

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS635072>

Уровень липопротеина (а) у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Л.Ф. Галимова^{1,2}, Д.И. Садыкова^{2,3}, Е.С. Слестникова¹⁻³, Ч.Д. Халиуллина², К.Р. Салахова^{2,3}¹ Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия;² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;³ Научно-исследовательская лаборатория «Генетика и клиника липидного обмена человека», Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Исследования последних лет показывают, что в развитии атеросклероза особое место занимает липопротеин (а), или Лп(а). Увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов и осаждаясь на артериальной стенке, Лп(а) способствует атерогенезу. Существуют лишь единичные работы, посвящённые изучению Лп(а) у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), а полученные результаты не конкретизированы в зависимости от возраста.

Цель. Определить содержание Лп(а) в сыворотке крови у детей с гетерозиготной СГХС в различных возрастных группах.

Материалы и методы. В период с 2017 по 2022 г. проведено сравнительное проспективное продольное когортное исследование, в котором участвовали 243 ребёнка в возрасте от 5 до 17 лет (Me 11 [7,0–15,0]), из них 122 ребёнка с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», вошедшие в основную группу. Контрольную группу составил 121 здоровый ребёнок. Дети контрольной и основной групп были подразделены на 3 возрастные подгруппы: 5–7, 8–12, 13–17 лет. Всем детям определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, Лп(а).

Результаты. Среди родственников первой линии родства в группе СГХС выявлена 100% отягощённость по сердечно-сосудистым заболеваниям: по отцовской линии 84,1%, по материнской линии — 9,1%. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 84% (102) родителей, атеросклероз брахиоцефальных артерий имели 89% (109), острое нарушение мозгового кровообращения по атеротромботическому типу 6,6% (8). Исследование уровня Лп(а) выявило значимое повышение Лп(а) у пациентов с СГХС — 14,8 (6,3–24,3) мг/дл — по сравнению с детьми контрольной группы: 10,8 (5,5–14,8) мг/дл, $p=0,0002$. Индивидуальный анализ содержания Лп(а) в сыворотке крови детей основной и контрольной групп показал, что в группе здоровых участников не было ни одного ребёнка со значением Лп(а) >30 мг/дл. Среди пациентов с СГХС 14,7% детей (18) имели повышение Лп(а) >30 мг/дл, при этом у 4 из них показатель был >50 мг/дл. Выявлено, что дети с СГХС и уровнем Лп(а) >30 мг/дл с большей вероятностью — в 3,5 раза (95% доверительный интервал: 1,14–10,33, $p=0,0239$) — имеют членов семьи с дебютом острого коронарного синдрома в возрасте до 40 лет.

Заключение. Высокая наследуемость Лп(а) подчёркивает необходимость его измерения у пациентов с СГХС и представляет собой возможность для осуществления реверсивного каскадного скрининга с выявлением взрослых членов семьи с СГХС, имеющих ещё больший риск ранних сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: липопротеин (а); семейная гиперхолестеринемия; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; дети.

Как цитировать:

Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Халиуллина Ч.Д., Салахова К.Р. Уровень липопротеина (а) у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 4. С. 290–298. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS635072>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS635072>

Lipoprotein (a) levels in children with heterozygous familial hypercholesterolemia

Liliya F. Galimova^{1,2}, Dinara I. Sadykova^{2,3}, Evgeniia S. Slastnikova¹⁻³, Chulpan D. Khaliullina², Karina R. Salakhova^{2,3}

¹ Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³ Research Laboratory "Genetics and Clinic of Human Lipid Metabolism", Kazan Federal University, Kazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Recent studies show that lipoprotein (a), or Lp(a), plays a specific role in the development of atherosclerosis. Lp(a) promotes atherogenesis by increasing production of pro-inflammatory cytokines and depositing on the arterial wall. There are limited studies of Lp(a) in children with familial hypercholesterolemia (FH), and the results are not specified by age.

AIM: To determine serum Lp(a) in children with heterozygous FH for different age groups.

MATERIALS AND METHODS: A comparative, prospective, longitudinal, cohort study was conducted in 2017–2022. The study group included 243 children aged 5 to 17 years (Me 11 [7.0–15.0]), of which 122 children had heterozygous FH. The control group included 121 healthy children. The control and study groups were divided into 3 age subgroups (5–7, 8–12, 13–17 years). Total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, and Lp(a) were determined in all children.

RESULTS: All first-degree relatives in the FH group had concomitant cardiovascular diseases (84.1% on the paternal side, 9.1% on the maternal side). Coronary artery disease was diagnosed in 84% (102) of parents, 89% (109) had atherosclerosis of brachiocephalic arteries, and 6.6% (8) had cerebrovascular accident (atherothrombotic stroke). The analysis revealed a significantly increased Lp(a) levels in FH patients (14.8 [6.3–24.3] mg/dL) compared to the control group (10.8 [5.5–14.8] mg/dL, $p=0.0002$). An individual serum Lp(a) analysis in the study and control groups showed that no healthy children had Lp(a) levels above 30 mg/dL. Among FH patients, 14.7% (18) had increased Lp(a) levels >30 mg/dL, and Lp(a) 50 mg/dL was noted in 4 of them. Children with FH and Lp(a) levels >30 mg/dL were found to be 3.5 times more likely (95% confidence interval: 1.14–10.33, $p=0.0239$) to have family members with the onset of acute coronary syndrome prior to 40 years of age.

CONCLUSION: High heritability estimates for Lp(a) highlights the need to measure it in patients with FH and offers an opportunity for reverse cascade screening to identify adult family members with FH at even greater risk of early cardiovascular accidents.

Keywords: lipoprotein (a); familial hypercholesterolemia; atherosclerosis; cardiovascular diseases; children.

To cite this article:

Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Khaliullina CD, Salakhova KR. Lipoprotein (a) levels in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *CardioSomatics*. 2024;15(4):290–298. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS635072>

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина смерти и инвалидизации населения по всему миру. В России их вклад в общую смертность населения по состоянию на 2022 г. составляет около 49% [1]. Показатель смертности вследствие нарушений функций сердечно-сосудистой системы неуклонно растёт даже на фоне масштабных профилактических мероприятий. Среди причин летальных исходов от ССЗ лидирующие позиции в нашей стране занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь [1], которые зачастую являются исходами атеросклероза.

Известно, что уровень липидов определяется генетическими и средовыми факторами [2, 3]. Самое распространённое генетически обусловленное нарушение липидного обмена — 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 ССЗ в молодом возрасте [4].

В развитии атеросклероза участвует множество факторов, среди которых значимая роль уделяется нарушениям липидного обмена. В последние годы исследователи активно изучают липопротеин (а) — Лп(а). Лп(а) является коронарогенным фактором риска и способствует атерогенезу путём прямого осаждения на артериальной стенке, а также увеличению продукции провоспалительных цитокинов [5].

Однако недостаточно изучено, каким образом меняется концентрация атерогенных липопротеинов при СГХС в детском возрасте. Существуют единичные исследования, посвящённые Лп(а) у детей с СГХС, а полученные результаты не конкретизированы в зависимости от возраста [6, 7].

ЦЕЛЬ

Определить содержание Лп(а) в сыворотке крови у детей с гетерозиготной СГХС в различных возрастных группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сравнительное проспективное продольное когортное исследование, в котором приняли участие 243 ребёнка в возрасте от 5 до 17 лет.

Критерии соответствия

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 [8];

- информированное согласие на участие в проводимом исследовании детей и/или 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).

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проводилось на базе республиканского Центра детской липидологии в период с 2017 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Объём обследования детей включал сбор анамнестических данных, акушерского анамнеза, анализа антенатального и перинатального периодов, наследственной отягощённости по ССЗ, которые получены в личной беседе с родителями во время обследования, данные о перенесённых заболеваниях, сведения о вредных привычках, занятиях физической культурой и спортом, дополнительных учебных нагрузках; сведения о диете; объективный осмотр — жалобы, антропометрия: измерение массы тела и роста, оценка физического развития проводилась в соответствии со стандартами Всемирной организации здравоохранения об исследовании физического развития детей (WHO Growth Reference) при помощи программ для персональных компьютеров WHO Anthro и WHO AnthroPlus. Проводился осмотр специалистами (офтальмолог, нефролог, невропатолог, эндокринолог, гастроэнтеролог).

Основной исход исследования

Определение содержания Лп(а) в сыворотке крови у детей основной ($n=122$) и контрольной ($n=121$) групп.

Анализ в группах

Участники исследования были разделены на 2 группы: дети с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма» ($n=122$) и их здоровые сверстники ($n=121$). Дети исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, росту и массе тела.

Методы регистрации исходов

Забор крови проводили натощак, после 12-часового голодания. Уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ),

холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС ЛПНП определяли в сыворотке крови с помощью набора реактивов F. Hoffman La Roche (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария). Количественное определение Лп(а) проводилось иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе Beckman Coulter AU5800 с использованием набора реактивов Lp(a) Ultra (Beckman Coulter, США). После калибровки оценивали полученную кривую на анализаторе Beckman Coulter. Сразу же после калибровки в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики проводили контроль качества. При смешивании пробы с буфером R1 и раствором антисыворотки R2 Лп(а) специфически связываются с антителами к человеческому Лп(а), в результате чего образуются нерастворимые агрегаты. Интенсивность поглощения агрегатов пропорциональна концентрации Лп(а) в пробе. Единица измерения Лп(а) — мг/дл.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета от 25 января 2022 г. (выписка из протокола заседания № 1).

Статистический анализ

Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа и визуализации полученных результатов использовали среду для статистических вычислений R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Количественные показатели оценивали 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, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали 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 — с помощью *t*-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании участвовали 243 ребёнка в возрасте от 5 до 17 лет (Me 11 [7,0–15,0]), из них 122 ребёнка с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», вошедшие в основную группу. Контрольную группу составил 121 здоровый ребёнок. Дети контрольной и основной групп были подразделены на 3 возрастные подгруппы: 5–7, 8–12, 13–17 лет.

Основные результаты исследования

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

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

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

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

Таблица 1. Липидный профиль обследуемых детей, Ме (Q1–Q3)
Table 1. Lipid profile of the examined children, Me (Q1–Q3)

Показатель	Контрольная группа	СГХС	<i>p</i>
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

Примечание. ОХ — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Note. ОХ — total cholesterol, ХС ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol, ХС ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol, ТГ — triglycerides.

В настоящем исследовании отмечено статистически значимое повышение Лп(а) у пациентов с СГХС: 14,8 (6,3–24,3) мг/дл по сравнению с детьми контрольной группы — 10,8 (5,5–14,8) мг/дл, $p=0,0002$ (рис. 1).

При сравнении концентрации Лп(а) между основной и контрольной группами в зависимости от возраста

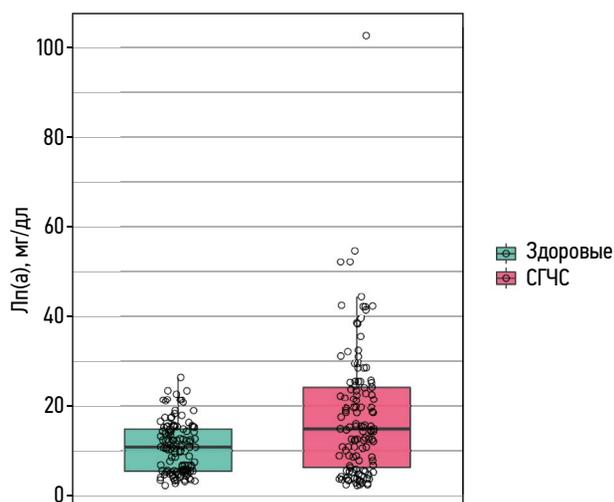


Рис. 1. Концентрация липопротеина (а) у обследуемых детей. СГХС — семейная гиперхолестеринемия, Лп (а) — липопротеин (а).

Fig. 1. Concentration of lipoprotein (a) in the examined children. СГХС — familial hypercholesterolemia, Lp (a) — lipoprotein (a).

значимые различия 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, $p=0,0012$ (табл. 2).

Анализ содержания Лп(а) среди пациентов с СГХС в зависимости от возраста не выявил статистически значимых отличий между собой в группах 5–7, 8–12 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) отмечено 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, $p=0,0111$.

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

Учитывая, что уровень Лп(а) является генетически обусловленным и полностью экспрессируется к первому году жизни человека, а также представленную в литературе связь высокого уровня Лп(а) с риском ранних сердечно-сосудистых событий среди членов семьи [7], мы провели подробный анализ отягощённой наследственности по сердечно-сосудистой патологии у родителей пробандов в зависимости от концентрации Лп(а) их детей.

Таблица 2. Концентрация липопротеина (а) у обследуемых детей в зависимости от возраста (мг/дл), Ме (Q1–Q3)
Table 2. Concentration of lipoprotein (a) in examined children depending on age (mg/dl), Me (Q1–Q3)

Когорта	Контрольная группа (n=121)	СГХС (n=122)	<i>p</i> ¹
Когорта в целом	10,8 (5,5–14,8)	14,8 (6,3–24,3)	0,0002*
5–7 лет	13,4 (6,7–15,5)	16,6 (8,0–24,2)	0,0755
8–12 лет	8,6 (4,9–12,3)	14,9 (5,5–25,4)	0,0012*
13–17 лет	10,8 (5,8–14,3)	13,4 (6,6–22,2)	0,1791
<i>p</i> ²	$p_{1-2}=0,0111$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$	$p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$	—

Примечание. СГХС — семейная гиперхолестеринемия. *p*¹ — уровень значимости, полученный с использованием теста Манна–Уитни, *p*² — уровень значимости, полученный с использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений.

Note. СГХС — familial hypercholesterolemia. *p*¹ — *p*-value obtained using the Mann-Whitney test, *p*² — *p*-values obtained using the Dunn test with Holm correction for multiple comparisons.

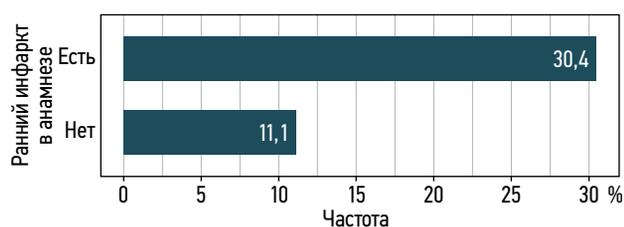


Рис. 2. Частота выявления уровня Лп(а) >30 мг/дл у детей с СГХС в зависимости от отягощённости по инфаркту миокарда до 40 лет среди родителей пробандов.

Fig. 2. Frequency of detection of Lp(a) level >30 mg/dl in children with FH depending on the burden of myocardial infarction before age 40 among proband parents.

Особый акцент уделяли ОКС, а также возрасту его дебюта. Из 122 родителей у 23 (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), что составило 30,4% (рис. 2). 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 отягощённого семейного анамнеза раннего ОКС среди родителей были выше в среднем в 3,5 раза (95% ДИ: 1,14, 10,33; $p=0,0239$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании выявлена повышенная частота 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 [9]. Выявлено, что дети с СГХС и уровнем Лп(а) >30 мг/дл с большей вероятностью имеют членов семьи с дебютом ОКС в возрасте до 40 лет.

Обсуждение основного результата исследования

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

Интерес учёных привлекает строение Лп(а). Лп(а) представляет собой частицу, состоящую из аполипопротеина В100, окружённого холестерином, фосфолипидами, ТГ и ковалентно связанного с аполипопротеином А (АпоА) с помощью дисульфидного мостика [10]. Около 88% от общей массы Лп(а) занимают АпоВ и АпоА (42% и 46% соответственно). Последние исследования, посвящённые протеомному анализу Лп(а), показали его сложный состав [11]. Более 35 белков, включающие АроА1, ароС3, ароС1, ароF, связаны с поверхностью Лп(а).

Уровень Лп(а) является наследственным и в значительной степени определяется наличием однонуклеотидных полиморфизмов в гене АпоА на хромосоме 6q22-23 [7]. 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 [12].

Установлено, что Лп(а) способствует атерогенезу путём прямого осаждения на артериальной стенке, увеличению продукции провоспалительных цитокинов из-за содержания в нём окисленного фосфолипида и, предположительно, представляющего собой тот самый мостик в цепочке доказательств, связывающих тромбоз и атеросклероз [5, 10, 12].

Целым рядом авторов показано, что Лп(а) является независимым фактором риска ИБС, атеросклероза, аортального стеноза, тромбоза и инсульта [10, 13]. При этом увеличение уровня Лп(а) коррелирует с ранним дебютом указанных заболеваний. В. Nordestgaard и соавт., 2010 г., приводят информацию, что около 20% людей во всем мире имеют повышение Лп(а) [14], а его повышение, в свою очередь, в 2–4 раза увеличивает риск ранней ИБС [15]. Заслуживают внимание исследования, демонстрирующие, что уровень Лп(а) достоверно выше у пациентов с СГХС по сравнению со здоровыми лицами [16].

Несмотря на большое количество работ, изучающих структуру, функции и метаболизм Лп(а) и его влияние на развитие атеросклеротических ССЗ, вопросы о том, кому из пациентов необходимо проводить анализ, как интерпретировать результаты и необходима ли коррекция повышенного уровня, до сих пор активно обсуждаются.

Как показал анализ литературных источников, исследования уровня Лп(а) у детей немногочисленны, а проблемы его измерения остаются не до конца решёнными. Среди педиатрической популяции проведены исследования, посвящённые изучению влияния высокой концентрации Лп(а) на состояние сосудов. Показано, что у детей высокий уровень Лп(а) >30 мг/дл коррелирует с отягощённым анамнезом по развитию ранних ССЗ в семье [17]. Интересный дизайн представлен в исследовании J. Lapinliemi и соавт., 2015 г., в котором продемонстрировано нарушение эндотелиальной функции у детей в случае увеличения уровня Лп(а) у их родителей [18].

Наибольшее количество работ проведено по изучению Лп(а) у детей с инсультом [19]. 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, перенёвших ишемический или геморрагический инсульт.

Особый интерес представляет анализ Лп(а) у детей с СГХС. Ряд исследований показали, что у детей с СГХС уровень Лп(а) выше по сравнению с контролем [9]. В свою очередь, другие авторы не зарегистрировали достоверной

разницы уровня Лп(а) между здоровыми детьми и детьми с СГХС [20]. I. Narverud и соавт., 2014 г., 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.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является небольшая выборка, в связи с тем что СГХС остаётся мало диагностируемым заболеванием. На сегодняшний день в 90% стран мира распространённость СГХС неизвестна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на важность оценки ХС ЛПНП как одного из основных предикторов ССЗ при СГХС, 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. Высокая наследуемость Лп(а) подчёркивает необходимость его измерения у пациентов с СГХС и представляет собой возможность для осуществления реверсивного каскадного скрининга с выявлением взрослых членов семьи с СГХС, имеющих ещё 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 пациентов с СГХС начиная с детского возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Научное исследование выполнено за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российский статистический ежегодник 2022: статистический сборник. Москва: Росстат, 2022. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf. Дата обращения: 06.09.2023.
2. Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и Дислипидемии. 2020. Т. 38, № 1. С. 7–40. EDN: PVKMLP doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
3. Christie S., Robiou-du-Pont S., Anand S., et al. Genetic contribution to lipid levels in early life based on 158 loci validated in adults: the FAMILY study // Sci Rep. 2017. Vol. 7, N 1. P. 68. doi: 10.1038/s41598-017-00102-1

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л.Ф. Галимова — ведение пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Д.И. Садыкова — концепция и дизайн исследования, обзор литературы; Е.С. Сланикова — ведение пациентов, сбор и анализ литературных источников; Ч.Д. Халиуллина — статистическая обработка данных; К.Р. Салахова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (Priority-2030).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. L.F. Galimova — patient supervision, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; D.I. Sadykova — study concept and design, literature review; E.S. Slanikova — patient supervision, collection and analysis of literary sources; Ch.D. Khaliullina — statistical data processing; K.R. Salakhova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Consent for publication. Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

4. Tokgozoglu L., Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches // Curr Cardiol Rep. 2021. Vol. 23, N 10. P. 151. doi: 10.1007/s11886-021-01565-5
5. Van der Valk F., Bekkering S., Kroon J., et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans // Circulation. 2016. Vol. 134, N 8. P. 611–624. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838
6. Dirisamer A., Stadler A., Bucek R., Widhalm K. ApoB-100 and ApoB/ApoA-1 ratio in children and adolescents from families with very early myocardial infarction // Acta Paediatr. 2006. Vol. 95, N 7. P. 810–813. doi: 10.1080/08035250500509172
7. Qayum O., Alshami N., Ibezim C., et al. Lipoprotein (a): Examination of Cardiovascular Risk in a Pediatric Referral

Population // *Pediatr Cardiol.* 2018. Vol. 39, N 8. P. 1540–1546. doi: 10.1007/s00246-018-1927-3

8. Ежов М.В., Бажан С.С., Мешков А.Н., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз.* 2019. Т. 15, № 1. С. 58–98. EDN: OVPXWS

9. De Boer L., Hutten B., Zwinderman A., Wiegman A. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study // *Eur Heart J.* 2023. Vol. 44, N 16. P. 1421–1428. doi: 10.1093/eurheartj/ehac660

10. Maranhão R., Carvalho P., Strunz C., Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications // *Arq Bras Cardiol.* 2014. Vol. 103, N 1. P. 76–84. doi: 10.5935/abc.20140101

11. Von Zychlinski A., Williams M., McCormick S., Kleffmann T. Absolute quantification of apolipoproteins and associated proteins on human plasma lipoproteins // *J Proteomics.* 2014. Vol. 106. P. 181–190. doi: 10.1016/j.jprot.2014.04.030

12. McNeal C.J. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population // *J Clin Lipidol.* 2015. Vol. 9. P. 57–66. doi: 10.1016/j.jacl.2015.07.006

13. Malaguarnera M., Vacante M., Russo C., et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases // *Biomed Res Int.* 2013. Vol. 2013. P. 650989. doi: 10.1155/2013/650989

14. Nordestgaard B., Chapman M., Ray K., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as

a cardiovascular risk factor: current status // *Eur Heart J.* 2010. Vol. 31, N 23. P. 2844–2853. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386

15. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E., et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment // *Molecules.* 2023. Vol. 28, N 3. P. 969. doi: 10.3390/molecules28030969

16. Li S., Wu N., Zhu C., et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 260. P. 67–74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.021

17. Raitakari O., Kartiosuo N., Pahkala K., et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood // *Circulation.* 2023. Vol. 147, N 1. P. 23–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667

18. Lapinleimu J., Raitakari O., Lapinleimu H., et al. High lipoprotein(a) concentrations are associated with impaired endothelial function in children // *J Pediatr.* 2015. Vol. 166, N 4. P. 947–952. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.051

19. Goldenberg N., Bernard T., Hillhouse J., et al. Elevated lipoprotein (a), small apolipoprotein (a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children // *Haematologica.* 2013. Vol. 98, N 5. P. 802–807. doi: 10.3324/haematol.2012.073833

20. Narverud I., Retterstol K., Iversen P., et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 235, N 2. P. 299–309. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917

REFERENCES

1. Russian Statistical Yearbook 2022: Stat.book. Moscow, Rosstat; 2022. Available from: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf (In Russ).

2. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;38(1):7–40. EDN: PVKMLP doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

3. Christie S, Robiou-du-Pont S, Anand SS, et al. Genetic contribution to lipid levels in early life based on 158 loci validated in adults: the FAMILY study. *Sci Rep.* 2017;7(1):68. doi: 10.1038/s41598-017-00102-1

4. Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(10):151. doi: 10.1007/s11886-021-01565-5

5. Van der Valk F, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation.* 2016;134(8):611–624. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838

6. Dirisamer A, Stadler A, Bucek R, Widhalm K. ApoB-100 and ApoB/ApoA-1 ratio in children and adolescents from families with very early myocardial infarction. *Acta Paediatr.* 2006;95(7):810–813. doi: 10.1080/08035250500509172

7. Qayum O, Alshami N, Ibezim C, et al. Lipoprotein (a): Examination of Cardiovascular Risk in a Pediatric Referral Population. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(8):1540–1546. doi: 10.1007/s00246-018-1927-3

8. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atheroscler.* 2019;15(1):58–98. EDN: OVPXWS

9. De Boer L, Hutten B, Zwinderman A, Wiegman A. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia:

a cross-sectional study. *Eur Heart J.* 2023;44(16):1421–1428. doi: 10.1093/eurheartj/ehac660

10. Maranhão R, Carvalho P, Strunz C, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):76–84. doi: 10.5935/abc.20140101

11. Von Zychlinski A, Williams M, McCormick S, Kleffmann T. Absolute quantification of apolipoproteins and associated proteins on human plasma lipoproteins. *J Proteomics.* 2014;106:181–190. doi: 10.1016/j.jprot.2014.04.030

12. McNeal C.J. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol.* 2015;9:57–66. doi: 10.1016/j.jacl.2015.07.006

13. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:650989. doi: 10.1155/2013/650989

14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844–2853. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386

15. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules.* 2023;28(3):969. doi: 10.3390/molecules28030969

16. Li S, Wu N, Zhu C, et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2017;260:67–74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.021

17. Raitakari O, Kartiosuo N, Pahkala K, et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood. *Circulation.* 2023;147(1):23–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667

18. Lapinleimu J, Raitakari O, Lapinleimu H, et al. High lipoprotein(a) concentrations are associated with impaired endothelial function in children. *J Pediatr.* 2015;166(4):947–952. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.051

19. Goldenberg N, Bernard T, Hillhouse J, et al. Elevated lipoprotein (a), small apolipoprotein (a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children. *Haematologica*. 2013;98(5):802–807. doi: 10.3324/haematol.2012.073833

20. Narverud I, Retterstol K, Iversen P, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):299–309. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917

ОБ АВТОРАХ

* **Галимова Лилия Фаридовна**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: 0000-0001-5576-5279;
eLibrary SPIN: 8427-6727;
e-mail: lilu1@inbox.ru

Садыхова Динара Ильгизаровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6662-3548;
eLibrary SPIN: 2455-6428;
e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сластникова Евгения Сергеевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1732-7443;
eLibrary SPIN: 9025-7570;
e-mail: e.slastnikova@mail.ru

Халиуллина Чулпан Данилевна, аспирант;
ORCID: 0000-0001-6667-7725;
eLibrary SPIN: 9224-5882;
e-mail: chulpandanilevna@yandex.ru

Салахова Карина Равилевна, аспирант;
ORCID: 0000-0001-7327-7025;
eLibrary SPIN: 5764-8282;
e-mail: karina.salakh@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Liliya F. Galimova**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 49 Butlerov street, 420012 Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0001-5576-5279;
eLibrary SPIN: 8427-6727;
e-mail: lilu1@inbox.ru

Dinara I. Sadykova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-6662-3548;
eLibrary SPIN: 2455-6428;
e-mail: sadykovadi@mail.ru

Evgeniia S. Slastnikova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1732-7443;
eLibrary SPIN: 9025-7570;
e-mail: e.slastnikova@mail.ru

Chulpan D. Khaliullina, postgraduate student;
ORCID: 0000-0001-6667-7725;
eLibrary SPIN: 9224-5882;
e-mail: chulpandanilevna@yandex.ru

Karina R. Salakhova, postgraduate student;
ORCID: 0000-0001-7327-7025;
eLibrary SPIN: 5764-8282;
e-mail: karina.salakh@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author