирования неуклонно идет, прогрессирует и максимально выражен в подростковом возрасте. Полученные данные подчеркивают важную роль проведения динамического наблюдения с регулярным применением инструментальных методов исследования сосудов и оценкой риска субклинического атеросклероза при семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте. При этом наше проведенное исследование показывает, что алгоритм мониторинга должен быть дифференцирован по возрасту.

Улучшение прогноза больных, имеющих заболевание атеросклеротического генеза, неразрывно связано с регрессом ремоделирования органов-мишеней на фоне эффективной липидснижающей терапии. На сегодняшний день продолжается

поиск новых препаратов для лечения пациентов с СГХС, способных предотвратить или замедлить поражение органов-мишеней, и в конечном счете улучшить прогноз. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии [11] при гетерозиготной форме СГХС начало гиполипидемической терапии должно рассматриваться у детей с возраста 8 лет. Для лечения в качестве препаратов первой линии рекомендованы статины. Одним из разрешенных статинов является аторвастатин.

В настоящей работе проведено проспективное 3-хлетнее исследование по оценке влияния лечения аторвастатином на показатели липидного обмена, толщину комплекса интима-медиа и артериальную жесткость у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте.

В исследование вошли 37 пациентов с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10-17 лет включительно. Дети были разделены на 2 подгруппы. Первую группу составили 20 участников (средний возраст 13,0 [11,2-14,8] лет), не получающих медикаментозное лечение в связи с отказом родителей и обозначены как «СГХС статин -», вторую - 17 детей (средний возраст 13,2 [12,0-15,1] лет), которым была назначена липидснижающая терапия статинами, обозначенную как группа «СГХС статин+». В настоящем исследовании назначалась липидснижающая терапия с использованием аторвастатина в стартовой дозе 10 мг. 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. Безопасность терапии статинами мониторировали в течение всего исследования по жалобам, нежелательным побочным явлениям, лабораторным показателям (АСТ, АЛТ, креатинин, общий билирубин, глюкоза, КФК). Детям обеих групп наряду с анализом биохимических показателей крови, включающей в том числе липидограмму, проводили динамическое ежегодное инструментальное обследование – УЗДГ сосудов шеи с измерением тКИМ общей сонной артерии и суточное мониторирование артериального давления с оценкой артериальной

ригидности. За период наблюдения ни у одного ребенка не было отмечено побочных явлений.

Целевыми значениями при назначении гиполипидемической терапии для детей старше 10 лет являются снижение уровня ХС ЛПНП $<3,5$ ммоль/л [11]. Результаты исследования липидного профиля показали, что уже на первом визите (8 ± 4 недели) зарегистрировано статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП на 34% ($p=0,003$) с 4,7 ммоль/л до 3,1 ммоль/л 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 применение статинов, уменьшение концентрации ХС ЛПНП зарегистрировано не было и оставалось на уровне 5,2 ммоль/л.

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, принимающих статины, через 3 года статистически значимых различий не отмечалось (0,449 мм при базовом измерении, 0,46 мм через 3 года, $p>0,05$).

Вычисление среднегодового прироста тКИМ установило, что в группе детей с семейной гиперхолестеринемией, не получающих лекарственную липидснижающую терапию, увеличение возраста на 1 год было ассоциировано со средним увеличением тКИМ на 0,007 мм (95% ДИ: 0,004; 0,008). В то время как у пациентов с СГХС при приеме аторвастатина в течение 3-х лет средний годовой прирост тКИМ был ниже и составил 0,004 мм/год (95% ДИ: 0,000; 0,007, $p<0,0001$). Следует отметить, что данный показатель практически был равным значениям, характерным для здоровых детей, не имеющих нарушений липидного обмена, для которых прирост составляет 0,005 мм/год (95% ДИ: 0,004; 0,006).

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 как в группе детей, получающих аторвастатин (7,2 м/с при базовом измерении и 7,95 м/с через 3 года наблюдения, $p < 0,05$), так и в группе пациентов, не принимающих медикаментозное лечение (7,2 м/с и 8,1 м/с соответственно, $p < 0,05$). Важные результаты были получены при анализе среднегодового прироста средней СПВ. Зафиксировано, что в группе, не получающих статины, средний ежегодный прирост составил 0,3 м/с (95% ДИ: 0,145; 0,323), в группе детей с СГХС, принимающих статины, увеличение возраста на 1 год сопровождалось увеличением срСПВ в среднем на 0,29 м/с (95% ДИ: 0,145; 0,435), однако статистически достоверной разницы показателей прироста между изучаемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные данные, вероятно, связаны с коротким периодом наблюдения и, безусловно, требуют дальнейшего исследования. Результаты проведенного анализа показали, что терапия статинами на протяжении 3-х лет, позволила стабилизировать процесс ремоделирования артериальных сосудов, о чем свидетельствует отсутствие значимого нарастания тКИМ и обосновывает их назначение уже в детском возрасте.

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 стороны через процессы окисления липидов и через воздействие высокочувствительного СРБ способствует формированию воспалительного процесса на уровне артериальной стенки, результатом которого является утолщение КИМ, зарегистрированное 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 33). 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 в ходе настоящего исследования программу наблюдения за пациентами с гетерозиготной СГХС в детском возрасте (таблица 46).



Рисунок 33 – Патогенетическая цепь формирования сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте

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 с 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 артериальной ригидности 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, $p < 0,0001$), 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 в аорте, толщиной комплекса интима-медиа и возрастом, уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП, эндотелином-1, 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, артериального давления, возраст ребенка, позволяет рассчитать значения 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, персонализированного 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 уровня 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

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 продолжение 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АпоА – аполипопротеин А

АпоВ – аполипопротеин В

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ДАД – диастолическое артериальное давление

Дао – диаметр аорты

ДИ – доверительный интервал

ИВ – индекс времени гипертензии

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

КФК – кратинфосфокиназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

Лп(а) – липопротеин (а)

МаксимСПВ – максимальная скорость распространения пульсовой волны в аорте

МинимСПВ – минимальная скорость распространения пульсовой волны в аорте

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МОК – минутный объем кровообращения

НОВД – нитроглицерин опосредственная вазодилатация
НС- нефротический синдром
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерия
ОХ – общий холестерин
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПЖ – правый желудочек
ПЗВД – потокзависимая вазодилатация
РаскАоК – раскрытие створок аортального клапана
САД – систолическое артериальное давление
СГХС – семейная гиперхолестеринемия
СД – сахарный диабет
СИ- сердечный индекс
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СПВ – скорость распространения пульсовой волны в аорте
СРБ – С-реактивный белок
СредСПВ – средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
тКИМ – толщина комплекса интима-медиа
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УО – ударный объем
ФВ- фракция выброса
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭТ – эндотелин

ЭХО-КГ – эхокардиография

АASI – амбулаторный индекс жесткости артерий

AIx – индекс аугментации

АРОВ – аполипопротеин В

LDLR – рецептор липопротеина низкой плотности

PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9

АРОЕ – аполипопротеин Е

LDLRAP1 – адаптер рецептора липопротеина низкой плотности

RWTT – время распространения отраженной волны

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация методики измерения скорости пульсовой волны для скрининговых обследований в амбулаторной практике / Ю. В. Ткаченко, И. Д. Стражеско, Е. Н. Борисов [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 48-56.
2. Александров А. А. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Клинические рекомендации / А. А. Александров, О. А. Кисляк, И. В. Леонтьева // Системные гипертензии. – 2020. – № 2. – С. 7-35. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rossiyskoe-meditsinskoe-obschestvo-po-arterialnoy-gipertonii-assotsiatsiya-detskih-kardiologov-rossii-klinicheskie-rekomendatsii> (дата обращения: 14.09.2023).
3. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В. А. Метельская, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.]
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1. – С. 7-40.
5. 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
6. Дремина Н. Н. Эндотелины в норме и патологии / Н. Н. Дремина, М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10. – Р. 210-214.

7. Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, Е. С. Сладникова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 6. – С. 640-647.
8. 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
9. Карпов Ю. А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, С. А. Бойцов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2. – С. 5-16.
10. Классификация и эффекты статинов // Национальное общество по изучению атеросклероза : сайт. – URL: <https://noatero.ru/ru/klassifikaciya-i-effekty-statinov> (дата обращения 14.09.2023).
11. Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. Год утверждения 2018 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf (дата обращения 11.09.2023).
12. Клиническое значение аполипопротеинов А и В / Г. А. Чумакова, О. В. Гриценко, Н. Г. Веселовская [et al.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-apolipoproteinov-a-i-v> (дата обращения: 23.01.2022).
13. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников /

- А. Н. Мешков, А. И. Ершова, С. А. Шальнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – № 16 (1). – С. 24–32.
14. Ледяев М. Я. Ранняя диагностика маскированной артериальной гипертензии у детей подросткового возраста / М. Я. Ледяев, С. С. Мозолева, Л. К. Гавриков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 574-578.
 15. Майчук Е. Ю. Артериальная ригидность и коморбидная патология / Е. Ю. Майчук, И. В. Воеводина, Д. А. Выжигин // Терапия. – 2020. – № 2. – URL: <https://therapy-journal.ru/archive/article/38977> (дата обращения 13.09.2023).
 16. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска / В. С. Гуревич, Н. А. Козиолова, М. В. Ежов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 1(50). – С. 47-54.
 17. Особенности тактики ведения детей и подростков с артериальной гипертензией / Н. Г. Авдоница, Т. М. Первунина, Л. С. Коростовцева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 1. – С. 27-31.
 18. Подзолков В. И. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, В. А. Булатов // РМЖ. – 2008. – № 11. – С. 1517.
 19. Программное обеспечение «Анализ ригидности артерий при суточном мониторинговании Vasotens24». Руководство пользователя (редакция 12.2019). – URL: https://bplab.ru/images/docs/Анализ_ригидности_артерий_при_суточном_мониторировании_Vasotens24.pdf?ysclid=kznmwtu4q (дата обращения 15.09.2023).
 20. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией / У. В. Чубыкина, О. И. Афанасьева, Н. А. Тмоян, М. В. Ежов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 2 (39). – С. 43-48.
 21. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС / У. В. Чубыкина,

- М. В. Ежов, Т. А. Рожкова [и др.] // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2023. – № 1. – С. 5-18.
22. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья / И. И. Трунина, Н. А. Буланова, С. П. Щелькалина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – № 66 (2). – Р. 69-77.
23. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью, проводимой гиполипидемической терапией (РЕНЕССАНС) / М. В. Ежов, С. А. Близнюк, Н. А. Тмоян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 7-13. – doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
24. Российский статистический ежегодник 2022: статистический сборник / Росстат. – Москва, 2022 – 691 с. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf (дата обращения 06.09.2023).
25. 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.
26. Сергеева Е. В. Эндотелин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции при различных формах эссенциальной артериальной гипертензией у подростков / Е. В. Сергеева, Д. И. Садыкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – Р. 176-177.
27. Современные методы раннего выявления предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей / О. С. Логачева, О. В. Кожевникова, А. Е. Пальцева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – № 2. – С. 117-120.
28. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л.

- Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (2). – С. 4-19.
29. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / А. А. Баранов, С. А. Бойцов, А. С. Галявич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 2. – С. 4-19.
30. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in 545 the adult / T. J. Anderson, J. Gregoire, G. J. Pearson [et al.] // Can J Cardiol. – 2016. – № 32. – P. 1263-1282.
31. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano, I. Graham G. de Backer [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – № 37 (39). – P. 2999-3058. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
32. 2018 NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / S. M. Grundy, N. J. Stone, A. L. Bailey [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – № 73 (24). – P. 3168-3209.
33. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification N to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – № 41 (1). – P. 111-188. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
34. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia / I. K. Luirink, A. Wiegman, D. M. Kusters [et al.] // New Engl J Med. – 2019. – № 381 (16). – P. 1547–1556. – doi: 10.1056/nejmoa1816454.
35. A comparison of the Netherlands, Norway and UK familial hypercholesterolemia screening programmes with implications for target setting and the UK's NHS long term plan / C. Page, H. Zheng, H. Wang [et al.] // PLOS Glob Public Health. – 2023. – № 3 (4). – P. e0001795.

36. A meta-analysis to evaluate the efficacy of statins in children with familial hypercholesterolemia / N. Shafiq, B. Bhasin, S. Pattanaik [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Therap.* – 2007. – № 45. – P. 548-555.
37. Absolute quantification of apolipoproteins and associated proteins on human plasma lipoproteins / A. Von Zychlinski, M. Williams, S. McCormick, T. Kleffmann // *Journal of Proteomics.* – 2014. – № 106. – P. 181-190.
38. Aggoun Y. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children / Y. Aggoun, I. Szezepanski, D. Bonnet // *Pediatr Res.* – 2005. – № 58. – P. 173-178.
39. Al-Domi H. Increased waist circumference is associated with subclinical atherosclerosis in schoolchildren / H Al-Domi, A. Al-Shorman // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – № 13 (1). – P. 264-269. – doi: 10.1016/j.dsx.2018.09.004.
40. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study / E. Dolan, L. Thijs, Y. Li [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – № 47 (3). – P. 365-370. – doi: 10.1161/01.HYP.0000200699.74641.c5.
41. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association / R. R. Townsend, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin [et al.] // *J Hypertension.* – 2015. – № 66 (3). – P. 698-722. – doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
42. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J. H. Stein, C. E. Korcarz, R. T. Hurst [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – № 21. – P. 93-111.
43. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia – full report / S. M. Grundy, H. Arai, P. Barter

- [et al.] // *J Clin Lipidol.* – 2014. – № 8. – P. 29-60. – doi: 10.1016/j.jacl.2013.12.005.
44. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: A review relevant to new interventional and imaging techniques-Part I / B. F. Waller, C. M. Orr, J. D. Slack [et al.] // *Clin Cardiol.* – 1992. – № 15 (6). – P. 451–457.
45. Anitchkow N. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse / N. Anitchkow, S. Chaladow // *Zentrbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat.* – 1913. – № 24. – P. 1e9.
46. Aortic Calcification and arterial stiffness burden in a chronic kidney disease cohort with high cardiovascular risk: baseline characteristics of the impact of phosphate reduction on vascular end-Points in chronic kidney disease trial / N. M. Lioufas, E. Pedagogos, C. M. Hawley [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2020. – № 5. – P. 1-15. – doi: 10.1159/000505717.
47. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia / E. D. Lehmann, G. F. Watts, B. Fatemi-Langroudi, R. G. Gosling // *Clin Sci (Lond).* – 1992. – № 83 (6). – P. 717-721.
48. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – № 37 (5). – P. 1236-1241. – doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.
49. ApoB/apoA-I ratio and lp(a) associations with aortic valve stenosis incidence: insights from the epic-norfolk prospective population study / K. H. Zheng, B. G. Arsenault, Y. Kaiser // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – № 8 (16). – P. e013020. – doi: 10.1161/JAHA.119.013020.
50. ApoB/ApoA-I ratio is associated with faster hemodynamic progression of aortic stenosis: results from the PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) Study / L. Tastet, R. Capoulade, M. Shen [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2018. – № 7 (4). – P. e007980. – doi: 10.1161/jaha.117.007980

51. ApoB-100 and ApoB/ApoA-1 ratio in children and adolescents from families with very early myocardial infarction / A. Dirisamer, A. Stadler, R. A. Bucek, K. Widhalm // *Acta Paediatrica*. – 2006. – № 95 (7). – P. 810-813. – doi: 10.1080/08035250500509172.
52. Apolipoprotein B correlates with intra-plaque necrotic core volume in stable coronary artery disease / T Ohwada, T Sakamoto, Y Kanno [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – № 14 (2). – P. e0212539. – doi: 10.1371/journal.pone.0212539.
53. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations / E. Boerwinkle, C. C. Leffert, J. Lin [et al.] // *J Clin Invest*. – 1992. – № 90 (1). – P. 52-60.
54. Application of pediatric and adult guidelines for treatment of lipid levels among US adolescents transitioning to young adulthood / H. C. Gooding, A. M. Rodday, J. B. Wong [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2015. – № 169. – P. 569-574.
55. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia / Y. Aggoun, D. Bonnet, D. Sidi [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2000. – № 20. – P. 2070e5.
56. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia / A. Yacine, D. Bonnet, D. Sidi [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – № 20 (9). – P. 2070-2075. – doi: 10.1161/01.atv.20.9.2070.
57. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. D. Humphrey, G. F. Mitchell // *Circ Res*. – 2021. – № 128 (7). – P. 864-886. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
58. Arterial stiffness in children and adolescents with masked and sustained hypertension / K. Kollios, T. Nika, V. Kotsis [et al.] // *J Hum Hypertens*. 2021. – № 35 (1). – P. 85-93. – doi: 10.1038/s41371-020-0318-4.
59. Assessment of lipid profile and some risk factors of atherosclerosis in children whose parents had early onset coronary artery disease / H. Bornaun, N. Öner, K. Nişli [et al.] // *Arch Argent Pediatr*. – 2017. – № 115 (1). – P. 50-54. – doi: 10.5546/aap.2017.eng.50.

60. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus / J. Besseling, J. J. Kastelein, J. C. Defesche [et al.] // *JAMA*. – 2015. – № 313 (10). – P. 358-361.
61. Association between Irisin, hs-CRP, and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus / L. Elizondo-Montemayor, A. M. Gonzalez-Gil, O. Tamez-Rivera [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – № 2019. – P. 6737318. – doi: 10.1155/2019/6737318.
62. Association between the ApoB/A1 ratio and the vulnerability of LMCA plaque in the patients with stable angina pectoris / Y. Han, C. K. Yang, C. Y. Gao [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2017. – № 97 (27). – P. 2101-2106. – doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.
63. Association of apolipoprotein B, LDL-C and vascular stiffness in adolescents with type 1 diabetes / P. Bjornstad, N. Nguyen, C. Reinick [et al.] // *ActaDiabetol*. – 2014. – № 52. – P. 611-619.
64. Association of Apolipoproteins B and A-1 With Markers of Vascular Health or Cardiovascular Events / Y. M. Zhu, S. Verma, M. Fung [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2017. – № 33 (10). – P. 1305-1311. – doi:10.1016/j.cjca.2017.08.004.
65. Association of Hypertension and Obesity with Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Children Aged 6-9 Years Old in the Eastern Cape Province of South Africa / E. N. Matjuda, G. A. Engwa, P. B. Letswalo [et al.] // *Children (Basel)*. – 2020. – № 7 (4). – P. 25. – doi: 10.3390/children7040025.
66. Association of INSIG2 polymorphism with overweight and LDL in children / A. M. Kaulfers, R. Deka, L. Dolan, L. J. Martin // *PLoS One*. – 2015. – № 10 (1). – P. e0116340. – doi: 10.1371/journal.pone.0116340.
67. Association of serum hs-CRP levels with the presence of obesity, diabetes mellitus, and other cardiovascular risk factors / M. Ebrahimi, A. R. Heidari-Bakavoli, S. Shoeibi [et al.] // *J Clin Lab Anal*. – 2016. – № 30 (5). – P. 672-676.

68. Asymmetric dimethylarginine and the effect of folate substitution in children with familial hypercholesterolemia and diabetes mellitus type 1 / P. Jehlicka, F. Stozicky, O. Mayer Jr [et al.] // *Physiol Res.* – 2009. – № 58. – P. 179-184.
69. Avis H. J. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia / H. J. Avis, M. N. Vissers, E. A. Stein // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – № 27. – P. 1803-1810. – doi: 10.1161/ATVBAHA.107.145151.
70. Berenson G. S. Bogalusa heart study investigators. bogalusa heart study: a long-term community study of a rural biracial (Black/White) population / G. S. Berenson // *Am J Med Sci.* – 2001. – № 322 (5). – P. 293-300.
71. Body mass index and waist circumference: relationship to cardiometabolic risk factors in children – Busselton Health Study 2005-2007 / L. Bell, J. Hung, M. Knuiman [et al.] // *J Paediatr Child Health.* – 2013. – № 49 (11). – P. 955-962.
72. Böhm B. Vascular health determinants in children / B. Böhm, R. Oberhoffer // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2019. – № 9 (2). – P. 269-280. – doi: 10.21037/cdt.2018.09.16.
73. Braamskamp M. J. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolaemia / M. J. Braamskamp, B. A. Hutten, A. Wiegman // *Curr Opin Lipidol.* – 2015. – № 26 (3). – P. 236-239. – doi: 10.1097/mol.0000000000000177.
74. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in children with idiopathic nephrotic syndrome / D. M. Youssef, M. A. Gomaa, A. El-Akhras [et al.] // *Iran J Kidney Dis.* – 2018. – № 12 (6). – P. 331-340.
75. Can Patients be Accurately Assessed for Familial Hypercholesterolaemia in Primary Care? / D. A. Bell, A. B. Kirke, R. Barbour [et al.] // *Heart, Lung and Circulation.* – 2014. – № 23 (12). – P. 1153-1157. – doi:10.1016/j.hlc.2014.06.015.
76. Cardiovascular risk factors in children and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / O. T. Raitakari, M. Juonala, M. Kahonen [et al.] // *JAMA.* – 2003. – № 290. – P. 2277-2283.

77. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia / M. Sharifi, R. D. Rakhit, S. E. Humphries [et al.] // *Heart*. – 2016. – № 13. – P. 1003-1008.
78. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions / A. Doyon, D. Kracht, A. K. Bayazit [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – № 62. – P. 550–556.
79. Carotid intima-media thickness in children with idiopathic nephrotic syndrome: A single center cross-sectional study / P. Skrzypczyk, E. Kuźma-Mroczkowska, J. Kułagowska [et al.] // *Clin Nephrol*. – 2019. – № 91 (6). – P. 353-362. – doi: 10.5414/CN109617.
80. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / D. H. O'Leary, J. F. Polak, R. A. Kronmal [et al.] // *N Engl J Med*. – 1999. – № 340. – P. 14-22.
81. Carreau V. Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia. Efficacy and tolerability / V. Carreau, J. P. Girardet, E. Bruckert // *Pediatr Drugs*. – 2011. – № 13. – P. 267-275.
82. Central adiposity and protein intake are associated with arterial stiffness in overweight children / K. Arnberg, A. Larnkjær, K. F. Michaelsen, C. Mølgaard // *J Nutr*. – 2012. – № 142 (5). – P. 878-885.
83. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents / M. J. Kennedy, K. D. Jellerson, M. Z. Snow, M. L. Zacchetti // *Pediatr Drugs*. – 2013. – № 15. – P. 335-342.
84. Childhood adiposity: being male is a potential cardiovascular risk factor / A. Pires, P. Martins, A. M. Pereira [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2015. – № 175 (1). – P. 63-69. – doi: 10.1007/s00431-015-2599-0.
85. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia : a controlled study by ultrasound / K. Virkola, E. Pesonen, H. K. Akerblom, M. A. Siimes // *Acta Paediatr*. – 1997. – № 86. – P. 1203.

86. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis / C. Ostman, D. Jewiss, N. King, N. A. Smart // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2018. – № 139. – P. 380-391. – doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.036.
87. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study / M. L. Bots, A. W. Hoes, P. J. Koudstaal [et al.] // *Circulation.* – 1997. – № 96. – P. 1432-1437.
88. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban-Population Study (CUPS-9)) / R. Ravikumar, R. Deepa, C. Shanthirani, V. Mohan // *Am J Cardiol.* – 2002. – № 90. – P. 702-707.
89. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries / U. Ramaswami, M. Futema, M. P. Bogsrud [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2020. – № 292 (1). – P. 178-187. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.012.
90. Coronary atherosclerosis and interventions: pathological sequences and restenosis / C. Yutani, M. Imakita, H. Ishibashi-Ueda [et al.] // *Pathol Int.* – 1999. – № 49 (4). – P. 273-290. – doi:10.1046/j.1440-1827.1999.00861.x.
91. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study / A. R. Bhuiyan, S. R. Srinivasan, W. Chen [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – № 189 (1). – P. 1–7.
92. Correlates between telomere length and putative markers of vascular ageing: A systematic review and meta-analysis / Kosmopoulos M., Chiriaco M., Stamatelopoulos K. [et al.] // *Mech Ageing Dev.* – 2022. – №201. – P. 201-111604.
93. Correlation between plasma level of endothelin-1 and heart remodeling in dilated cardiomyopathy / L. Slatineanu, V. Aursulesei, A. Pertis [et al.] // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2007. – № 111. – P. 345-351.
94. Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents / U. Kołakowska, E. Kuroczycka-Saniutycz, W. Olański, A.

- Wasilewska // *Curr Pharm Des.* – 2018. – № 24 (30). – P. 3551-3557. – doi: 10.2174/1381612824666180607124531.
95. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data familial hypercholesterolaemia services in the UK / M. Kerr, R. Pears, Z. Miedzybrodzka [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – № 38 (23). – P. 1832-1839.
96. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia / P. Lázaro, L. Pérez de Isla, G. F. Watts [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology.* – 2017. – № 11 (1). – P. 260-271. – doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002.
97. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease / J. F. Arenillas, J. Alvarez-Sabin, C. A. Molina [et al.] // *Stroke.* – 2003. – № 34. – P. 2463-2468.
98. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients / F. Purroy, J. Montaner, C. A. Molina [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 2007. – № 115. – P. 60-66.
99. De Ferranti S. Storm over statins – the controversy surrounding pharmacologic treatment of children / S. de Ferranti, D. S. Ludwig // *N Engl J Med.* – 2008. – № 359 (13). – P. 1309-1312.
100. Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension / R. A. Phillips, M. E. Goldman, M. Ardeljan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1989. – № 14. – P. 979-985.
101. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity in prepubertal children / A. Correia-Costa, L. Correia-Costa, A. Caldas Afonso [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – № 218. – P. 37-42.
102. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study / S. T. Chiesa, M. Charakida, G. Georgiopoulos [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging.* – 2021. – № 14 (2). – P. 468-478. – doi: 10.1016/j.jcmg.2019.08.026.2019.

103. Devereux R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. – 1977. – № 55 (4). – P. 613-618.
104. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. / S. de Jongh, M. R. Lilien, J. Op't Roodt [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – № 40 (12). – P. 2117-2121.
105. Effectiveness of individual and group programmes to treat obesity and reduce cardiovascular disease risk factors in pre-pubertal children / N. Farpour-Lambert, X. E. Martin, S. Bucher Della Torre [et al.] // *Clin Obes*. – 2019. – № 9 (6). – P. e12335. – doi: 10.1111/cob.12335.
106. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects / R. J. Bissoendial, J. J. P. Kastelein, S. L. M. Peters [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2007. – № 48 (4). – P. 952-960. – doi: 10.1194/jlr.p600014-jlr200.
107. Effects of obesity and hypertension on pulse wave velocity in children / N. Kulsum-Mecci, C. Goss, B. A. Kozel [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2017. – № 19 (3). – P. 221-226. – doi: 10.1111/jch.12892.
108. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia / S. B. Clauss, K. W. Holmes, P. Hopkins [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – № 116. – P. 682-688.
109. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia / H. J. Avis, B. A. Hutten, C. Gagné [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – № 55 (11). – P. 1121-1126.
110. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial / A. Wiegman, B. A. Hutten, E. de Groot [et al.] // *JAMA*. – 2014. – № 292. – P. 331–337.
111. Elevated ApoB/ApoA-I ratio is associated with poor outcome in acute ischemic stroke/ Li Z., Zhang D., Song Z. [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2023. – № 107. – P. 138-143.

112. Elevated lipoprotein (a), small apolipoprotein (a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children / N. A. Goldenberg, T. J. Bernard, J. Hillhouse [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – № 98. – P. 802-807.
113. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia / O. Guardamagna, F. Abello, P. Saracco [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – № 207 (2). – P. 471-475.
114. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies / S. Xu, I. Ilyas, P. J. Little [et al.] // *Pharmacol Rev*. – 2021. – № 73 (3). – P. 924-967.
115. Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia / A. P. Vlahos, K. Naka, A. Bechlioulis [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2013. – № 35 (1). – P. 63-70. – doi:10.1007/s00246-013-0742-0
116. Enhanced status of inflammation and endothelial activation in subjects with familial hypercholesterolaemia and their related unaffected family members: a case control study / T. Rahman, N. S. Hamzan, A. Mokhsin [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2017. – № 16 (1). – doi: 10.1186/s12944-017-0470-1.
117. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment / A. Wiegman, S. S. Gidding, G. F. Watts [et al.] // *Eur Heart J*. – 2015. – № 36 (36). – P. 2425-37. – doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
118. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 / A. Timmis, P. Vardas, N. Townsend [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – № 43 (8). – P. – 716-799. – doi:10.1093/eurheartj/ehab892.
119. Examination of adhesion molecules, homocysteine and hs-CRP in patients with polygenic hypercholesterolemia and isolated hypertriglyceridemia / M. Calan, O. Calan, M. S. Gonen [et al.] // *Intern Med*. – 2011. – № 50 (15). – P. 1529-5335.

120. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report // *Pediatrics*. – 2011. – № 128 (5). – P. 213-256. – doi:10.1542/peds.2009-2107C.
121. Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms / A. J. Vallejo-Vaz, S. R. Kondapally Seshasai, D. Cole [et al.] // *Atherosclerosis*. –2015. – № 243 (1). – P. 257-259
122. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management / G. Migliara, V. Baccolini, A. Rosso [et al.] // *Front Public Health*. – 2017. – № 9. – P. 252.
123. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / A. C. Goldberg, P. N. Hopkins, P. P. Toth [et al.] // *J Clin Lipidol*. – 2011. – № 5 (3). – P. S1-8. – doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.001.
124. Fan J. Atherosclerosis: Known and unknown / J. Fan, T. Watanabe // *Pathol Int*. – 2022. – № 72 (3). – P. 151-160. – doi:10.1111/pin.13202.
125. Flow-mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function / Naka K. K., Tweddel A. C., Doshi S. N. [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – 27(3). – P. 302-309.
126. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles / G. Lupattelli, R. Lombardini, G. Schillaci [et al.] // *Am Heart J*. – 2000. – № 140. – P. 521-526.
127. Genetic contribution to lipid levels in early life based on 158 loci validated in adults: the FAMILY study / S. Christie, S. Robiou-du-Pont, S. S. Anand [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – № 7 (1). – P. 68. – doi: 10.1038/s41598-017-00102-1.
128. Goldstein J. L. Familial hypercholesterolemia / J. L. Goldstein, H. H. Hobbs, M. S. Brown // In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. – 8th ed. – New York : McGraw-Hill Information Services Company, 2001. – P. 2863-2913.

129. Goldstein J. L. The LDL pathway and its relation to atherosclerosis / J. L. Goldstein, M. S. Brown // *Annu. Rev. Biochem.* – 1977. – № 46. – P. 897-930.
130. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017 / M. Harada-Shiba, T. Ohta, A. Ohtake [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2018. – № 25 (6). – P. 539-553.
131. Gusev E. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes / E. Gusev, A. Sarapultsev // *Int J Mol Sci.* – 2023. – № 24 (9). – P. 7910. – doi:10.3390/ijms24097910.
132. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action / J. Cegla, R. D. G. Neely, M. France [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2019. – № 291. – P. 62-70.
133. Hepatotoxicity of statins as determined by serum alanine aminotransferase in a pediatric cohort with dyslipidemia / N. K. Desai, M. M. Mendelson, A. Baker [et al.] // *JPGN.* – 2019. – № 68 (2). – P. 175-181.
134. High lipoprotein(a) concentrations are associated with impaired endothelial function in children / J. Lapinleimu, O. T. Raitakari, H. Lapinleimu [et al.] // *J Pediatr.* – 2015. – № 166. – P. 947-952.
135. Higher and increased concentration of hs-CRP within normal range can predict the incidence of metabolic syndrome in healthy men / K. Yoon, S. Ryu, J. Lee, J.-D. Park // *Diabetes & Metabolic Syndrome.* – 2018. – № 12 (6). – P. 977-983. – doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.008.
136. High-S/sensitivity C-reactive protein leads to increased incident metabolic syndrome in women but not in men: a five-year follow-up study in a chinese population / G. Hong, P. Gao, Y. Chen [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* – 2020. – № 13. – P. 581-590. – doi:10.2147/dms.o.s241774.
137. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Associated with Prediabetes and Adiposity in Korean Youth / S. H. Shin, Y. J. Lee, Y. A. Lee [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2020. – № 18 (1). – P. 47-55. – doi: 10.1089/met.2019.0076.
138. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis / Y. Zhou, W. Han, D. Gong [et al.] // *Clinica Chimica Acta* – 2016. – № 453. – P. 21-27. – doi: 10.1016/j.cca.2015.11.027.

139. Ignarro L. J. Novel Features of Nitric Oxide, Endothelial Nitric Oxide Synthase, and Atherosclerosis / L. J. Ignarro, C. Napoli // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2005. – № 5. – P. 17-23. – doi: 10.1007/s11892-005-0062-8.
140. Immune cells and vasa vasorum in the tunica media of atherosclerotic coronary arteries / R. Zorc-Pleskovic, A. Pleskovic, O. Vraspir-Porenta [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2018. – № 18 (3). – P. 240–245.
141. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Y.-X. Cao, S. Li, H.-H. Liu, J.-J. Li // *BMJ Open.* – № 8 (9). – P. e022348. – doi:10.1136/bmjopen-2018-022348.
142. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level / K. E. Sorensen, D. S. Celermajer, D. J. Georgakopoulos [et al.] // *Clin Invest.* – 1994. – № 93. – P. 50e5.
143. Improving universal pediatric lipid screening / K. DeSantes, A. Dodge, J. Eickhoff [et al.] // *The Journal of Pediatrics.* – 2017. – № 188. – P. 87-90. – doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030.
144. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members / A. W. Zawacki, A. Dodge, K. M. Woo [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology.* – 2018. – № 12 (6). – P. 1445-1451. – doi:10.1016/j.jacl.2018.07.014.
145. Increased C-reactive protein in brazilian children: association with cardiometabolic risk and metabolic syndrome components (PASE Study) / L. G. Suhett, H. H. M. Hermsdorff, N. P. Rocha [et al.] // *Cardiol Res Pract.* – 2019. – № 2019. – P. 3904568. – doi: 10.1155/2019/3904568.
146. Increased inflammatory markers in children with familial hypercholesterolaemia / T. Ueland, M. N. Vissers, A. Wiegman [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2006. – № 36. – P. 147-152.

147. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation / G. Watts, S. Gidding, A. Wierzbicki [et al.] // *Inter J Cardiol.* – 2014. – № 171. – P. 309-325. – doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
148. Intermediate-Term Efficacy and Tolerance of Statins in Children / N. Mamann, J. Lemale, A. Karsenty [et al.] // *J Pediatr.* – 2019. – № 210. – P. 161-165. – doi: 10.1016/j.jpeds.2019.03.032.
149. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // *Circulation.* – 1986. – № 74. – P. 1399-1406.
150. Is the superiority of apoB over non-HDL-C as a marker of cardiovascular risk in the INTERHEART study due to confounding by related variables? / A. D. Sniderman, S. Islam, S. Yusuf, M. J. McQueen // *J Clin Lipidol.* – 2013. – № 7 (6). – P. 626-631.
151. Ischemic stroke in a young adult with extremely elevated lipoprotein(a): A case report and review of literature / D. Lakshminarayan, T. K. Elajami, S. Devabhaktuni, F. K. Welty // *Journal of Clinical Lipidology.* – 2016. – № 10 (5). – P. 1266-1271. – doi: 10.1016/j.jacl.2016.06.012.
152. Jarvisalo M. J. Determinants of arterial nitrate mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness / M. J. Jarvisalo, T. Lehtimaki, O. T. Raitakari // *Circulation.* – 2004. – № 109 (23). – P. 2885-5889.
153. Kamińska A. Arterial stiffness – a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients / A. Kamińska, S. Chlabicz // *Folia Med Cracov.* – 2022. – № 62 (2). – P. 109-120. – doi: 10.24425/fmc.2022.141704.
154. Keenan R. T. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients / R. T. Keenan, C. J. Swearingen, Y. Yazici // *Clin Exp Rheumatol.* – 2008. – № 26 (5). – P. 814-819.

155. Kidney transplantation improves arterial stiffness in patients with end-stage renal disease / S. Feng, H. Wang, J. Yang [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2020. – № 52. – P. 877-884. – doi: 10.1007/s11255-020-02376-3.
156. Kim H. L. Pulse wave velocity in atherosclerosis / H. L. Kim, S. H. Kim // *Front Cardiovasc Med*. – 2019. – № 6. – P. 41. – doi: 10.3389/fcvm.2019.00041.
157. Kinlay S. Endothelial function and coronary artery disease / S. Kinlay, P. Suhhet, P. Ganz // *Curr. Opin. Lipidol*. – 2001. – № 12. – P. 383-389.
158. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy / W. Koenig // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – № 168 (6). – P. 5126-5134.
159. Kushner I. A unifying biologic explanation for «high-sensitivity» C-reactive protein and «lowgrade» inflammation / I. Kushner, D. Samols, M. Magrey // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2010. – № 62 (4). – P. 442-446.
160. Kusters D. M. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia / D. M. Kusters, A. Wiegman, J. J. Kastelein, B. A. Hutten // *CircRes*. – 2014. – № 114. – P. 307–310.
161. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain / T. Neunteufl, S. Heher, R. Katzenschlager [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2000. – № 86 (2). – P. 207-210.
162. Lemoine G. Du role de la cholesterine dans le developpement de l'arterio-sclerose et de l'atherome / G. Lemoine. – Paris: Vigot Freres, 1911.
163. Leren T. P. The importance of cascade genetic screening for diagnosing autosomal dominant hypercholesterolemia: results from twenty years of a national screening program in Norway / T. P. Leren, M. P. Bogsrud // *J Clin Lipidol*. – 2021. – № 15 (5). – P. 674-681.
164. Levels of circulating endothelial cells and colony-forming units are influenced by age and dyslipidemia / F. I. Fabbri-Arrigoni, L. Clarke, G. Wang, [et al.] // *Pediatr Res*. – 2012. – № 72 (3). – P. 299-304.

165. Levels of proinflammatory cytokines and hs-CRP in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia / D. Gokalp, A. Tuzcu, M. Bahceci [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2009. – № 64 (5). – P. 603-609. – doi: 10.2143/AC.64.5.2042689.
166. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory / P. Libby // *Clin Chem.* – 2021. – № 67 (1). – P. 131-142. – doi:10.1093/clinchem/hvaa275.
167. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* – 2021. – № 592 (7855). – P. 524-533. – doi:10.1038/s41586-021-03392-8.
168. Lipid and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOFIN Project / N. Plana, C. Rodríguez-Borjabad, D. Ibarretxe [et al.] // *Clin Investig Arterioscler.* – 2018. – № 30 (4). – P. 170–178. – doi: 10.1016/j.arteri.2017.12.003.
169. Lipoprotein (a): Examination of Cardiovascular Risk in a Pediatric Referral Population / O. Qayum, N. Alshami, C. F. Ibezim [et al.] // *Pediatric Cardiology.* – 2018. – № 39 (8). – P. 1540-1546. – doi: 10.1007/s00246-018-1927-3.
170. Lipoprotein (a): Its relevance to the pediatric population / C. J. McNeal // *Journal of Clinical Lipidology.* – 2015. – № 9 (5). – P. S57-S66. – doi:10.1016/j.jacl.2015.07.00.
171. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications / R. C. Maranhão, P O. Vho. C. C. Strunz, F. Pileggi // *Arq Bras Cardiol.* – 2014. – № 103. – P. 76-84.
172. Lipoprotein particles in patients with pediatric Cushing disease and possible cardiovascular risks / A. Makri, A. Cheung, N. Sinaii [et al.] // *Pediatr Res.* – 2019. – № 86 (3). – P. 375-381.
173. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status / B. G. Nordestgaard, M. J. Chapman, K. Ray [et al.] // *European Heart Journal.* – 2010. – № 31 (23). – P. 2844-U2814.
174. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg, S. Mora,

- E. S. G. Stroes [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – № 43 (39). – P. 3925-3946. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
175. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment / S. Lampsas, M. Xenou, E. Oikonomou [et al.] // *Molecules.* – 2023. – № 28 (3). – P. 969.
176. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases / M. Malaguarnera, M. Vacante, C. Russo [et al.] // *BioMed Research International.* – 2013. – № 2013. – Art. 650989.
177. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood / O. Raitakari, N. Kartiosuo, K. Pahkala [et al.] // *Circulation.* – 2023. – № 147 (1). – P. 23-31.
178. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study / L. M. de Boer, B. A. Hutten, A. H. Zwinderman, A. Wiegman // *Eur Heart J.* – 2023. – № 44 (16). – P. 1421-1428.
179. Louter L. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences / L. Louter, J. Defesche, J. Roeters van Lennep // *Atherosclerosis Supplements.* – 2017. – № 30. – P. 77-85.
180. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Graham [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – № 38. – P. 2459-2472.
181. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / J. Borén, M. J. Chapman, R. M. Krauss [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – № 41. – P. 2313-2330.
182. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia / M. Pirro, G. Schillaci, G. Savarese [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2004. – № 34. – P. 335-341.

183. Macheboeuf M. A. Recherches sur les phosphoaminolipides et les sterides du serum et du plasma sanguins / M. A. Macheboeuf // Bull. Soc. Chim. Biol. – 1929. – № 11. – P. 268-293.
184. Majithia A. R. Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition) / A. R. Majithia, D. Altshuler, J. N. Hirschhorn. – Philadelphia: Elsevier, 2016. – 1916 p.
185. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young / E. S. Roach, M. R. Golomb, R. Adams [et al.] // Stroke. – 2008. – № 39 (9). – P. 2644-2691.
186. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: A literature review / I. Narverud, K. Retterstøl, P. O. Iversen [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – № 235 (2). – P. 299-309.
187. Markers of subclinical vascular damages associate with indices of adiposity and blood pressure in obese children / S. Bonafini, A. Giontella, A. Tagetti [et al.] // Hypertension Research. – 2019. – № 42 (3). – P. 400-410. – doi:10.1038/s41440-018-0173-7.
188. Mayet J. Changes in left ventricular function in cardiac hypertrophy / J. Mayet R. A. Foale // In Left ventricular hypertrophy / D. J. Sheridan (ed). – London, UK: Churchill Ltd, 1998. – P. 93-99.
189. McCrindle B. W. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial / B. W. McCrindle, L. Ose, A. D. Marais // J Pediatr. – 2013. – № 142. – P. 74-80.
190. Metabolic syndrome, clustering of cardiovascular risk factors and high carotid intima-media thickness in children and adolescents / M. Zhao, C. A. Caserta, C. C. M. Medeiros [et al.] // J Hypertens. – 2020. – № 38 (4). – P. 618-624.
191. Milutinović A. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review / A. Milutinović, D. Šuput, R.

- Zorc-Pleskovič // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2020. – № 20 (1). – P. 21-30. – doi:10.17305/bjbms.2019.4320.
192. Modifiable clinical correlates of vascular health in children and adolescents with dyslipidemia / D. A. White, G. M. Anand, O. Qayum [et al.] // *Pediatric Cardiology.* 2019. – № 40 (4). – P. 805-812. – doi:10.1007/s00246-019-02071-w.
193. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A. R. Cyr, L. V. Huckaby, S. S. Shiva, B. S. Zuckerbraun // *Crit Care Clin.* – 2020. – № 36 (2). – P. 307-321.
194. Non-HDL cholesterol levels in childhood and carotid intima-media thickness in adulthood / M. Juonala, F. Wu, A. Sinaiko [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – № 145 (4). – P. e20192114. – doi:10.1542/peds.2019-2114.
195. Noninvasive assessment of endothelial function and vascular parameters in patients with familial and nonfamilial hypercholesterolemia / P. Lewandowski, M. Romanowska-Kocejko, A. Węgrzyn [et al.] // *Pol Arch Med Wewn.* – 2014. – № 124 (10). – P. 516-524.
196. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – № 340. – P. 1111e5.
197. Non-invasive detection of vulnerable coronary plaque / Sharif F., Lohan D. G., Wijns W. [et al.] // *World Journal Cardiology.* – 2011. – № 3(7). – P. 219-229.
198. Öhman M. The apoB/apoA1 ratio predicts future cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / M. Öhman, M. L. Öhman, S. Wällberg-Jonsson // *Scand J Rheumatol.* – 2014. – № 43 (4). – P. 259-264.
199. Overweight and obesity in children with congenital heart disease: combination of risks for the future? / S. M. Barbiero, C. D'Azevedo Sica, D. S. Schuh [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2014. – № 14. – P. 271. – doi: 10.1186/1471-2431-14-271.
200. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M. A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2018. – № 100. – P. 1-19.

201. Oxidized HDL and LDL in adolescents with type 2 diabetes compared to normal weight and obese peers / M. T. Marin, P. S. Dasari, J. B. Tryggstad [et al.] // *J Diabetes Complications*. – 2015. – № 29 (5). – P. 679-685. – doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.03.015.
202. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans / F. M. van der Valk, S. Bekkering, J. Kroon [et al.] // *Circulation*. – 2016. – № 134. – P. 611-624.
203. Pedersen K. O. On a low-density lipoprotein appearing in normal human plasma / K. O. Pedersen // *J. Phys. Colloid Chem.* – 1947. – № 51 (1). – P. 156-163. – doi: 10.1021/j150451a011.
204. Pediatric cholesterol screening practices in 9- to 11-year-olds in a large midwestern primary care setting / C. Allen-Tice, J. Steinberger, K. Murdy, H. Zierhut // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2020. – № 14 (2). – P. 224-230. – doi:10.1016/j.jacl.2020.01.013.
205. Pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia patients have locally increased aortic pulse wave velocity and wall thickness at the aortic root / A. Tran, B. Burkhardt, A. Tandon [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2019. – № 35. – P. 1903-1911.
206. Petrák O. Vascular age / O. Petrák, R. Češka // *Vnitr Lek.* – 2020. – № 65 (12). – P. 770-774.
207. Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study / J. Gerss, J. Roth, D. Holzinger, [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – № 71 (12). – P. 1991-1997. – doi: 10.1136/annrheumdis2012-201329.
208. Precocious preclinical cardiovascular sonographic markers in metabolically healthy and unhealthy childhood obesity / D. Corica, L. Oreto, G. Pepe [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – № 11. – P. 56. – doi: 10.3389/fendo.2020.00056.

209. Prevalence of dyslipidemia in adolescents: comparison between definitions / C. M. Tomeleri, E. R. Ronque, D. R. Silva [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 2015. – № 34. – P. 103-109.
210. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors / I. Pećin, M. L. Hartgers, G. K. Hovingh [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2017. – № 24 (13). – P. 1383-1401. – doi: 10.1177/2047487317717346.
211. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children / S. Riggio, G. Mandraffino, M. A. Sardo [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2010. – № 40. – P. 250.
212. Pulse wave velocity in South African women and children: comparison between the Mobil-O-Graph and SphygmoCor XCEL devices / Kolkenbeck-Ruh A., Soepnel L. M., Kim A. W. [et al.] // *Journal of hypertension.* – 2022. – 40(1). – P. 65-75.
213. Pulse wave velocity assessment for cardiovascular risk prognostication in ESKD: weighing recent evidence / P. I. Georgianos, V. Vaios, T. Eleftheriadis [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2021. – № 19 (1). – P. 4-11.
214. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years / E. V. Hidvégi, M. Illyés, B. Benczúr [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – № 30. – P. 2314-2321.
215. Relation of coronary artery calcium to flow-mediated dilation and c-reactive protein levels in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia / Z.-X. Ye, H.-M. Cheng, K.-R. Chiou [et al.] // *The American Journal of Cardiology.* – 2007. – № 100 (7). P. 1119-1123. – doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.034.
216. Relation of biochemical parameters with flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome / Sipahioglu N. T., Ilerigelen B., Gungor Z. B. [et al.] // *Chinese Medical Journal.* – 2017. – №130. – P.1564-1569.

217. Relation of C-reactive protein and carotid intima media thickness in Taiwanese with familial hypercholesterolemia / Z. X. Ye, H. M. Cheng, K. R. Chiou, M. J. Charng // *Am J Cardiol.* – 2008. – № 102. – P. 184-187.
218. Relationship of circulating biomarkers of inflammation and hemostasis with preclinical atherosclerotic burden in nonsmoking hypercholesterolemic men / G. Chironi, C. Dosquet, M. Del-Pino [et al.] // *Am J Hypertens* – 2006. – № 19. – P. 1025-1031.
219. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke / S. M. Sultan, N. Schupf, M. M. Dowling [et al.] // *Int J Stroke.* – 2014. – № 9. – P. 79-87.
220. Roles of cells from the arterial vessel wall in atherosclerosis / D. Wang, Z. Wang, L. Zhang Y. Wang // *Mediators Inflamm.* – 2017. – № 2017. – P. 8135934.
221. Safeheart risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia / A. Gallo, S. Charriere, A. Vimont [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2020. – № 306. – P. 41-49.
222. Salonen J. T. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease / J. T. Salonen, R. Salonen // *Arterioscler Thromb.* – 1991. – № 11. – P. 1245-1249.
223. Serum C-reactive protein level as a biomarker for differentiation of ischemic from hemorrhagic stroke / S. A. Roudbary, F. Saadat, K. Forghanparast, R. Sohrabnejad // *Acta Med Iran.* – 2011. – № 49. – P. 149-152.
224. Shao D. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension / D. Shao, J. E. Park, S. J. Wort // *Pharmacol Res.* – 2011. – № 63. – P. 504-511.
225. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease / S. Li, N. Q. Wu, C. G. Zhu // *Atherosclerosis.* – 2017. – № 260. – P. 67-74.

226. Sniderman A. Update on apolipoprotein B / A. Sniderman, M. Langlois, C. Cobbaert // *Curr Opin Lipidol.* -2021. – № 32 (4). – P. 226-230.
227. Statin Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents / N. Joyce, J. P. Zachariah, C. B. Eaton [et al.] // *Acad Pediatr.* – 2017. – № 17 (5). – P. 515-522. – doi: 10.1016/j.acap.2017.02.006.
228. Statin-induced nitric oxide signaling: Mechanisms and therapeutic implications / A. M. Gorabi, N. Kiaie, S. Hajighasemi [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – № 8. – P. 2051.
229. Statins for children with familial hypercholesterolemia / A. Vuorio, J. Kuoppala, P. T. Kovanen [et al.] // *Cochrane Database of Syst Rev.* – 2019. – № 11. – P. CD006401. – doi: 10.1002/14651858.cd006401.pub5.
230. Stiffness and Coronary Ischemia: New Aspects and Paradigms / A. Vallée, A. Cinaud, A. Protogerou [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2020. – № 22 (1). – P. 5. – doi: 10.1007/s11906-019-1006-z.
231. Stoner L. Cardiometabolic health and carotid-femoral pulse wave velocity in children: a systematic review and meta-regression / L. Stoner, A. Kucharska-Newton, M. L. Meyer // *The Journal of Pediatrics.* – 2020. – № 218. – P. 98-105. – doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.065.
232. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis / E. Z. Giannopoulou, I. Doundoulakis, C. Antza [et al.] // *Pediatric Diabetes.* – 2019. – № 20 (6). – P. 668-677. – doi: 10.1111/pedi.12874.
233. Targeted profiling of atherogenic phospholipids in human plasma and lipoproteins of hyperlipidemic patients using MALDI-QIT-TOFMS/MS / G. Stubiger, E. Aldover-Macasaet, W. Bicker [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – № 224. – P. 177e86.
234. Tellides G. Inflammatory and immune responses in the arterial media / G. Tellides, J. S. Pober // *Circ Res.* – 2015. – № 116 (2). – P. 312–322.

235. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 114. – P. 2850-2870.
236. The effect of known cardiovascular risk factors on carotid-femoral pulse wave velocity in school-aged children: a population based twin study / K. McCloskey, C. Sun, A. Pezic [et al.] // *J Dev Orig Health Dis*. – 2014. – № 5. – P. 307-313.
237. The heart as an extravascular target of endothelin-1 in particulate matter-induced cardiac dysfunction / E. A. Chan, B. Buckley, A. K. Farraj, L. C. Thompson // *Pharmacol Ther*. – 2016. – № 165. – P. 63-78.
238. The lipid profile in obese asthmatic children compared to non-obese asthmatic children / L. J. Fang, C. S. Huang, Y. C. Liu [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2016. – № 44 (4). – P. 346-350. – doi: 10.1016/j.aller.2015.12.004.
239. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF / A. I. Ershova, A. N. Meshkov, S. S. Bazhan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – № 12 (7). – P. e0181148. – doi: 10.1371/journal.pone.0181148.
240. The Relationship between the Waist Circumference and Increased Carotid Intima Thickness in Obese Children / H. E. Sönmez, N. Canpolat, A. Ağbaş [et al.] // *Child Obes*. – 2019. – № 15 (7). – P. 468-475. – doi: 10.1089/chi.2019.0022.
241. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension / J. Jaroch, G. Łoboz, Z. Bociąga [et al.] // *Kardiol Pol*. – 2012. – № 3. – P. 223-231.
242. The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice / K. Musunuru, B. G. Kral, R. S. Blumenthal [et al.] // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. – 2008. – № 5. – P. 621-635.
243. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system / R. K. Mallat, C. M. John, D. J. Kendrick, A. P. Braun // *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 2017. – № 54 (7-8). – P. 458-470.

244. The WHO Child Growth Standards. Growth reference 5–19 years. BMI-for-age, 2007 // World Health Organization: website. – URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> (accessed 22.08.2021).
245. Thompson P. D. Statin-Associated Myopathy / P. D. Thompson // JAMA. – 2003. – № 289. – P. 1681.
246. Tokgozoglu L. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches / L. Tokgozoglu, M. Kayikcioglu // Curr Cardiol Rep. – 2021. – № 23 (10). – P. 151. – doi: 10.1007/s11886-021-01565-5.
247. Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs / C. Stefanutti, U. Julius, G. F. Watts [et al.] // J Clin Lipidol. – 2017. – № 11. – P. 858-871.
248. Tsimikas S. Elevated lipoprotein(a) and the risk of stroke in children, young adults, and the elderly / S. Tsimikas // Eur Heart J. – 2021. – № 42 (22). – P. 2197-2200.
249. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review / U. Groselj, J. Kovac, U. Sustar [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – № 277. – P. 383-391. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858.
250. Use of low-densitylipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia : a case-control study / P. J. Talmud, S. Shah, R. Whittall [et al.] // Lancet. – 2013. – № 381. – P. 13-19. – doi: 10.1016/S0140-6736(12) 62127-8.13.
251. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children / J. L. Shaw, A. Cohen, D. Konforte [et al.] // Clin Biochem. – 2014. – № 47 (3). – P. 166-172.
252. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda [et al.] // Hypertens Res. – 2002. – № 25 (3). – P. 359-364.

253. Vascular stiffness in familial hypercholesterolaemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden / H. M. Cheng, Z. X. Ye, K. R. Chiou [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – № 37 (3). – P. 197-206. – doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01772.x.
254. Wagner J. B. Children Are Not Small Adults: Specific Findings in Statin Exposure and Response in a Growing Population / J. B. Wagner // *Clin Pharmacol Therap.* – 2019. – № 106 (2). – P. 278-280.
255. Wang X. L. Early expression of the apolipoprotein (a) gene: relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein (a) levels / X. L. Wang, D. E. L. Wilcken, N. P. B. Dudman // *Pediatrics*. – 1992. – № 89 (3). – P. 401-406.
256. Wesselkin N. W. Über die Ablagerung von fettartigen Stoffen in den Organen / N. W. Wesselkin // *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. – 1913. – № 212 (2). – P. 225-235. – doi 10.1007/BF01972927.
257. Wolf D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley // *Circ Res*. – 2019. – № 124 (2). – P. 315-327.
258. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects / S. O. Beheshti, C. M. Madsen, A. Varbo, B. G. Nordestgaard // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – № 75 (20). – P. 2553-2566.
259. Zhang Y. Cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes mellitus / Y. Zhang, H. Zhang, P. Li // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2019. – № 32 (7). – P. 699-705. – doi: 10.1515/jpem-2018-0382.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Референсные показатели липидограммы для детей и подростков	21
Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования	54
Таблица 2 – Клинико-anamнестические и лабораторные показатели родителей контрольной и основной групп	67
Таблица 3 – Возрастно-половые и физические характеристики обследуемых детей	68
Таблица 4 – Возрастно-половые и физические характеристики обследуемых детей в зависимости от возрастной подгруппы.....	70
Рисунок 2 – Результаты генетического тестирования пациентов с семейной гиперхолестеринемией	72
Таблица 5 – Липидный профиль обследуемых детей, Me (Q ₁ -Q ₃)	73
Таблица 6 – Липидный профиль обследуемых детей в разрезе возрастных подгрупп	73
Таблица 7 – Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца по данным электрокардиографии	74
Таблица 8 – Показатели эхокардиографического исследования у обследованных детей, Me(Q ₁ -Q ₃)	75
Таблица 9 – Гемодинамические параметры сердца у обследованных детей, Me (Q ₁ -Q ₃)	75
Таблица 10 – Показатели массы миокарда левого желудочка и его индексированных показателей у обследованных детей, Me (Q ₁ -Q ₃)	76
Таблица 11 – Показатели суточного мониторирования артериального давления у обследованных детей, Me (Q ₁ -Q ₃)	77
Таблица 12 – Характеристика циркадной организации суточного профиля АД, %	78
Рисунок 3 – Концентрация аполипопротеина A1 у обследуемых детей	82

Таблица 13 – Концентрация аполипопротеина А1 у обследуемых детей в зависимости от возраста (мг/дл), Ме (Q ₁ -Q ₃)	82
Таблица 14 – Концентрация аполипопротеина В у обследуемых детей (мг/дл), Ме (Q ₁ -Q ₃)	83
Таблица 15 – Показатели соотношения АпоВ/АпоА1 у обследуемых детей, Ме (Q ₁ -Q ₃)	84
Рисунок 4 – Чувствительность и специфичность соотношения АпоВ/АпоА1 для диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте.....	85
Рисунок 5 – Концентрация Лп(а) у обследуемых детей.....	87
Таблица 16 – Концентрация липопротеина (а) у обследуемых детей в зависимости от возраста (мг/дл), Ме (Q ₁ -Q ₃)	88
Рисунок 6 – Частота выявления уровня Лп(а) > 30 мг/дл у детей с СГХС в зависимости от отягощенности по инфаркту миокарда до 40 лет среди родителей-пробандов	89
Таблица 17 – Концентрация ВЧСРБ у обследуемых детей (мг/л), Ме (Q ₁ -Q ₃)	91
Рисунок 7 – Концентрация ВЧСРБ у обследуемых детей в зависимости от возраста	91
Таблица 18 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с СГХС в зависимости от уровня ВЧСРБ	91
Таблица 19 – Корреляции между эндотелином-1, оксидом азота и показателями липидного профиля, ВЧСРБ, Ме (Q ₁ -Q ₃).....	94
Таблица 20 – Показатели уровня эндотелина-1 и оксида азота у детей исследуемых групп, Ме (Q ₁ -Q ₃)	95
Рисунок 8 – Концентрация эндотелина-1 в группах пациентов	96

Таблица 21 – Концентрация эндотелина-1 и оксида азота у детей исследуемых групп в зависимости от возраста, Ме (Q ₁ -Q ₃).....	96
Рисунок 9 – Уровень оксида азота у обследуемых детей	97
Таблица 22 – Показатели соотношения оксид азота/эндотелин-1 (ед.) у детей обследуемых групп	99
Таблица 23 – Корреляционные связи эндотелина-1, оксида азота.....	99
Рисунок 10 – Показатели потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у детей исследуемых групп	101
Таблица 24 – Результаты сравнительного анализа ПВЗД у обследуемых детей, % (Ме±SD)	99
Рисунок 11 – Корреляция между эндотелином-1 и потокзависимой вазодилатацией плечевой артерии	102
Рисунок 12 – Минимальная, средняя и максимальная скорость пульсовой волны в аорте (миним СПВ, средняя СПВ, максим СПВ) у детей основной и контрольной групп	104
Таблица 25 – Минимальная, средняя и максимальная скорость пульсовой волны в аорте у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста, м/с, Ме(Q ₁ -Q ₃)	105
Рисунок 13 – Средняя скорость пульсовой волны в аорте в основной и контрольной группе в зависимости от возраста.....	106
Таблица 26 – Референсные значения скорости пульсовой волны в аорте для мальчиков и девочек, м/с	106
Рисунок 14 – Минимальная, средняя и максимальная скорость нарастания давления (миним dp/dtmax, сред dp/dtmax, максим dp/dtmax) у детей основной и контрольной групп.....	108
Таблица 27 – Минимальная, средняя и максимальная скорость нарастания давления ((dp/dt) max) у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста, Ме(Q ₁ -Q ₃)	109

Таблица 28 – Минимальное, среднее и максимальное время распространения отраженной волны (RWTT) у детей основной и контрольной групп, Me(Q1-Q3).....	110
Таблица 29 – Минимальное, среднее и максимальное время распространения отраженной волны (RWTT) у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей, Me(Q1-Q3).....	110
Таблица 30 – Минимальный, средний и максимальный индекс аугментации у детей основной и контрольной групп, Me(Q1-Q3)	111
Таблица 31 – Минимальный, средний и максимальный индекс аугментации (миним AIx, среднего AIx, максим AIx) у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста, %, Me(Q1-Q3).....	111
Рисунок 15 – Амбулаторный индекс жесткости артерий (AASI) основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей	112
Таблица 32 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи средней скорости пульсовой волны в аорте с возрастом и лабораторными показателями	114
Рисунок 16 – Толщина комплекса интима медиа правой и левой общей сонной артерии у исследуемых групп детей	115
Таблица 33 – тКИМ правой и левой общей сонной артерии у детей исследуемых групп в зависимости от возраста, мм, Me(Q1-Q3)	115
Таблица 34 – Анализ тКИМ правой и левой ОСА для детей исследуемых групп, Me(Q1-Q3)	116
Таблица 35 – Анализ толщины комплекса интима-медиа в зависимости от возраста, мм (указаны оценка среднего и 95% ДИ)	117
Рисунок 17 – тКИМ общей сонной артерии у мальчиков и девочек исследуемых групп	117

Таблица 36 – Корреляционные связи толщины комплекса интима-медиа с возрастными, физическими и лабораторными показателями	118
Таблица 37 – Сравнительный анализ показателей липидного профиля, ВЧСРБ, средней скорости пульсовой волны в аорте у пациентов с СГХС, Ме (Q1-Q3)	120
Таблица 38 – Динамика средней СПВ у детей основной и контрольной групп, м/с, Ме(Q1-Q3)	123
Таблица 39 – Показатели динамических значений скорости пульсовой волны в группах пациентов в зависимости от возраста.....	124
Рисунок 18 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 5-7 лет.....	126
Рисунок 19 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 8-12 лет	127
Рисунок 20 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте у детей контрольной и основной групп в возрасте 13-17 лет.....	127
Рисунок 21 – Разница средней скорости пульсовой волны между пациентами СГХС и здоровыми детьми (Δ срСПВ, м/с) в разных возрастных подгруппах.....	128
Таблица 40 – Среднегодовой прирост средней СПВ у детей исследуемых групп (по результатам 3-х летнего проспективного исследования), м/с, 95%-й ДИ	130
Таблица 41 – Сравнительный анализ показателей средней СПВ в динамике в зависимости от пола, м/с, Ме(Q1-Q3).....	130
Таблица 42 – Динамика толщины комплекса интима-медиа у детей исследуемых групп, мм, М[95%ДИ].....	131
Рисунок 22 – Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и ее среднегодовой прирост у детей исследуемых групп.....	132
Рисунок 23 – Доля пациентов с СГХС (%), имеющая превышение референсных значений тКИМ ОСА выше 75 перцентиля при первом и четвертом визитах в зависимости от возраста.....	133

Таблица 43 – Динамика тКИМ в группах пациентов в зависимости от возраста, мм, М [95% ДИ]	134
Рисунок 24 – Динамика исследования толщины комплекса интима-медиа у детей возрастной подгруппы 5-7 лет	137
Рисунок 25 – Динамика исследования толщины комплекса интима-медиа у детей возрастной подгруппы 8-12 лет	138
Рисунок 26 – Динамика исследования толщины комплекса интима-медиа у детей возрастной подгруппы 13-17 лет	138
Таблица 44 – Сравнительный анализ тКИМ между мальчиками и девочками, мм, Ме(Q1-Q3).....	139
Таблица 45 – Оценки регрессионных коэффициентов.....	142
Рисунок 27 – Номограмма, построенная на основе прогностической модели ...	142
Рисунок 28 – Прогностические значения тКИМ в зависимости от количества полученных баллов у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 5-17 лет через 1, 2, 3 года	143
Таблица 46 – Дизайн исследования по оценке эффективности терапии статинами у детей с семейной гиперхолестеринемией	145
Таблица 47 – Исходные клинико-лабораторные показатели детей с семейной гиперхолестеринемией, вошедших в исследование, М [95%-й ДИ]	146
Рисунок 29 – Динамика уровня ХС ЛПНП у пациентов, получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин -).....	147
Рисунок 30 – Динамика уровня ХС ЛПВП у пациентов получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин -)	148
Рисунок 31 – Динамика толщины комплекса интима-медиа (мм) в группе пациентов с СГХС в возрасте 10-17 лет включительно, получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин -)	148

Рисунок 32 – Динамика средней скорости пульсовой волны в аорте (м/с) в группе пациентов с СГХС, получающих аторвастатин (СГХС статин +) и не получающих гиполипидемическую терапию (СГХС статин -).....	149
Таблица 48 – Программа наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией	152
Рисунок 33 – Патогенетическая цепь формирования сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте.....	184