Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: д.м.н, проф. Емельянчик Е.Ю.

Реферат

На тему: «Дислипидемии у детей и подростков»

Выполнила: врач-ординатор Макарова И.А.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3](#_Toc125589279)

[Введение 4](#_Toc125589280)

[Определение и понятие 5](#_Toc125589281)

[Нормативные значения и определение детской дислипидемии 6](#_Toc125589282)

[Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия 8](#_Toc125589283)

[Лечение СГГХС 11](#_Toc125589284)

[Атерогенаая дислипидемия 17](#_Toc125589285)

[Смешанная дислипидемия 17](#_Toc125589286)

[Редкие дислипидемии 18](#_Toc125589287)

[1. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия 18](#_Toc125589288)

[2. Тяжелая гипертриглицеридемия 18](#_Toc125589289)

[3. Гипобеталипопротеинемия и абеталипопротеинемия 19](#_Toc125589290)

[Липопротеин (а) 20](#_Toc125589291)

[Выводы 21](#_Toc125589292)

[Литература 22](#_Toc125589293)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия

апо — аполипопротеин

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГХС — гиперхолестеринемия

ГЛП – гиперлипопротеидемия

ГоСГ – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

ДЛП – дислипидемия

ИМ — инфаркт миокарда

КТ — компьютерная томография

КФК — креатинфосфокиназа

ЛВП — липопротеины высокой плотности

ЛНП — липопротеины низкой плотности

ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛП(а) — липопротеин(а)

ЛПП — липопротеины промежуточной плотности

МС — метаболический синдром

ОХ — общий холестерин

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

НЖК — насыщенные жирные кислоты

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

СГГХС — семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

ТГ — триглицериды

ХБП — хроническая болезнь почек

ХС — холестерин

ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

## Введение

Дислипидемии — это нарушения метаболизма липопротеинов, которые приводят как минимум к одному из следующих нарушений:

* Высокий общий холестерин
* Высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C)
* Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности
* Высокий уровень триглицеридов

У взрослых дислипидемия является установленным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (АССЗ) и его отдаленные последствия являются ведущей причиной смерти во всем мире. Патологический процесс атеросклероза начинается в молодом возрасте и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Факторы риска для АССЗ, которые обнаруживаются у детей, включают образ жизни, заболевания, которые повышают риск (такие как ожирение или диабет), а также генетические состояния, которые повышают уровень липидов, такие как семейная гиперхолестеринемия (СГХС).

В то время как атерогенная дислипидемия является наиболее распространенной дислипидемией, наблюдаемой у детей, и ее можно заподозрить на основании наличия факторов риска, семейная же гиперхолестеринемия может быть обнаружена у детей без факторов риска. Лечение детской дислипидемии начинается с изменения образа жизни, но первичные генетические дислипидемии могут потребовать лекарственного лечения. Поскольку нарушения липидного обмена у детей часто имеют генетический или семейный характер, важно, чтобы все врачи знали, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний может возникать и в детском возрасте.

## Определение и понятие

Понятие дислипидемии (ДЛП) включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Это состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы и могут быть как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными). ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные ДЛП, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. Основными причинами вторичных ДЛП являются СД, гипотиреоз, хроническая болезнь почек (ХБП). В настоящее время ВОЗ принята классификация гиперлипопротеидемий (ГЛП), предложенная D. Fredrickson (1965), согласно которой выделяют несколько ее фенотипов. Классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип ГЛП вне зависимости от того, является ли она приобретенной или наследственной. Таблица также позволяет определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа ГЛП: так, IIа, IIb и III типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы – «относительно» атерогенными. Применяя классификацию ГЛП с целью выработки терапевтической стратегии, необходимо учитывать значения других липидных параметров, не включенных в классификацию ВОЗ, в первую очередь уровни ХС ЛВП и липопротеида (а).

Таблица №1. Классификация ГЛП, принятая ВОЗ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фенотип | Синоним | Повышение уровня липопротеидов плазмы | Повышение  уровня  липидов  плазмы | Атерогенность | Частота (%)  в структуре  ДЛП |
| I | Гиперхиломикронемия | ХМ | ТГ и ХС | + | < 1 |
| IIa | Гиперхолестеринемия | ЛНП | ХС | +++ | 10 |
| IIb | Комбинированная  гиперлипидемия | ЛНП, ЛОНП | ХС и ТГ | +++ | 40 |
| III | Дисбеталипопротеидемия | ЛПП | ТГ и ХС | +++ | < 1 |
| IV | Гипертриглицеридемия | ЛОНП | ТГ | + | 45 |
| V | Смешанная  гиперлипидемия | ХМ, ЛОНП | ТГ и ХС | + | 5 |

Нормативные значения и определение детской дислипидемии.

Нормальные значения липидов и липопротеинов у детей различаются в зависимости от возраста и пола. Нормативные значения получены из популяционных данных исследования клинической распространенности определения уровня липидов, в ходе которого были получены профили липопротеинов натощак у 15 626 детей (в возрасте от 0 до 19 лет) в период с 1972 по 1976 год, а также из данных Национального здравоохранения и питания США. Examination Surveys (NHANES), в ходе которых замеряли уровни липидов у 7000 детей с 1988 по 1994 год.

Уровни липидов в норме изменяются при росте и созревании организма ребенка. Показатели липопротеинов пуповинной крови при рождении имеют минимальное значение и медленно повышаются в первые два года жизни. У детей, находящихся на грудном вскармливании, наблюдается более высокий уровень холестерина, связанный с более высоким содержанием насыщенных жиров в грудном молоке. Уровень липидов относительно стабилен с двухлетнего до подросткового возраста. В период полового созревания уровни общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снижаются, а затем повышаются в позднем подростковом возрасте.

Разграничения значений липидов у детей делятся на «приемлемые», «пограничные» и «ненормальные», как показано в таблице №2.

Эти определения соответствуют рекомендациям Национального института сердца, легких и крови, Американской академии педиатрии и Американской кардиологической ассоциации/Американского колледжа кардиологов. Однако следует отметить, что эти пороговые значения не были подтверждены в качестве точных предикторов ускоренного развития атеросклероза или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Таблица №2. Допустимые, пограничные и аномальные концентрации липидов, липопротеинов и аполипопротеинов в плазме для детей и подростков.

| **Показатель** | **Допустимые**  **мг/дл (ммоль/л)** | **Пограничное значение**  **мг/дл (ммоль/л)** | **Высокий**  **мг/дл (ммоль/л)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Общий холестерин | <170 (4,4) | от 170 до 199 (от 4,4 до 5,2) | ≥200 (5.2) |
| ЛПНП | <110 (2,8) | от 110 до 129 (от 2,8 до 3,3) | ≥130 (3.4) |
| не-ЛПВП | <120 (3.1) | 120 to 144 (3.1 to 3.7) | ≥145 (3.8) |
| Аполипопротеин В | <90 (2.3) | 90 to 109 (2.3 to 2.8) | ≥110 (2.8) |
| Триглицериды |  |  |  |
| 0–9 лет | <75 (0.8) | 75 to 99 (0.8 to 1.1) | ≥100 (1.1) |
| 10–19 лет | <90 (1 mmol/L) | 90 to 129 (1 to 1.5) | ≥130 (1.5) |
| **Показатель** | **Допустимые**  **мг/дл (ммоль/л)** | **Пограничное значение**  **мг/дл (ммоль/л)** | **Низкий**  **мг/дл (ммоль/л)** |
| ЛПВП | >45 (1,2) | от 40 до 45 (от 1 до 1,2) | <40 (1) |
| Аполипопротеин A-I | >120 (3,1) | от 115 до 120 (от 3 до 3,1) | <115 (3) |

## 

## Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, которое приводит к повышенным уровням холестерина ЛПНП с рождения. В своей гетерозиготной форме это наиболее распространенная тяжелая генетическая дислипидемия у детей. Глобальный метаанализ показал, что распространенность в общей популяции составляет 1 на 311.

Для диагностики СГГХС было разработано несколько совокупностей критериев; однако большинство из них были разработаны в первую очередь для взрослых, поэтому их применение у детей может быть ограничено (Таблица №2). Все наборы критериев основаны на повышенном уровне холестерина ЛПНП, а так же включают отягощенный семейный анамнез и данные физикального обследования, указывающие на повышенный уровень холестерина (преимущественно сухожильные ксантомы или роговичная дуга). Клинические проявления:

1. Ксантомы сухожилий - чаще всего встречаются в ахилловых сухожилиях и на тыльной поверхности кистей, но могут встречаться и в других местах. Ксантомы сухожилий у детей в высокой степени свидетельствуют о гомозиготной СГХС.
2. Туберозные ксантомы - обычно возникают на разгибательных поверхностях, таких как колено и локоть.
3. Плоские ксантомы - могут возникать на ладонях рук и подошвах ног и часто болезненны.
4. Ксантелазмы - представляют собой заполненные холестерином мягкие желтые бляшки, которые обычно появляются на медиальных сторонах век.
5. Роговичная дуга - представляет собой белое или серое кольцо вокруг роговицы.Однако, классические проявления характерные для СГГХС, редко диагностируются у детей.

На самом деле, если у ребенка выявляются такие физические данные, клиницист должен рассматривать более редкие дислипидемии, включая гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, ситостеролемию или церебротендинозный ксантоматоз.

Для облегчения диагностики Американская кардиологическая ассоциация рекомендовала клинические критерии для диагностики СГГХС у детей, в том числе ХС-ЛПНП ≥ 160 мг/дл у ребенка с семейным анамнезом повышенного уровня холестерина или преждевременным АССЗ у родителей, бабушек и дедушек, или ХС-ЛПНП ≥ 190 мг/дл (независимо от семейного анамнеза), после исключения вторичных причин гиперхолестеринемии. Генетическое тестирование может быть использовано для помощи в диагностике, но не требуется для постановки клинического диагноза СГГХС.

Таблица №3. Диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей. Профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у детей с семейной гиперхолестеринемией. Curr Atheroscler Rep. 27 августа 2021 г .; 23 (10): 64. 2021, Спрингер Натюр.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии Саймона Брума | | | | |
| Определенный или вероятный диагноз СГ требует повышенного уровня холестерина:   * Общий холестерин > 260 мг/дл или ХС-ЛПНП > 155 мг/дл, если возраст ≤ 15 лет * Общий холестерин > 290 мг/дл или ХС-ЛПНП > 190 мг/дл, если ≥ 16 лет   ПЛЮС Одно или несколько дополнительных находок: 1. Сухожильные ксантомы у ребенка, родственника первой или второй степени родства 2. Генетическое тестирование подтвержденного патогенного варианта (LDLR, ApoB или PCSK9) ВОЗМОЖНАЯ СГГХС: дополнительные данные 1. Семейный анамнез инфаркта миокарда ≤ 60 лет у родственника первой степени родства или ≤ 50 лет у родственника второй степени родства  2. Семейный анамнез общего холестерина ≥ 290 мг/дл у первого или | | | | |
| **Критерии MEDPED** | | | | |
| Считается, что у ребенка есть СГГХС, если общий уровень холестерина соответствует или превышает пороговое значение, указанное ниже. Пороговые значения варьируются в зависимости от того, имеется ли у родственника первой, второй или третьей степени родства наличие СГГХС. | | | | |
| Возраст ребенка | Есть ли у ребенка один или несколько родственников с СГГХС? | | | |
| ≤19 лет | Да |  |  | Нет |
|  | Первая степень | Вторая степень | Третья степень | Не оценено |
| Общий холестерин | ≥220 мг/дл | ≥230 мг/дл | ≥240 мг/дл | ≥270 мг/дл |
| **Критерии голландской сети липидных клиник** | | | | |
| Диагноз СГГХС ставится на основании общего количества полученных баллов. Определенная СГГХС>8 баллов. Вероятен СГГХС, 6–8 баллов. Возможен СГГХС, 3–5 баллов. Маловероятно СГГХС, <3 баллов | | | | |
| Критерий: |  |  |  | Точки: |
| История семьи: | |  |  |  |
| Родственник первой степени родства с известным преждевременным АСССЗ (<55 лет у мужчин, <60 лет у женщин) ИЛИ родственник первой степени родства с Х-ЛПНП ≥ 95% ile | | | | 1 |
| Родственник первой степени родства с сухожильными ксантомами и/или дугой роговицы, ИЛИ родственник первой степени родства ребенка с уровнем холестерина ЛПНП ≥ 95% | | | | 2 |
| История заболевания: | |  |  |  |
| Пациент с преждевременным АССЗ (<55 лет у мужчин, <60 лет у женщин) | | | | 2 |
| Пациент с преждевременным поражением головного мозга или периферических сосудов | | | | 1 |
| Физическое обследование: | |  |  |  |
| Сухожильные ксантомы | |  |  | 6 |
| Arcus cornealis с началом до 45 лет | | |  | 4 |
| Уровень холестерина у пациента: | |  |  |  |
| ХС-ЛПНП ≥ 330 мг/дл | |  |  | 8 |
| ХС-ЛПНП 250–329 мг/дл | |  |  | 5 |
| ХС-ЛПНП 190–249 мг/дл | |  |  | 3 |
| ХС-ЛПНП 155–189 мг/дл | |  |  | 1 |
| Генетическое тестирование | |  |  |  |
| Патогенный вариант в LDLR, APOB или PCSK9 | | |  | 8 |
| **Критерии Американской кардиологической ассоциации** | | | | |
| Дети (≤18 лет) с ХС-ЛПНП ≥ 160 мг/дл И Семейный анамнез повышенного уровня холестерина или преждевременного АССЗ И отсутствие признаков вторичных причин гиперхолестеринемии | | | | |

(Коэффициенты переводов липидных показателей: для перевода ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП из ммоль/л в мг/дл умножить значение на 38,67. Для перевода ТГ из ммоль/л в мг/дл умножить значение на 88,7)

## Окончательный диагноз СГ может быть поставлен путем выявления причинной мутации в генах LDLR, APOB и PCSK9 .После того, как СГХС диагностирована либо по клиническим признакам, либо по молекулярному (генетическому) диагнозу, уместно обследовать других членов семьи на наличие данного заболевания. Это называется «каскадным скринингом». Тестирование проводится у родственников первой и второй степени родства (например, братьев и сестер, родителей, бабушек и дедушек, тетей и дядей). Тестирование может быть выполнено с использованием профиля липидов натощак или не натощак TC и HDL-C. Если был поставлен молекулярный диагноз, целесообразно провести целевое генетическое тестирование для выявления конкретного дефекта, а также липидный профиль для оценки необходимости гиполипидемической терапии.

## Лечение СГГХС

Первым шагом в лечении любой детской дислипидемии является устранение факторов образа жизни, которые могут усугублять дислипидемию и ускорять развитие факторов риска (Таблица №4). В частности, для детской формы СГГХС и для пациентов с другими заболеваниями, связанными с повышенными ЛПНП, важно сделать акцент на диете, которая ограничивает насыщенные жиры, транс-жиры и пищевой холестерин. Если эти первоначальные диетические модификации оказались безуспешными, соблюдение диеты с дальнейшим ограничением насыщенных жиров и пищевого холестерина, а также усилением потребления клетчатки может обеспечить дальнейшее снижение уровня ЛПНП. Терапия в виде соблюдения диеты в совокупности с адекватными физическими нагрузками должна соблюдаться в течение как минимум 3–6 месяцев, прежде чем будет рассматриваться лекарственная терапия.

Таблица №4. Модификации образа жизни при детской дислипидемии. Адаптировано из следующего: 1. Williams, L.A.; Wilson, D.P. Nutritional Management of Pediatric Dyslipidemia. In Endotext; Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., et al., Eds.; MDText.com, Inc.: 2000. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395582/> (accessed on 30 June 2022). Piercy, K.L.; Troiano, R.P.; Ballard, R.M.; Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD. The Physical Activity Guidelines for Americans. JAMA 2018, 320, 2020–2028. 3. U.S. Department of Agriculture; U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025, 9th ed.; 2020. Available online: DietaryGuidelines.gov (accessed on 30 June 2022).

|  |  |
| --- | --- |
| Активность |  |
| Увеличьте физическую активность | Рекомендуйте 60 минут в день физической активности от умеренной до высокой, которая увеличивает частоту сердечных сокращений, например: бег, ходьба, танцы, езда на велосипеде, плавание или такие виды спорта, как футбол или теннис. |
| Включите укрепление мышц | Рекомендуйте занятия 3 дня в неделю, объединённые с 60 минутами ежедневной активности, указанными выше. Занятия могут включать в себя: лазание по игровому оборудованию, прыжки через скакалку, гимнастику, катание на лыжах или сноуборде. |
| Рацион питания |  |
| Делайте упор на богатые питательными веществами продукты | Поощряйте диеты, богатые разнообразными фруктами и овощами, цельными зернами, белками, такими как нежирное мясо, морепродукты и яйца, бобовые, несоленые орехи и семена, а также молочные продукты, включая обезжиренные или нежирные варианты, йогурт и сыр в соответствующих размерах порций |
| Уменьшите потребление насыщенных жиров и трансжиров | Насыщенные жиры содержатся в красном или жирном мясе (таком как колбаса или бекон), молочных продуктах с высоким содержанием жира, сливочном масле и других кулинарных жирах. Трансжиры часто встречаются в обработанных пищевых продуктах и ​​закусках, в том числе в выпечке или жареных изделиях. |
| Сведите к минимуму употребление сахаросодержащих напитков | Обычные подслащенные напитки включают газированные напитки, спортивные напитки, а также кофе или чайные напитки с добавлением сахара. Потребление избыточного количества полезных для здоровья напитков (таких как фруктовый сок или шоколадное молоко) также может быть невольным источником сахара в рационе. |
| Увеличьте потребление напитков без добавления сахара | Поощряйте напитки, такие как вода, обезжиренное или нежирное простое молоко, или альтернативы соевому молоку без лактозы или обогащенному. |
| Съешьте весь фрукт | По возможности старайтесь есть фрукты целиком. Хотя 100% фруктовый сок может быть частью здорового питания, в нем меньше клетчатки, чем в самом фрукте, и он может быть очень калорийным. Придерживайтесь размеров порций, чтобы избежать избыточного потребления сахара! |
| Поведение |  |
| Курение | Консультируйте детей и родителей по вопросам об отказе от курения и о негативных последствиях при начале курения. |

Фармакотерапия редко требуется для лечения дислипидемии у детей в, но СГГХС является наиболее частым показанием для применения гиполипидемической терапии в педиатрии. Препаратами первой линии для лечения СГГХС у детей являются статины, все из которых одобрены FDA для использования в педиатрии.

Подавляющее большинство педиатрических пациентов с СГГХС достигают целей по снижению уровня холестерина ЛПНП при монотерапии статинами. Для рассмотрения назначении статинов у большинства пациентов является уровень холестерина ЛПНП ≥ 160 мг/дл после 3–6 месяцев изменения образа жизни.  Таблица№5 показывает педиатрические особенности при назначении статинов.

Таблица №5.Дозировка и ожидаемый эффект статинов, одобренных в настоящее время для применения у детей и подростков.

|  | **Аторвастатин** | **Флувастатин** | **Ловастатин** | **Правастатин** | **Симвастатин** | **Розувастатин** | **Питавастатин** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возраст, одобрен FDA | ≥10 лет | ≥10 лет | ≥10 лет | ≥8 лет | ≥10 лет | ≥8 лет | ≥8 лет |
| Утвержденные педиатрические дозы | 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг | 20 мг, 40 мг, 80 мг | 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг | 10 мг, 20 мг, 40 мг | 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг | 5 мг, 10 мг, 20 мг | 1 мг, 2 мг, 4 мг |
| Ожидаемое снижение ЛПНП при максимальной детской дозе (%) | ≥50% | 30–49% | 30–49% | 30–49% | 30–49% | ≥50% | 38% |
| Формы выпуска | Таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг | капсулы по 20 мг и 40 мг; Таблетка XR 80 мг | таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг; Таблетки XR 20 мг, 40 мг, 60 мг | Таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг | таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг; Суспензия: 20 мг/5 мл, 40 мг/5 мл. | таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг; 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг капсулы с посыпкой | Таблетки по 1 мг, 2 мг, 4 мг |
| Примечание |  | Если необходимо снижение Х-ЛПНП ≥ 50%, выберите статин более высокой интенсивности (аторвастатин или розувастатин). | Если необходимо снижение Х-ЛПНП ≥ 50%, выберите статин более высокой интенсивности (аторвастатин или розувастатин). | Если необходимо снижение Х-ЛПНП ≥ 50%, выберите статин более высокой интенсивности (аторвастатин или розувастатин). | Симвастатин 80 мг не следует применять из-за риска миопатии. Если цель снижения уровня холестерина ЛПНП не может быть достигнута при приеме симвастатина в дозе 40 мг, переключитесь на более интенсивный статин (аторвастатин или розувастатин). |  |  |

В результате исследований статины показали свою безопасность и эффективность в педиатрической практике, при этом исследования показали эффективное снижение ЛПНП и минимальные побочные эффекты в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Luirink et al. (2019) провели 20-летнее наблюдение за педиатрическими пациентами с СГГХС, получавшими правастатин, и обнаружили, что у этих пациентов была более низкая частота АССЗ, чем у их родителей с аналогичным заболеванием, которые не начали принимать статины довзросления.

Если монотерапия статинами не приводит к достаточному снижению уровня ЛПНП могут быть рассмотрен прием препаратов второй линии. Наиболее распространенным нестатиновым препаратом, используемым для лечения СГГХС у детей, является эзетимиб, который одобрен FDA для детей в возрасте 10 лет и старше. Наиболее часто препарат применяется для дополнительного снижения ЛПНП во время терапии статинами; однако его можно использовать в качестве монотерапии. Эволокумаб, ингибитор пропротеинового субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9), одобрен для дополнительного снижения уровня холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с СГГХС в возрасте 10 лет и старше. Исследование HAUSER-RCT продемонстрировало снижение ХС-ЛПНП на 44,5% по сравнению с плацебо у детей в возрасте 10–17 лет на фоне стабильной гиполипидемической терапии с одинаковой частотой нежелательных явлений при применении эволокумаба и плацебо.

Другие препараты, используемые для лечения СГГХС у взрослых, в настоящее время проходят педиатрические испытания. Исследование ODDYSSEY KIDS в применении алирокумаба у педиатрических пациентов с СГГХС продемонстрировало снижение уровня холестерина ЛПНП на 45%. В настоящее время проводится исследование ORION-16, посвященное изучению применения инклизирана в сравнении с плацебо.

## 

## Атерогенаая дислипидемия

Атерогенная дислипидемия является наиболее распространенной дислипидемией в детском возрасте и тесно связана с детским ожирением или метаболическим синдромом, поражая 33% детей с избыточным весом и 43% детей с ожирением. Как и у взрослых, она также часто встречается у детей с резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 2 типа и/или неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Липидная панель может легко диагностировать атерогенную дислипидемию. Для взрослых характерно повышение уровня ТГ и снижение уровня ЛПВП. У детей уровни ЛПНП обычно нормальные. Важно отметить, что нормальные диапазоны ТГ у детей отличаются от таковых у взрослых; для детей в возрасте 0–9 лет нормальный уровень ТГ < 75 мг/дл, а для детей и подростков в возрасте 10–19 лет нормальный уровень ТГ < 90 мг/дл.

Лечение в первую очередь заключается в изменении образа жизни, при этом основное внимание уделяется модификациям диеты и физической активности. Было выяснено, что у детей с ожирением умеренное снижение веса значительно снижает уровень ТГ, а также повышает уровень ЛПВП, а так же эффективно ограничение насыщенных жиров и рафинированных углеводов.  Полезно увеличить потребление клетчатки и омега-3-жирных кислот.

## Смешанная дислипидемия

Дети со смешанной дислипидемией имеют более умеренное повышение ЛПНП и ТГ и, как правило, нормальный уровень ЛПВП. Поскольку клиническая картина может быть стертой, лечение представляет собой комбинацию ранее описанных стратегий в виде соблюдения диеты и адекватных физических нагрузок.. Если уровни ЛПНП остаются достаточно повышенными, несмотря на 3-6 месяцев вмешательств, целесообразно начать фармакотерапию статинами.

## 

## Редкие дислипидемии

### Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГ) обычно проявляется в раннем возрасте с частотой от 1:160 000 до 1:400 000. Заболевание обычно начинают подозревают при появлении у ребенка ксантом, или при обнаружении высокого уровня холестерина. Дети с ГоСГ имеют уровни ЛПНП, как правило, в диапазоне от 500 мг/дл до 1000 мг/дл, с частым развитием болезнь коронарных артерий в первое десятилетие жизни. Лечение детей аналогично тому, которое используются во взрослом возрасте, и направлено на агрессивное снижение уровня холестерина ЛПНП с момента постановки диагноза. Варианты лечения часто зависят от функциональной активности рецептора ЛПНП (ЛПНП-Р). Препаратами первой линии являются статины и эзетимиб. Недавно эволокумаб был одобрен FDA для пациентов в возрасте 13 лет и старше с ГоСГ. Другие методы лечения действуют независимо от рецептора ЛПНП. Ломитапид можно использовать для снижения уровня холестерина ЛПНП, но он имеет побочный эффект в виде гепатотоксичности. Так же для лечения агрессивных форм ГоСГ применяется трансплантация печени.

### Тяжелая гипертриглицеридемия

Большинство детей с гипертриглицеридемией имеют атерогенную дислипидемию, как описано выше. Важные вторичные причины гипертриглицеридемии у детей включают гипотиреоз, заболевания почек (нефротический синдром), диабет, заболевания печени, гиперкортицизм и прием лекарств.  Лекарства, вызывающие гипертриглицеридемию, которые чаще всего встречаются в педиатрии, включают изотретиноин, L-аспарагиназу, пероральные эстрогены, глюкокортикоиды, атипичные нейролептики и иммунодепрессанты, такие как такролимус, сиролимус и циклоспорин.

Первичная гипертриглицеридемия у детей связана с резким повышением уровня триглицеридов натощак, обычно ≥500 мг/дл, и может достигать до значений ≥1000 мг/дл. Генетическое исследование необходимо для определения основной этиологии расстройства, поскольку терапевтические изменения образа жизни являются основной формой терапии, но варьируются в зависимости от основного диагноза. При синдроме семейной хиломикронемии, вызванном мутациями липопротеинлипазы, для предотвращения панкреатита необходима специализированная диета с очень низким содержанием жиров. Для лиц с другими формами гипертриглицеридемии, чаще всего семейной комбинированной гиперлипидемией, диетические изменения направлены на снижение потребления сахара и простых углеводов. В этих случаях рецептурные омега-3 жирные кислоты используются для лечения подростков с гипертриглицеридемией, хотя они не прошли одобрение FDA в лечении данного заболевания.

### Гипобеталипопротеинемия и абеталипопротеинемия

У детей иногда диагностируют очень низкий уровень холестерина ЛПНП.  Следует исключить приобретенные причины низкого уровня ЛПНП, такие как злокачественные новообразования, мальабсорбция, прием лекарственных препаратов, тяжелые заболевания или инфекции. Существует группа очень редких заболеваний, которые могут вызывать очень низкий уровень ЛПНП, обычно ≤25 мг/дл, но иногда и ≤10 мг/дл. К ним относятся гомозиготная гипобеталипопротеинемия (вызванная мутациями аполипопротеина В) и абеталипопротеинемия (вызванная мутациями микросомального белка-переносчика триглицеридов). Как правило, эти дети обращаются за медицинской помощью с такими симптомами, как мальабсорбция жиров, задержка развития, гепатомегалия и проявления дефицита жирорастворимых витаминов. При ведении таких детей внимание фокусируется на лечении дефицита жирорастворимых витаминов и мониторинге стеатоза печени.

Лица, гетерозиготные по гипобеталипопротеинемии, имеют уровни холестерина ЛПНП ниже среднего и обычно не имеют симптомов. Обычно считается, что у них снижен риск АССЗ, но высок риск развития стеатоз печени. Как правило, лечение не показано, но следует наблюдать за пациентами для выявления манифестации стеатогепатита.

## Липопротеин (а)

Липопротеин (а) [ЛП(a)] это макромолекулярный комплекс липопротеина низкой плотности и белка аполипопротеина (а). Уровни ЛП(a) в плазме невероятно вариабельны и на 70-90% определяются генотипом. Распространенность повышенного уровня Лп(а) у детей, по-видимому, такая же, как и у взрослых, поскольку считается, что уровни Лп(а) в течение жизни мало меняются. Исследований у детей очень мало, но данные показывают, что высокий уровень Лп(а) у детей является фактором риска артериального ишемического инсульта и венозной тромбоэмболии. Нормальные показатели ЛП(a) у детей аналогичны взрослым.

Не существует утвержденной FDA терапии для лечения повышенного уровня ЛП(a) у детей, а препараты, снижающие уровень ЛП(a) у взрослых, а именно ингибиторы PCSK9, очень редко используются у детей.  Национальная липидная ассоциация выделяет четыре педиатрические группы, в которых целесообразно проводить исследование уровня Lp(a): 1) клинически подозреваемая или генетически подтвержденная семейная гиперхолестеринемия; 2) отягощенный семейный анамнез - у родственника первой линии родства преждевременное АССЗ (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин); 3) детский ишемический инсульт с неизвестной причиной; или 4) родитель или брат или сестра с повышенным уровнем ЛП(a).

## 

## Выводы

Несмотря на растущую с каждым годом осведомленность врачей о существование диагноза дислипидемии у детей и взрослых, уровень выявляемости и вопросы в лечении детей с дислипидемиями остаются актуальными. Недостаток осведомленности о рекомендациях по скринингу и лечению детской дислипидемии наблюдается среди многих медицинских специальностей, и потому крайне важно, чтобы взрослые с СГХС или повышенным уровнем холестерина были насторожены и обследовали своих детей.

По данным Роскомстата, на 1 января 2020 года численность детского населения России (до 15-летнего возраста) составила примерно 27,3 млн детей. Принимая во внимание расчетные данные о распространенности гиперхолестеринемии, можно ожидать, что по крайне мере 53 тыс. детей в России могут иметь это заболевание.

На основании того, что многие дислипидемии клинически не проявляют себя в детском возрасте, а уровень скрининга на выявления нарушения обмена липидов остается низким, возрастает риск развития запущенных случаев заболеваний ассоциированных с нарушением метаболизма липопротеинов, в том числе и атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исходя из этого основная задача педиатрического сообщества в настоящее время – улучшение ранней диагностики дислипидемий путем использования всех видов скрининга

## 

## Литература

1. Dai S, Yang Q, Yuan K, Loustalot F, Fang J, Daniels SR, Hong Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents: United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010. J Pediatr. 2014 Feb;164(2):247-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.069. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24139441; PMCID: PMC4476269.
2. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011 Dec;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084329; PMCID: PMC4536582.
3. Burlutskaya AV, Tril VE, Polischuk LV, Pokrovskii VM. Dyslipidemia in pediatrician's practice. Rev Cardiovasc Med. 2021 Sep 24;22(3):817-834. doi: 10.31083/j.rcm2203088. PMID: 34565080.
4. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации,VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
5. Schefelker JM, Peterson AL. Screening and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents. J Clin Med. 2022 Oct 31;11(21):6479. doi: 10.3390/jcm11216479. PMID: 36362707; PMCID: PMC9656613.
6. Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(4):27-40. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40
7. UpToDate; 2023. www.uptodate.com