

УДК. 616.153.922

## СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ. АНАЛИЗ СИТУАЦИИ НА ПРИМЕРЕ ДГКБ №11

Савельева Софья Евгеньевна<sup>1</sup>, Макарова Вероника Владимировна<sup>1</sup>, Шевелева Мария Игоревна<sup>2</sup>, Трунова Юлия Александровна<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «ДГКБ №11»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Дислипидемия – заболевание, характеризующееся нарушением обмена липопротеидов. Особой формой дислипидемии является семейная гиперхолестеринемия (СГХ). Распространенность гетерозиготной СГХ (ге СГХ) высокая – в общей популяции от 1:200 до 1:500 человек. **Цель исследования** – провести анализ распространенности гиперхолестеринемии у детей г. Екатеринбурга за 2022 – 2023 года на примере ДГКБ № 11, выявить пациентов, подходящих геСГХ и обосновать необходимость проведения биохимического исследования липидного спектра у детей. **Материал и методы.** Проведен анализ базы данных клинической лаборатории ГАУЗ СО ДГКБ №11 г. Екатеринбурга за 2022 - 2023 гг, включающий оценку показателей липидного спектра у детей, имеющих уровень ОХС выше 5,2 ммоль/л. **Результаты.** В 2022 году среди обследованных пациентов повышенный уровень ОХС (более 5,2 ммоль/л) зарегистрирован у 236, а в 2023 году у 564 детей. В соответствии с детскими диагностическими критериями, в выборке за 2022 г. было выявлено 92 ребенка с вероятной гетерозиготной СГХ, в 2023 г. 160 человек. **Выводы.** По результатам анализа липидного спектра в ДГКБ №11 г. Екатеринбурга за 2022-2023 год выявлено 252 ребенка с вероятной геСГХ, из них 13 пациентам диагноз подтвержден методом секвенирования генома. С учетом высокой распространенности геСГХ, необходимо рутинное внедрение в педиатрическую практику скрининговых программ диагностики, создание детских липидологических центров, посредством которых будет осуществляться мониторинг пациентов с нарушениями липидного обмена

**Ключевые слова:** гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, диагностика, дети.

## FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN: DIAGNOSTIC PROBLEMS. ANALYSIS OF THE SITUATION ON THE EXAMPLE OF HOSPITAL № 11

Saveleva Sofia Evgenyevna, Makarova Veronika Vladimirovna, Sheveleva Maria Igorevna, Trunova Yulia Alexandrovna

<sup>1</sup>Department of Polyclinic Pediatrics

Ural State Medical University

<sup>2</sup>Children's Hospital № 11

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Dyslipidemia is a disease characterized by impaired lipoprotein metabolism. A special form of dyslipidemia is family hypercholesterolemia (FHC). The prevalence of heterozygous FHC (he FHC) is high, ranging from 1:200 to 1:500 in the general population. **The aim of the study** is to analyze the prevalence of hypercholesterolemia in children of Yekaterinburg city for 2022-2023 on the example of Children's Hospital № 11, to identify patients suitable for heFHC and to substantiate the necessity of biochemical study of the lipid spectrum in children. **Material and methods.** We analyzed the database of the clinical laboratory of the Children's Hospital № 11 of Yekaterinburg for 2022 - 2022., including the assessment of lipid spectrum parameters in children with total cholesterol level above 5.2 mmol/l. **Results.** In 2022, among the examined patients, total cholesterol level elevated (more than 5.2 mmol/l) was registered in 236, and in 2023 in 564 children. According to pediatric diagnostic criteria, 92 children with probable heterozygous SHC were identified in the sample for 2022 and in 2023. **Conclusion.** According to the results of lipid spectrum analysis in Children's Hospital № 11 in Yekaterinburg for 2022-2023, 252 children with probable heFHC were identified. In 2022-2023, 252 children with probable heFHC were identified in Yekaterinburg, of whom 13 patients had their diagnosis confirmed by genome sequencing. Taking into account the high prevalence of heFHC, it is necessary to routinely introduce screening diagnostic programs into pediatric practice, to create pediatric lipidology centers, through which patients with lipid metabolism disorders will be monitored.

**Keywords:** heterozygous family hypercholesterolemia, diagnosis, children.

### ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), в структуре общей смертности большинства стран мира занимают лидирующие позиции на протяжении многих лет. По данным Росстата за 2022 год в Российской Федерации (РФ) от болезней системы

кровообращения умерло 831,6 тысяч человек, что составляет 566,8 на 100000 населения и является самым высоким показателем среди причин смертности [1].

Одним из главных предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является атеросклероз. Долгое время считалось, что атеросклероз – хроническое заболевание, присущее людям пожилого возраста. Однако рост числа сердечно-сосудистых катастроф среди молодого населения свидетельствует о том, что атеросклеротический процесс начинается в детском и подростковом возрасте, и развивается на протяжении жизни под влиянием как генетических, так и модифицируемых факторов риска.

Дислипидемия – это нарушение обмена липопротеидов, проявляющееся высоким уровнем общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), вызванное генетическими или модифицируемыми факторами [2, 3].

Клиническая картина дислипидемии связана с увеличением продолжительности циркуляции ЛПНП в кровотоке, их окислением, превращением в модифицированные ЛПНП. После захвата макрофагами и ряда изменений они проникают в субэндотелиальное пространство артериальной стенки, где происходит инициация формирования атеросклеротической бляшки. Кожные проявления характеризуются появлением ксантом – отложений на коже эфиров ХС ЛПНП желто-коричневого, оранжевого или розового цвета, имеющих различную форму [4].

Особой формой дислипидемии является семейная гиперхолестеринемия (СГХ), обусловленная генетически детерминированными нарушениями липидного обмена, наследуемыми преимущественно по аутосомно-доминантному типу. Распространенность гетерозиготной СГХ (геСГХ) в общей популяции очень высока и колеблется от 1:200 до 1:500 человек. Вместе с тем число диагностированных случаев крайне мало в большинстве стран мира – менее 1%. Гетерозиготная СГХ долгое время клинически может протекать бессимптомно, хотя выраженные изменения в лабораторных исследованиях регистрируются уже в детском возрасте [4, 5]. Гомозиготная форма является редким, орфанным заболеванием, ее встречаемость в популяции составляет около 1:160000–300000 человек, однако проявляется оно более тяжелыми и ранними последствиями [6].

С целью диагностики нарушений липидного обмена во многих странах существуют системы скрининга на СГХ, начиная с детского возраста.

Опportunистический скрининг представляет собой несистематизированное, спорадическое определение уровня холестерина у пациентов, обратившихся за медицинской помощью по любым причинам, и считается наименее эффективным.

Таргетный скрининг основан на поиске лиц, страдающих СГХ, среди групп пациентов с ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов, например, в кардиологических или неврологических стационарах. В педиатрической практике применима разновидность таргетного скрининга, который предполагает обследование детей с семейным анамнезом,отягощенным по ранним ССЗ и (или) высокой общей концентрацией факторов риска ССЗ.

Каскадный скрининг - выявление новых пациентов с СГХ среди родственников индексного пациента – больного с установленным диагнозом. На сегодняшний день каскадный скрининг считается наиболее эффективным и экономически выгодным способом выявления новых пациентов с СГХ среди родственников индексного пациента – больного с установленным диагнозом, и успешно применяется в США, Великобритании, Испании, Дании, Норвегии и Новой Зеландии.

Универсальный скрининг представляет собой массовое обследование определенных возрастных групп, направленное на выявление лиц с СГХ, является высокоэффективным способом ранней диагностики, особенно в сочетании с проведением обратного каскадного скрининга родителей и других родственников индексного пациента, однако он наиболее экономически затратен и внедрен единично (Словения, США).

За последние годы на территории Российской Федерации отмечается улучшение ситуации по диагностике СГХ среди взрослого населения, что связано с работой

Национального общества по изучению атеросклероза и ведению регистра пациентов с СГХ [6], созданием в регионах липидологических центров, однако проведение скрининга осуществляется до сих пор не во всех регионах. Для детей государственная система скрининга нарушений липидного обмена на данный момент отсутствует, также нет программы по наблюдению детей с СГХ.

**Цель исследования** – провести анализ распространенности гиперхолестеринемии у детей г. Екатеринбурга за 2022 – 2023 года на примере ДГКБ № 11, выявить пациентов, подходящих по критериям гетерозиготной СГХ (геСГХ) и обосновать необходимость проведения биохимического исследования липидного спектра у детей.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен анализ базы данных клинической лаборатории ГАУЗ СО ДГКБ №11 г. Екатеринбурга за 2022 - 2023 года, включающий оценку показателей липидного спектра у детей, имеющих уровень ОХС выше 5,2 ммоль/л. Для выявления группы пациентов с вероятной геСГХ были использованы лабораторные критерии в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по нарушениям липидного обмена от 2023 года, принятыми для детей [7]: ОХС >6,7 ммоль/л или ЛПНП >3,5 ммоль/л. Создана и применена электронная анкета-опросник по средовым факторам риска (питание, образ жизни), а также наследственному анамнезу пациентов для анализа отягощенности генеалогического древа и варианта наследования гиперхолестеринемии. Для обобщения информации по пациентам с вероятной и подтвержденной СГХ также использовался регистр детей с гиперхолестеринемией, находящихся под наблюдением в Городском детском кардиологическом центре (ГДКЦ) на базе ДГКБ №11, созданный в «пилотном» режиме на платформе Notion. В регистре отражены основные сведения пациентов (возраст, даты взятия на учет, лабораторные показатели крови, липидограммы).

Оценка результатов проводилась при помощи статистической программы Microsoft Excel 2022.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В 2022 году среди пациентов, сдавших кровь на биохимический анализ в лабораторию ДГКБ №11, повышенный уровень ОХС (более 5,2 ммоль/л), выявлен у 236 детей.

Средний возраст отобранных детей – 10 лет 9 месяцев (мес.)  $\pm$  4,8 (min = 4 мес., max = 18 лет). Среднее значение ОХС составило 6,1 ммоль/л  $\pm$  0,7, при этом максимальный показатель достигал уровня 9,1 ммоль/л. Из 236 детей с повышенным уровнем ОХС только у 84 было проведено исследование уровня липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), среднее значение которого составило 4,51 ммоль/л  $\pm$  1,08, а максимально показатель достигал 7,94 ммоль/л.

В 2023 году в клинической лаборатории ДГКБ №11 было выполнено 7277 исследований ОХС, из них результаты 994 (13,6%) превышали уровень 5,2 ммоль/л. Также было выполнено 1494 исследования уровня ЛПНП, из них результаты 658 (44%) имели уровень ЛПНП выше 3,5 ммоль/л. При анализе полученных данных у каждого пациента из имеющихся результатов исследования был выбран один с максимальными показателями. Количество выявленных детей с повышенным уровнем ОХС в 2023 году составило 564 человека. Средний возраст этих пациентов – 10 лет 3 мес.  $\pm$  4,3 (min = 3 мес., max = 17 лет 7 мес.), существенно не отличался от выборки за 2022 год. Среднее значение уровня ОХС у детей, обследованных в 2023 году составило 5,72 ммоль/л  $\pm$  0,73, а максимальное значение – 11,5 ммоль/л. Из 564 детей только у 151 пациента произведена оценка уровня ХС-ЛПНП, среднее значение которого составили 4,72 ммоль/л  $\pm$  0,98, при максимальном значении – 9,19 ммоль/л.

Принимая во внимание детские диагностические критерии геСГХ [7], в выборке за 2022 год было выявлено 92 ребенка с вероятной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, за 2023 год критериям соответствовало 160 человек. Объединенные данные по годам представлены в таблице 1.

Результаты анализа биохимических показателей липидного спектра клинической лаборатории ДГКБ №11 за 2022-2023 годы

Показатели	2022 год	2023 год
Количество детей с ОХС более 5,1 ммоль/л	236	564
Средний возраст	10 лет 9 мес. ± 4,8	10 лет 3 мес. ± 4,3
Средние значения ОХС	6,1 ммоль/л ± 0,7	5,72 ммоль/л ± 0,73
Максимальное значение ОХС	9,1 ммоль/л	11,5 ммоль/л
Средние значения ХС-ЛПНП	4,51 ммоль/л ± 1,08	4,72 ммоль/л ± 0,98
Максимальное значение ЛПНП	7,94 ммоль/л	9,19 ммоль/л
Количество детей с вероятной геСГХ	92	160

При сравнении средних уровней ОХС большее значение показателя наблюдалось в 2022 году, однако более высокий средний и максимальный уровень ЛПНП регистрировался в 2023 году.

Сравнительный анализ средних и максимальных уровней ОХС и ЛПНП также представлен графически на рисунке 1.

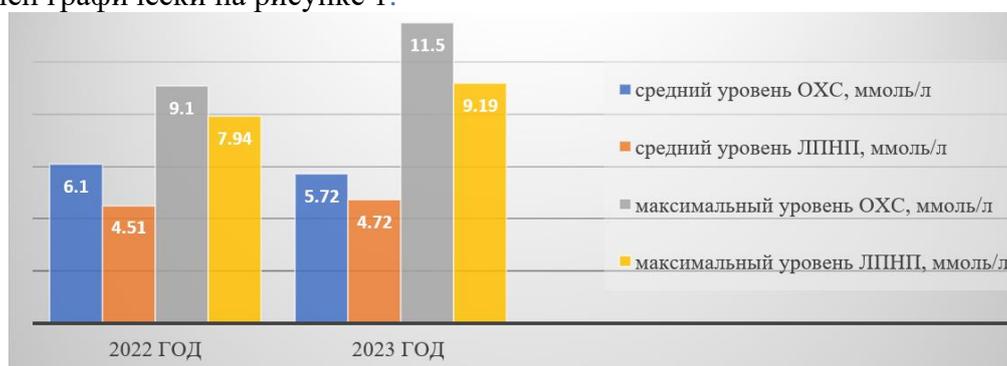


Рис.1 Сравнительный анализ средних и максимальных уровней ОХС и ЛПНП

При анализе данных регистра пациентов с СГХ выяснилось, что из 92 детей с подозрением на геСХГС, выявленных нами за 2022 год по данным лабораторных исследований, 13 наблюдаются на базе ГАУЗ СО ДГКБ №11 и имеют генетически подтвержденную форму. Средние значения уровня ОХС у этих пациентов составили 7,5 ммоль/л, а ЛПНП – 5,3 ммоль/л.

Информация по оставшимся пациентам с нарушениями липидного обмена, выявленными за 2022-2023 года, находится в стадии обработки. На настоящем этапе приглашены на осмотр и опрошены 12 пациентов, имевших высокие показатели ОХС и ЛПНП в 2022 году. С детьми и родителями на приеме проводится беседа, разработан и выдается буклет с информацией по заболеванию (рисунок 2), отдельно даются рекомендации по модификации образа жизни и диеты. Кроме того, для уточнения диагноза пациентам планируется проведение комплекса лабораторных и инструментальных исследований на базе дневного кардиологического стационара ДГКБ №11.

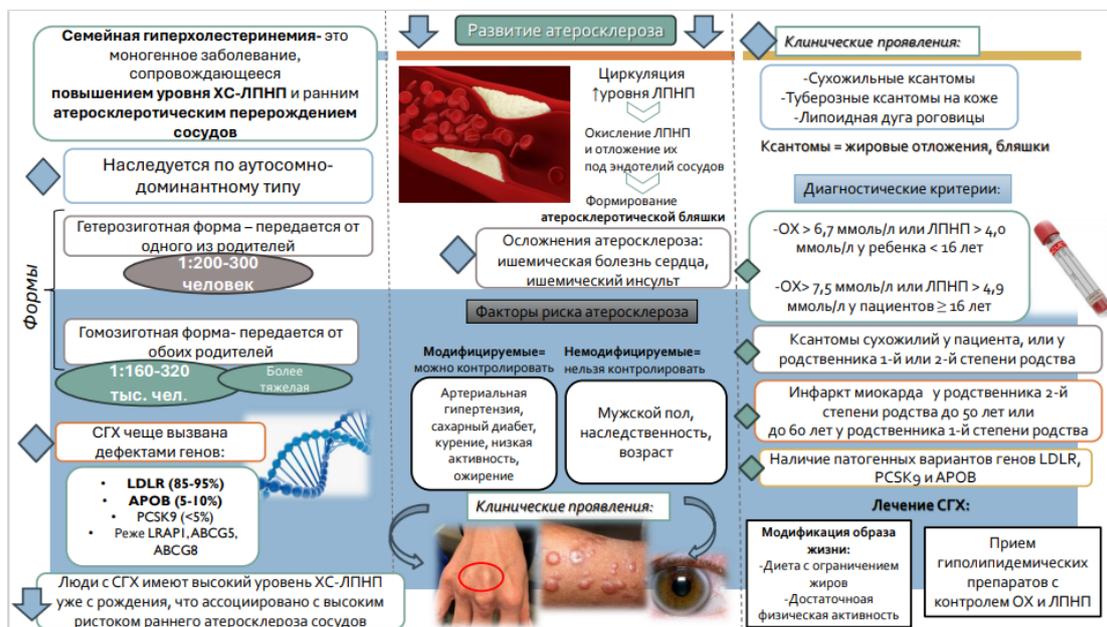


Рис. 2 Буклет для пациентов с нарушением липидного обмена

## ОБСУЖДЕНИЕ

Значительная распространенность гетерозиготной СГХ доказывает необходимость ранней диагностики нарушений липидного обмена для снижения рисков развития сердечно-сосудистых и других заболеваний, ассоциированных с дислипидемиями, не только у взрослых, но и в детской популяции. Учитывая количество детского населения г.Екатеринбурга по данным за 2022 год (382786 человек) и принимая во внимание эпидемиологию заболевания (1:200 - 1:500), число детей с диагнозом геСГХ в городе должно составлять порядка 766-1532 человек. При этом массовые скрининги для выявления изменений в липидном обмене педиатрической когорты на сегодняшний день не проводятся.

С начала 2022 года запущен «пилотный» проект - Российский универсальный скрининг общего холестерина у детей европейской части России (РУСИЧ), в котором участвуют 5 центров. Целью исследования является проведение универсального скрининга на ОХС в сплошной выборке детей в возрасте 10 лет в различных регионах РФ. Результаты исследования могут быть положены в основу обоснования внедрения системы скринингов среди детской популяции на всей территории РФ и организации детских липидологических центров, а также разработки алгоритма обследования пациентов с выявленной гиперхолестеринемией для диагностики причины ее развития.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам анализа данных клинической лаборатории ГАУЗ СО ДГКБ №11 г. Екатеринбурга за 2022-2023 год выявлено 252 ребенка с вероятной геСГХ, из них 13 пациентам диагноз подтвержден методом секвенирования генома, что обосновывает необходимость своевременной диагностики и проведения лечебно-профилактических мер в данной когорте пациентов.

2. С учетом высокой распространенности геСГХ, необходимо рутинное внедрение в педиатрическую практику скрининговых программ, создание детских липидологических центров в регионах, в том числе в г. Екатеринбурге, посредством которых будет осуществляться мониторинг пациентов с нарушениями липидного обмена.

3. Раннее выявление пациентов с СГХ, назначение гиполипидемической терапии до развития атеросклеротического поражения сосудов обеспечивает профилактику сердечно-сосудистых катастроф, для реализации этого важно повышать уровень информированности врачей-педиатров о данной патологии, способах ее диагностики и лечения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. – М., 2023. – 181 с.
2. Kopin L., Dyslipidemia / L. Kopin, C. J. Lowenstein// Annals of internal medicine. – 2017. – Т. 167. – №. 11. – С. ITC81-ITC96.

3. de Ferranti S. D., Dyslipidemia in children and adolescents: Management / S. D. de Ferranti, J. W. Newburger //UpToDate, Waltham, MA, USA. – 2020.
4. Поленова Н. В., Профилактика преждевременного атеросклероза. Общая характеристика дислипидемии у детей/ Н. В. Поленова, П. В. Шумилов. – Москва, 2021. – С. 84 – 108. -
5. Леонтьева И. В., Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей/ И. В. Леонтьева //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – №. 4. – С. 27-40.
6. Семейная гиперхолестеринемия / М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Т. Е. Колмакова [и др.] //– Москва: ООО «Патисс», 2021 – 84 с.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена». – 2023. – 103 с. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752> (дата обращения: 01.03.2024). –

### **Сведения об авторах.**

С. Е. Савельева\* – студент педиатрического факультета

В.В. Макарова – ординатор

М.И. Шевелева – врач

Ю.А. Трунова – кандидат медицинских наук, доцент

### **Information about the authors**

S.E. Saveleva\* - student of paediatric faculty

V.V. Makarova - Postgraduate student

M.I. Sheveleva - Doctor

Yu.A. Trunova - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

\***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

sofasaveleva@yandex.ru

УДК: 616.5-003.871-056.7

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА**

Савичев Георгий Андреевич<sup>1</sup>, Баскакова Евгения Юрьевна<sup>1</sup>, Шумская Екатерина Юрьевна<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской и поликлинической педиатрии

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава

России

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»

Ниžний Новгород, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Ихтиоз – группа заболеваний кожи с выраженной фенотипической разнородностью, обусловленной рядом мутаций, определяющих не только развитие заболевания, но и возможные осложнения. **Цель исследования** – демонстрация особенностей течения и тактики ведения пациента с врожденным ихтиозом.

**Материал и методы.** Анализ медицинской документации ребенка с врожденным ихтиозом. **Результаты.** Представлено клиническое наблюдение ребенка с врожденным ихтиозом. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика со стороны кожного процесса. Несмотря на успех проводимой терапии, развилась декомпенсация состояния ребенка на фоне осложнения в виде молниеносного сепсиса, что привело к летальному исходу. Такое течение заболевания предположительно обусловлено наличием у ребенка иммунодефицитного состояния. **Выводы.** Доступные на сегодняшний день методы лечения позволяют эффективно бороться с проявлениями гиперкератоза, в то время как основная сложность в ведении таких пациентов – возможные осложнения, в том числе системные бактериальные инфекции.

**Ключевые слова:** врожденный ихтиоз, коллоидный плод, нарушения кератинизации, гипоплазия тимуса, новорожденные.

## **CLINICAL CASE OF CONGENITAL ICTHYOSIS**

Savichev Georgy Andreevich<sup>1</sup>, Baskakova Evgeniya Yurievna<sup>1</sup>, Shumskaya Ekaterina Yurievna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics

Privolzhsk Research Medical University

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital

Nizhny Novgorod, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Ichthyosis is a group of skin diseases with pronounced phenotypic heterogeneity, caused by a number of mutations that determine the development of the disease and possible complications. **The aim of the study** – the demonstration of the features of the course and tactics of managing a patient with congenital ichthyosis. **Material and methods.** Observation and analysis of medical documentation of a child with congenital ichthyosis. **Results.** A clinical observation of a child with congenital ichthyosis is presented. Against the background of the treatment, positive dynamics in the skin process were noted. Despite the success of the therapy, decompensation of the child's condition developed due