

На правах рукописи

ПУПЫКИНА
Виктория Викторовна

**Эффективность программ первичного выявления семейной
гиперхолестеринемии у детей и подростков**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Ирина Николаевна

Официальные оппоненты:

Строкова Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

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

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «9» декабря 2025 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, 19/38 и на сайте <http://www.rmanpo.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы во всех странах мира наблюдается устойчивый рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые становятся одной из главных причин инвалидизации и смертности населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно вследствие ССЗ погибает около 18 млн человек [Cardiovascular diseases, 2025]. Несмотря на реализуемые профилактические программы, направленные на снижение этого бремени, показатели летальности остаются высокими и демонстрируют тенденцию к дальнейшему увеличению [Маль Г.С., и др., 2021; Thongtang N., et.al., 2022].

Одним из основных факторов риска возникновения атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов являются атерогенные дислипидемии, которые имеют наследственную предрасположенность и могут быть выявлены уже в раннем возрасте [Luirink I., et al., 2019; Stewart J., et al., 2020; Yusuf S., et al., 2004]. В связи с чем, проведение первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза среди детей и подростков является основополагающим для предотвращения преждевременной смертности [Pan J., et al., 2020].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) относится к наиболее распространенным наследственным нарушениям липидного обмена. В большинстве случаев она передается по аутосомно-доминантному типу. Значительное повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) ведет к раннему формированию атеросклеротических изменений в крупных сосудах и существенно увеличивает вероятность сердечно-сосудистых событий [Ежов М.В., и др., 2019; Клини.рекомендации «СГХС», 2018; Кухарчук В.В., и др., 2020]. Выявление СГХС у детей и подростков сопряжено с определенными трудностями, поскольку выраженные клинические симптомы заболевания, как правило, отсутствуют и если не проводить раннюю диагностику, своевременное вмешательство, то атеросклеротический процесс может развиваться уже в возрасте 14–35 лет, в результате чего риск острых сердечно-сосудистых катастроф в 25–40-летнем возрасте возрастает примерно в 17 раз, а средняя продолжительность жизни сокращается на 20–30 лет [Леонтьева И.В., 2020; Mundal L., et al., 2018]. По данным российских эпидемиологических исследований, частота моногенной формы семейной гиперхолестеринемии в нашей стране достигает одного случая на 173 человека [Ежов М.В., и др., 2021].

Таким образом, при высокой распространенности СГХС и наличии эффективных методов диагностики и лечения, на практике сохраняется критически низкий уровень выявляемости заболевания среди детей и подростков в России. Отсутствие унифицированной скрининговой стратегии, ограниченная информированность врачей и родителей, недостаточная

маршрутизация и слабое развитие цифрового сопровождения выявления и верификации диагноза требуют системного анализа.

В этой связи актуальной представляется оценка эффективности различных подходов к первичному выявлению СГХС среди детей и подростков, с целью последующего внедрения оптимизированной модели ранней диагностики, адаптированной к возможностям системы здравоохранения Российской Федерации.

Степень разработанности научной проблемы

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показывает, что семейная гиперхолестеринемия представляет собой наиболее распространенное генетическое заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена липидов и, как следствие, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [Близнюк С.А., и др., 2020; Галимова Л.Ф., и др., 2020; Зарипова Ю.Р., и др., 2023; Леонтьева И.В., 2020; Садыкова Д.И., и др., 2023; Ежов М.В. и др., 2021; Besseling J., et al., 2015; Fularski P., et al., 2024; Nurmohamed N., et al., 2021; Vaduganathan M., et al., 2022].

Результаты оценки распространенности СГХС в общей популяции, по данным мета-анализа, включающего 2 458 456 наблюдений, показали, что она составляет 1:250 [Akioyamen L. E. et al., 2017]. Учитывая частоту встречаемости, численность пациентов с гетерозиготной формой СГХС в России может приближаться к одному миллиону, из которых порядка 200 000 составляют лица до 18 лет. При этом целенаправленных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность СГХС среди детей и подростков в нашей стране пока не выполнялось. В Российской Федерации сведения о пациентах с СГХС представлены в национальном регистре «РЕНЕССАНС» (Регистр пациЕНтов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффективНоСтью), на основании которого официально учтено лишь около 1700 пациентов с СГХС, что эквивалентно менее чем 2 % от существующего количества [Ежов М.В., и др., 2021]. Выраженное улучшение показателей выявляемости СГХС отмечается в государствах, где в рамках национальных программ здравоохранения внедрены скрининговые исследования [Vallejo-Vaz A. J. et al., 2018].

Для выявления пациентов с СГХС проводят четыре вида скрининга: универсальный, оппортунистический, каскадный и таргетный [Емельянчик В.С., и др., 2022; Wald D., et al., 2016].

Универсальный скрининг предполагает проведение массового обследования определенных возрастных групп на предмет выявления пациентов с СГХС. В Великобритании универсальный скрининг проводился в рамках пилотного проекта среди 10 095 детей в возрасте 12-24 месяцев, при котором среди каждой тысячи обследованных было выявлено в среднем четыре ребенка и, благодаря последующему каскадному скринингу, четыре родителя с подтвержденным диагнозом СГХС, что эквивалентно

распространенности 1:273 человек [Wald D., et al., 2016]. Исследования проводились также в Словении среди новорожденных и детей 5-6 лет, у которых уровень холестерина ЛНП определялся дважды, что позволило выявить гомозиготные формы СГХС сразу после рождения и детям с наиболее агрессивным течением болезни своевременно назначалась гиполипидемическая терапия [Mainieri F. et al., 2022; Sustar U. et al., 2022]. В Соединенных Штатах Америки универсальный скрининг рекомендуют проводить у детей в возрасте 9–11 лет, поскольку данный возраст считается оптимальным для выявления нарушений липидного обмена до начала гормональных изменений пубертатного периода, чтобы снизить вероятность ложноотрицательных результатов [Леонтьева И.В., 2020; Schefelker J.M. et al., 2022]. При проведении универсального скрининга в Германии генетические мутации, связанные с семейной гиперхолестеринемией, были выявлены у 1% обследованных [Sanin V. et al., 2025].

В настоящее время в Российской Федерации выявление СГХС у детей и подростков осуществляется преимущественно посредством оппортунистического скрининга, заключающегося в случайном обнаружении гиперхолестеринемии (ГХС) при обращении пациента за медицинской помощью в учреждения здравоохранения первичного звена по поводу сопутствующего заболевания. Перспективным является внедрение системы автоматизированного оповещения о выявлении повышенного уровня общего холестерина на уровне клинично-диагностической лаборатории [Bell D. A. et al., 2012; Mirzaee S. Et al., 2019]. Данный скрининг может быть усовершенствован за счет проведения систематизированного поиска пациентов с СГХС на основе анализа электронных медицинских карт и баз данных лабораторий [Чубыкина У. В., 2020].

Каскадный скрининг применяется для целенаправленного поиска ранее не выявленных случаев СГХС среди родственников индексных пациентов [Lázaro P. et al., 2017]. Вероятность наличия СГХС определяется с учетом моногенной природы заболевания, преимущественно кодоминантного механизма наследования и составляет у ближайших родственников 1-ой степени родства - 50 %, 2-ой степени родства - 25 % и 3-ей степени родства - 12,5 % [Шахтшнейдер Е.В., и др., 2017]. Установлена зависимость результативности каскадного скрининга как от популяционной распространенности СГХС, так и организационного уровня диагностики в конкретной стране [Садыкова Д.И., и др., 2021; Bell D.A. et al., 2017; Kose E. et al., 2017; Raal F.J. et al., 2020]

Таргетный скрининг заключается в идентификации пациентов с СГХС среди пациентов с повышенным риском раннего развития атеросклероза, в частности среди взрослой популяции пациентов, которые проходят лечение в стационарах в отделениях кардиологии или неврологии [Емельянчик Е.Ю., и др., 2024]. Применение таргетного скрининга в педиатрической практике предусматривает обследование детей с наследственным отягощением в

отношении ранних ССЗ и/или наличием у них факторов, повышающих риск развития ССЗ [Ежов М.В., и др., 2021].

В настоящее время ни одна из существующих скрининговых программ не является оптимальной [Близнюк, С. А., и др., 2020].

В нашей стране исследование возможности комбинированного применения таргетного и родителско-детского каскадного скрининга для выявления СГХС у детей проводилось в Казани. В результате таргетного скрининга из 2542 взрослых пациентов с ССЗ был выявлен 61 индексный пациент, а посредством каскадного скрининга среди 87 родственников I и II степени родства (до 18 лет), диагноз СГХС был установлен у 43 детей [Галимова, Л. Ф., и др., 2020].

Таким образом, недостаточная исследованность распространенности СГХС в популяции российских детей и подростков, низкий уровень выявляемости пациентов, отсутствие эффективных скрининговых программ, обосновывают высокую актуальность проведения различных видов скрининга с последующей оценкой их эффективности, разработкой и внедрением оптимальной системы ранней диагностики СГХС у детей и подростков.

Цель исследования

На основании сравнительного анализа эффективности различных моделей скрининга, примененных в условиях практического здравоохранения, разработать и предложить к внедрению оптимальную систему ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую эффективность универсального скрининга среди детей 9–11 лет с использованием экспресс-определения общего холестерина капиллярной крови.
2. Проанализировать возможности и ограничения оппортунистического скрининга, включая использование данных электронных медицинских карт и лабораторных баз.
3. Исследовать диагностическую ценность каскадного скрининга при обследовании родственников индексных пациентов с установленным диагнозом СГХС.
4. Оценить результативность таргетного скрининга у детей с семейной отягощенностью по ранним ССЗ и/или множественным факторам сердечно-сосудистого риска.
5. На основе результатов сравнительного анализа предложить интегрированную модель ранней диагностики СГХС в педиатрической популяции и провести ее предварительную клинко-организационную оценку.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике проведено сопоставление четырех стратегий скрининга (универсального, оппортунистического, каскадного,

таргетного) в едином когортном исследовании с участием 86 684 детей и подростков.

Получены оригинальные данные о частоте вероятной СГХС среди детского населения г. Москвы и доли клинически значимых гиперхолестеринемий в структуре обращаемости.

Установлены ключевые ограничения универсального скрининга, включая крайне низкую явку пациентов на этап подтверждающей диагностики, обусловленную недостаточной информированностью родителей.

Подтверждена высокая прогностическая ценность показателя ЛНП $\geq 4,0$ ммоль/л как маркера СГХС в условиях рутинной лабораторной диагностики.

Впервые предложена и апробирована комбинированная модель ранней диагностики СГХС с интеграцией электронных баз данных, междисциплинарного взаимодействия и семейного подхода.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют представление о возможностях массового и целевого скрининга наследственных дислипидемий в педиатрической практике. Установлена зависимость эффективности диагностических стратегий от маршрутизации, информированности и степени вовлеченности родителей.

Полученные данные легли в основу практических рекомендаций по выбору диагностической тактики при подозрении на СГХС у детей, разработан проект организационной модели раннего выявления заболевания с возможностью внедрения на уровне региональной системы здравоохранения.

Разработанная схема диагностики может быть использована в педиатрических амбулаториях, в рамках диспансеризации, стационарах, а также при формировании национального регистра пациентов с СГХС.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования базируется на анализе научных трудов отечественных и зарубежных ученых по изучению вопросов ранней диагностики и выявления СГХС у детей и подростков, проведения своевременной адекватной медикаментозной терапии, позволяющей снизить риски развития ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, а также на оценке степени разработанности темы и ее актуальности. При выполнении диссертационной работы использованы различные методы исследования: общеклинические, генеалогические, метод экспресс-тестирования уровня ОХС капиллярной крови, биохимические, ультразвуковые, генетические. Анализ полученных результатов осуществлялся согласно общепринятым статистическим методам исследования медицинских данных с применением программы SAS JMP PRO версии 17.2 и StatTech v. 4.8.5, что обеспечило достоверность сформулированных положений, выводов и рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностическая эффективность универсального скрининга, основанная на экспресс-определении общего холестерина в капиллярной крови у детей 9–11 лет характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью (100%), но низкой положительной прогностической ценностью (0,8%) в связи с низкой явкой пациентов на этап подтверждающей диагностики (менее 12%), что свидетельствует о необходимости его применения только в составе комбинированной модели с обязательным последующим дообследованием. Недостаточную эффективность в изолированном применении показал также таргетный скрининг (чувствительность (33,3%), положительная прогностическая ценность (6,5%)), который может быть использован только как начальный фильтр при наличии убедительного семейного анамнеза по ранним ССЗ, требующий биохимической и/или генетической верификации.

2. Применение оппортунистического скрининга в амбулаторной и стационарной практике с учетом данных электронных медицинских карт и лабораторных баз сопровождается высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (97,8%), что позволяет выявлять как случаи СГХС, так и другие формы дислипидемий. Каскадный скрининг демонстрирует высокую эффективность с чувствительностью 100%, специфичностью 94,7%, что позволяет выявлять новые случаи СГХС среди родственников индексных пациентов (1,6 случая на одного индексного пациента), однако целесообразным является его применение только для дополнения оппортунистического и/или универсального скринингов.

3. Разработанная интегрированная модель ранней диагностики СГХС, включающая сочетанное использование оппортунистического и каскадного скринингов, при выборочном применении универсального подхода, обеспечивает максимальную полноту выявления пациентов с СГХС, что позволяет рекомендовать ее для внедрения в амбулаторно-поликлиническую и стационарную практику.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пунктам 1, 3, 5.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании результатов обеспечена репрезентативным объемом исходного материала, собранного за три года наблюдения и включающего 86 684 детей и подростков. Для достижения цели исследования использовались общепризнанные методы исследования, полностью соответствующие сформулированным задачам, а также современные методы статистического

анализа. Сформулированные научные положения и сделанные выводы аргументированы и логично вытекают из полученных результатов.

Апробация работы

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 октября 2022 г., протокол №8.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 5 июля 2025 года протокол № 15.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №12 от 27 сентября 2022г.).

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях: IX Московский городской съезд педиатров с международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 05.10.2023); XXI ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Современные проблемы педиатрии и неонатологии 2х столиц» (Санкт-Петербург, 19-20.10.2023); XIV Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 06.04.2024); IV Евразийская педиатрическая школа «Здоровое детство» (Шымкент, 04.11.2024); научно-практическая онлайн-конференция педиатров «Трудный диагноз: разбор клинических случаев» (Москва, 20.12.2024).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (акт внедрения в практическую деятельность от 30 июня 2025 года) и образовательную деятельность кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 30 июня 2025 года).

Личный вклад автора

Личный вклад автора в выполнение диссертационного исследования является всесторонним и охватывает все ключевые этапы работы. Автором сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников, определены направления, требующие дальнейшего исследования, проведен сбор фактического материала, его систематизация, формирование репрезентативной выборки и аналитическая обработка клинической документации, статистический анализ и последующая интерпретация результатов, подготовлены научные публикации, отражающие ключевые положения диссертационной работы.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 3 статьи в международной базе данных Scopus, 2 тезиса.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 215 источников, из них 56 отечественных и 159 зарубежных. Работа иллюстрирована 15 рисунками, содержит 22 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с поставленными задачами проведено четыре вида скрининга: универсальный, оппортунистический, каскадный, таргетный.

Универсальный скрининг проводился среди 25 000 детей на базах 20 детских городских поликлиник (ДГП) Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ). *Критерии включения:* 1) пациенты в возрасте 9-11 лет обоего пола; 2) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании родителей (опекунов) пациента. *Критерии исключения:* отсутствие острого воспалительного заболевания или обострения хронического заболевания на момент проведения скринингового исследования. Первый этап универсального скрининга заключался в проведении экспресс-тестирования на определение уровня ОХС в капиллярной крови, 25 000 детям (средний возраст $9,68 \pm 0,74$). Второй этап проводился на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ» и включал: 1) поиск пациентов с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л по результатам экспресс-тестирования; 2) обзвон родителей пациентов с повышенным уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л с целью приглашения на дообследование; 3) проведение дифференциальной диагностики.

Оппортунистический скрининг проводился среди двух групп пациентов на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ». Первая группа включала 1 163 ребенка с нарушениями липидного обмена различного генеза. *Критерии включения:* 1) пациенты от 0-18 лет, обоего пола, а также факт направления специалистами педиатрического профиля поликлинического звена пациентов с уровнем ОХС $> 5,2$ ммоль/л, ЛНП $> 3,4$ ммоль/л при обращении; 2) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании родителей (опекунов) пациента. *Критерии исключения:* 1) верификация ГХС у пациентов методами, универсального, каскадного и таргетного скрининга. В первую группу вошли 1062 пациента от 0 до 18 лет, обоего пола. Исследование второй группы было выполнено с использованием Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы в

поликлиническом звене ДЗМ, проведено определение уровня ОХС у 60 000 детей. *Критерии включения:* 1) пациенты в возрасте 0-18 лет, обоего пола, а также наличие зарегистрированных в базах данных ЕМИАС показателей $\text{ОХС} \geq 7,5$ ммоль/л согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и повышения квалификации Великобритании (NICE). *Критерии исключения:* пациенты с уровнем ОХС $< 7,5$ ммоль/л.

Каскадный скрининг осуществлялся на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», где наблюдалось 1 163 ребенка с нарушениями липидного обмена различного генеза. В первичный анализ были включены 411 детей (35,2%) с клинически/генетически верифицированным диагнозом СГХС. *Критерии включения:* 1) дети обоего пола в возрасте 0–18 лет, страдающие клинически/генетически верифицированной СГХС, родители (опекуны) которых дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 2) взрослые обоего пола, страдающие клинически/генетически верифицированной СГХС, предоставившие добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 3) верификация ГХС у индексных пациентов методами оппортунистического, универсального и таргетного скрининга. *Критерии исключения:* 1) наличие острых заболеваний, ГХС вторичного генеза; 2) выявление СГХС методом прямого родительно-детского скрининга. В исследуемую выборку вошли 364 индексных пациентов средний возраст ($11,93 \pm 4,04$).

Таргетный скрининг проводился среди обучающихся ФГКОУ «МКК ПВ МО РФ» (108 детей) и ФГБУЗ ЦКС «Малаховка» ФМБА России (413 детей). В исследование включены 521 ребенок. *Критерии включения:* 1) пациенты в возрасте от 11 до 13 лет обоего пола; 2) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании родителей (опекунов) пациента. *Критерии исключения:* 1) ранее установленные диагнозы дислипидемий, прием гиполипидемических средств, наличие тяжелых хронических заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз, патология печени или почек); 2) заполнение анкет для выявления семейного анамнеза ССЗ атеросклеротического генеза. Выделены две группы: дети с отягощенным семейным анамнезом и дети без отягощенного анамнеза.

Во всех скринингах диагноз СГХС устанавливался на основании критериев Саймона Брума и по критериям экспертов Европейского общества по атеросклерозу для диагностики геСГХС у детей и подростков ≤ 19 лет.

Методы исследования. Общеклинические: обследование детей, поиск объективных признаков СГХС (ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы), оценка факторов риска атеросклеротических ССЗ. *Генеалогический:* сбор семейного анамнеза, отягощенности по ССЗ, среди родственников I степени родства (родители, родные брат, сестра), II степени родства (бабуши, дедушки), III степени родства (тети, дяди, прабабушки, прадедушки, двоюродные дедушки и бабушки). *Лабораторные:* 1) экспресс-тестирование на определение уровня ОХС в капиллярной крови (экспресс-анализатор и тест-полоски (MultiCare-In, Италия); 2) определение липидного

профиля: ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ (анализатор «Sapphire 400 Premium», Япония); 3) при дообследовании пациентов определение АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, ГГТ, глюкозы, общего билирубина (анализатор «Sapphire 400 Premium», Япония); 4) исследование тиреоидного профиля: ТТГ, Т4 св. (анализатор «Mindray CL-1200i» (Китай)). *Инструментальные:* УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы (аппарат «Simens Acuson NX3», Германия). *Молекулярно-генетическое исследование* в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» им. акад. Н.П. Бочкова: секвенирование осуществляли методом массового параллельного чтения (платформы Ion S5, GenoLab, Illumina MiSeq) с охватом кодирующих областей 60 ядерных генов, ассоциированных с развитием дислипидемий. *Статистические:* Microsoft Office Excel 2019, программы SAS JMP PRO версии 17.2 и StatTech v.4.8.5, методы описательной, сравнительной статистики, оценка чувствительности, специфичности, прогностической ценности, ROC- анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности применения программы универсального скрининга среди детей 9-11 лет

На первом этапе был определен уровень ОХС методом экспресс-теста из капиллярной крови 25 000 детям (12443 мальчиков (49,8%) и 12557 девочек (50,2%) 9-11 лет в поликлиниках г. Москвы (Рисунок 1).

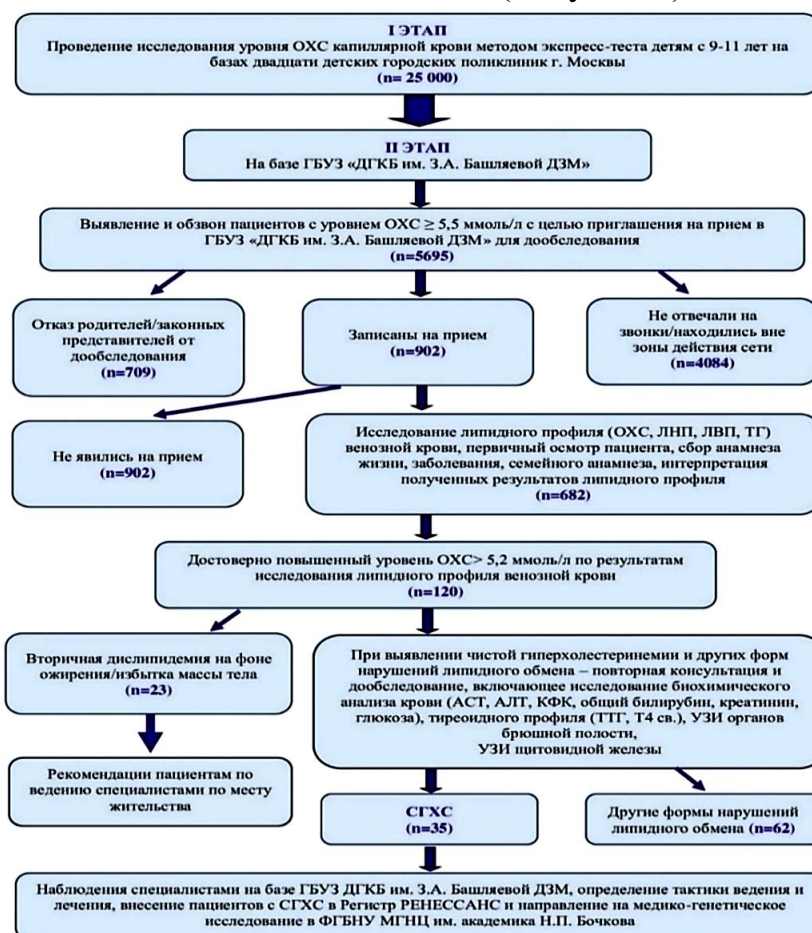


Рисунок 1 - Дизайн исследования универсального скрининга

Определение ОХС проводилось как натощак, так и после еды. Группа пациентов, у которых определение уровня ОХС проводилось натощак включала 12316 (49,3%) детей, в группе, у которых уровень ОХС определялся после еды - 12 684 (50,7%) детей. Среди обследованных детей показатели $\text{ОХС} < 5,5$ ммоль/л были выявлены у 10383 (84,3%) детей, обследованных натощак и у 8922 (70,3%) детей, у которых показатели определялись после еды. Было отмечено, что в случае, если у ребенка анализ проводился после еды, то более часто регистрировалось значение уровня $\text{ОХС} \geq 5,5 - 7,5$ ммоль/л, что в 1,9 раз превышает показатели, полученные у детей натощак (3590 21детей и 1855 соответственно). Показатели уровня $\text{ОХС} > 7,5$ ммоль/л в группе, сдававших после еды превосходили более чем в 2 раза показатели, полученные у детей натощак (172 ребенка и 78 соответственно) (Рисунок 2).

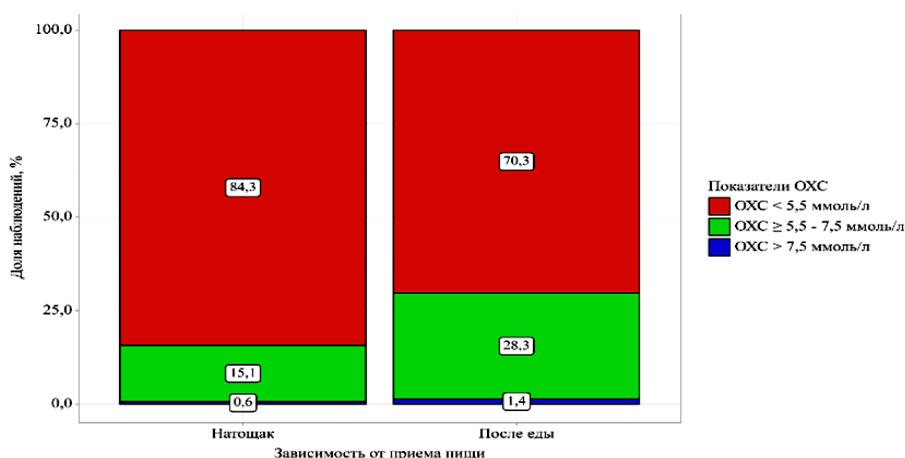


Рисунок 2 - Показатели уровня ОХС в зависимости от приема пищи

Определение показателей уровня ОХС среди 25 000 детей в зависимости от пола представлено в таблице 1 и установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 1 - Показателей уровня ОХС в зависимости от пола

Показатель	Нормы уровня ОХС	Пол		p
		Мужской	Женский	
Уровень ОХС	$\text{ОХС} < 5,5$ ммоль/л	9464 (76,1%)	9841 (78,4%)	<0,001
	$\text{ОХС} \geq 5,5 - 7,5$ ммоль/л	2826 (22,7%)	2619 (20,9%)	
	$\text{ОХС} > 7,5$ ммоль/л	153 (1,2%)	97 (0,8%)	

Таким образом, на первом этапе было выявлено 5695 (22,78%) детей с уровнем $\text{ОХС} \geq 5,5$ ммоль/л. Все законные представители детей были информированы о результатах обследования специалистами поликлинического звена и необходимости проведения дополнительного обследования при уровне $\text{ОХС} \geq 5,5$ ммоль/л.

В настоящем исследовании в качестве порогового значения ОХС при экспресс-тестировании использовался уровень $\geq 5,5$ ммоль/л. Это решение было обусловлено необходимостью снижения числа ложноположительных результатов при массовом обследовании, с учетом методологических особенностей экспресс-анализаторов и физиологических колебаний липидного обмена у детей. Выбранный порог обеспечивал оптимальный баланс между чувствительностью и положительной прогностической ценностью при минимизации нагрузки на этап дообследования.

На втором этапе сотрудники ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» систематизировали полученные результаты поиска пациентов с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л и в дальнейшем осуществляли обзвон пациентов с целью приглашения на дообследования. По результатам обзвона, родители/законные представители 709 (12,4%) детей отказались от дополнительного обследования по различным причинам, представители 4084 (71,7%) детей сбрасывали звонки/находились вне зоны действия сети, в связи с чем только 902 (15,8%) ребенка были записаны на прием. Среди 902 записанных на прием, на очный прием явились 682 ребенка, что составляло 75,6% от записанных детей и 11,9% от всех детей с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л. Всем пациентам было проведено: исследование липидного профиля (ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ), первичный осмотр пациента, сбор анамнеза жизни, заболевания, семейного анамнеза, интерпретация полученных результатов липидного профиля. По результатам исследования липидного профиля у 120 детей (17,5% от осмотренных и 2,1% от всех детей с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л по результатам экспресс теста) была выявлена дислипидемия. Среди 120 детей с выявленной дислипидемией у 35 детей (5,1% от осмотренных и 0,6% от всех детей с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л) установлена чистая ГХС, у 23 детей (3,4% и 0,4% соответственно) выявлена вторичная дислипидемия на фоне ожирения. Другие нарушения липидного обмена были диагностированы у 62 детей, что составляет 9,1% и 1,1% соответственно.

В ходе второго этапа исследования всем детям, которые явились на прием, было проведено определение липидного профиля. По результатам исследования липидного профиля пациенты были разделены на четыре группы (Таблица 2).

Таблица 2 - Результаты липидного профиля и диагностики (n=682)

№	Группа (n)	ОХС (ммоль/л) (M $\pm$ SD)	ЛНП (ммоль/л) (M $\pm$ SD)	ЛВП (ммоль/л) (M $\pm$ SD)	ТГ (ммоль/л) (M $\pm$ SD)
1	Чистая гиперхолестеринемия (n = 35)	6,62 $\pm$ 1,12	4,84 $\pm$ 1,07	1,21 $\pm$ 0,19	1,11 $\pm$ 0,18
2	Вторичная дислипидемия на фоне ожирения (n = 23)	5,75 $\pm$ 0,23	3,40 $\pm$ 0,44	1,33 $\pm$ 0,18	1,13 $\pm$ 0,21

№	Группа (n)	ОХС (ммоль/л) (M ± SD)	ЛНП (ммоль/л) (M ± SD)	ЛВП (ммоль/л) (M ± SD)	ТГ (ммоль/л) (M ± SD)
3	Другие нарушения липидного обмена (n = 62)	5,72 ± 0,35	3,51 ± 0,33	1,42 ± 0,21	0,87 ± 0,18
4	Здоровые дети (n = 562)	4,48 ± 0,56	2,58 ± 0,34	1,36 ± 0,12	0,85 ± 0,34

Пациентам со вторичной дислипидемией на фоне ожирения были даны рекомендации по ведению специалистами по месту жительства, а пациенты с чистой гиперхолестеринемией и другими формами нарушений липидного обмена направлены на дообследование, включающее исследование биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, КФК, общий билирубин, креатинин, глюкоза), тиреоидного профиля (ТТГ, Т4 свободный), УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы.

По результатам дополнительного обследования пациентов с чистой ГХС и другими нарушениями липидного обмена (n = 97) вторичная дислипидемия исключена. Средние значения показателей биохимического анализа для данной группы: АЛТ $18,2 \pm 3,8$ Ед/л, АСТ $19,4 \pm 4,1$ Ед/л, КФК $120,8 \pm 22,1$ Ед/л, общий билирубин $11,7 \pm 4,3$ мкмоль/л, креатинин $40,3 \pm 8,3$ мкмоль/л, глюкоза $4,7 \pm 0,3$ ммоль/л. Средние значения тиреоидного профиля в данной группе составляли: ТТГ $2,3 \pm 0,7$ мкМЕ/мл, Т4 свободный $13,9 \pm 2,8$ пмоль/л. По результатам УЗИ органов брюшной полости и УЗИ щитовидной железы, значимых отклонений выявлено не было.

Таким образом, по результатам универсального скрининга выявлено 35 детей с СГХС, все пациенты были направлены на молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого выявлено 19 (54,3%) пациентов с мутацией в гене *LDLR*. Пациенты с клинически/генетически подтвержденной СГХС были внесены в регистр РЕНЕССАНС и им назначалась гиполипидемическая терапия. Среди детей с другими формами нарушений липидного обмена проводилась коррекция липидного профиля с помощью диетотерапии и организация профилактической работы с целью предотвращения возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Оценка эффективности применения оппортунистического скрининга, в том числе основанного на результатах поиска пациентов с гиперхолестеринемией в электронных медицинских картах и базах данных лабораторий

Первая группа включала 1062 пациента от 0 до 18 лет, наблюдавшихся с дислипидемией на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с уровнем ОХС > 5,2 ммоль/л, ЛНП > 3,4 ммоль/л. В ходе исследования среди данной когорты пациентов была проведена репрезентативная выборка, которая позволила выделить 374 пациента с первичной дислипидемией (35,2% от выявленных), 286 (26,9%) пациентов со вторичной дислипидемией и 402 (37,9%) ребенка с дислипидемией смешанного генеза (Рисунок 3).

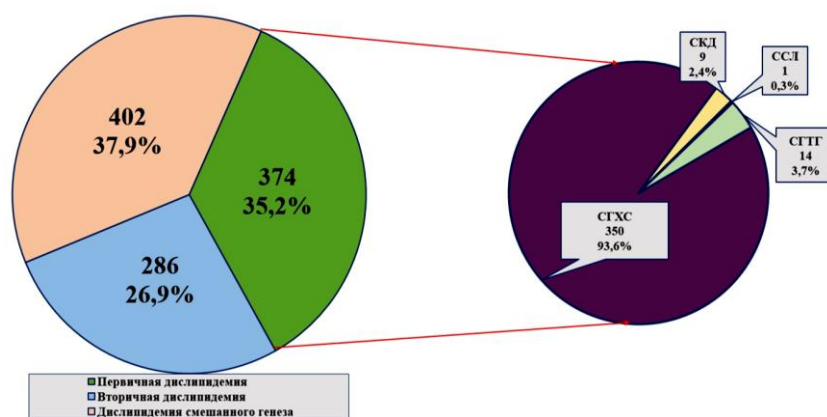


Рисунок 3 - Структура выявленных дислипидемий

В структуре первичных дислипидемий было выявлено 350 детей с СГХС (93,6%), из них у 349 детей - геСГХС и у одного пациента – гоСГХС; СКД - у 9 пациентов (2,4%); ситостеролемиа – у 1 (0,3%); семейная гипертриглицеридемия - у 14 (3,7%) пациентов.

Оценка показателей среднего значения ОХС и ЛНП проводилась среди пациентов с СГХС (n=350), вторичной дислипидемией (n=286) и дислипидемией смешанного генеза (n=402) (Таблица 3).

Таблица 3 - Показатели уровня ОХС и ЛНП (n=1038)

Группа	ОХС (ммоль/л)	ЛНП (ммоль/л)
СГХС (n = 350)	7,02 ± 1,79	5,13 ± 1,41
Вторичная дислипидемия (n = 286)	5,69 ± 0,40	3,69 ± 0,24
Дислипидемия смешанного генеза (n = 402)	5,68 ± 0,40	3,65 ± 0,18

При выявлении СГХС пациенты направлялись на молекулярно-генетическое исследование, в ходе которого у 88 (25,1%) детей были выявлены мутации ответственные за развитие СГХС. Среди них у 18 (20,5%) пациентов была выявлена мутация в гене АРОВ в гетерозиготном состоянии, у 70 (79,5%) - мутация в гене LDLR, из них у 69 детей в гетерозиготном состоянии, и у одного пациента в гомозиготном состоянии. Таким образом, по результатам оппортунистического скрининга в первой группе было выявлено 350 детей с СГХС из них 88 детей с молекулярно-генетическим подтверждением диагноза.

Анализируя этиологические факторы вторичных дислипидемий, было отмечено, что наиболее распространенной причиной вторичных дислипидемий в данной когорте пациентов, является ожирение (60,8% случаев), значительную долю занимают белково-энергетическая недостаточность и сахарный диабет (10,1% и 6,6% соответственно), остальные факторы встречаются реже, но также вносят определенный вклад в развитие вторичных дислипидемий у детей.

Вторая группа включала 60 000 детей от 0 до 18 лет, в которой отбор пациентов с ГХС был основан на результатах поиска в электронных медицинских картах и базах данных ЕМИАС г. Москвы. Анализ структуры случайно выявленных дислипидемий проводили на основании результатов исследования уровня ОХС (Таблица 4).

Таблица 4 - Показатели уровня ОХС среди пациентов второй группы

Уровень ОХС	Абсолютное количество (n=60 000)	Относительная доля (%)
ОХС $\leq$ 4,4 ммоль/л	40 061	66,8%
ОХС в диапазоне 4,41-5,2 ммоль/л	14 585	24,3%
ОХС в диапазоне 5,21-7,49 ммоль/л	5159	8,6%
ОХС в диапазоне 7,5-8,5 ммоль/л	117	0,2%
ОХС в диапазоне 8,51-9,5 ммоль/л	44	0,07%
ОХС $>$ 9,5 ммоль/л	34	0,06%

На основании полученных результатов у 5354 детей (8,9% от всех пациентов данной когорты) была выявлена дислипидемия (уровень ОХС $>$ 5,2 ммоль/л). Высокий уровень ОХС $\geq$ 7,5 ммоль /л наблюдался у 195 детей (3,6% от выявленных дислипидемий, 0,3% от всех детей (60 000)). Среди них по данным медицинской документации ЕМИАС всего 37 детей (18,9% от пациентов с высоким уровнем ОХС, 0,69% от всех пациентов с дислипидемией) были с диагнозом СГХС. Вторичная дислипидемия выявлена у 133 детей (68,2% и 2,5% соответственно), у 23 детей дислипидемия была неуточненная (11,8% и 0,4% соответственно), также у 2 пациентов был диагноз дефицит лизосомной кислой липазы (1% и 0,04% соответственно).

Нозологическая структура причин вторичной дислипидемии во второй группе пациентов показала, что наиболее частыми причинами среди пациентов с высоким уровнем ОХС $\geq$ 7,5 ммоль/л являются сахарный диабет (29,3%) и нефротический синдром (21,1%). Значительная доля случаев связана с аутоиммунным тиреоидитом (9,0%) и хронической болезнью почек (7,5%). Острый лимфобластный лейкоз, лекарственно-индуцированная дислипидемия и гипотиреоз встречаются реже, составляя 5,3%, 4,5% и 4,5% соответственно. Другие состояния имели меньшую распространенность, варьируя от 3,8% до 2,3%. Редкие причины (менее 1%) включали апластическую анемию, ожирение, болезнь Нимана-Пика, остеосаркому, ЖКБ и иммунодефицит.

Оценка эффективности применения программы каскадного скрининга, направленного на выявление СГХС среди родственников индексного пациента первой и второй линии

С учетом критериев включения в качестве индексных пациентов для проведения каскадного скрининга в семьях были выбраны 364 ребенка с определенной СГХС (Рисунок 4). Данные пациенты были выявлены в ходе оппортунистического (350 случаев, 96,1 %), универсального (10 случаев, 2,7%) либо таргетного (4 случая, 1,1%) скрининга. Мутации ответственные за развитие СГХС были выявлены у 102 пациентов, при этом у 83 (81,4 %) обнаружена гетерозиготная мутация в гене LDLR, у 18 (17,6 %) - гетерозиготная мутация в гене APOB, и у 1 ребенка (0,9 %) - гомозиготная мутация в гене LDLR. Необходимо отметить, что 47 детей были исключены из последующего анализа вследствие несоответствия критериям включения.

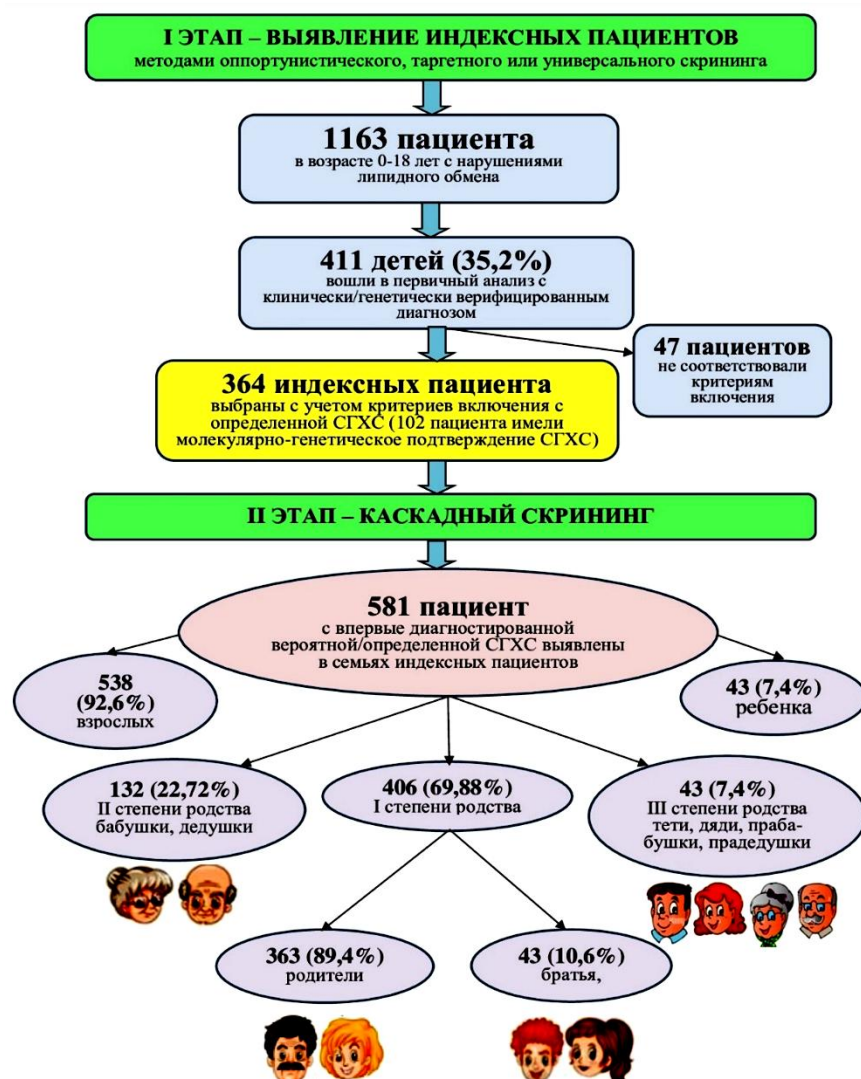


Рисунок 4 - Дизайн исследования каскадного скрининга

Оценка семейного анамнеза проводилась среди всех известных родственников индексных пациентов ($n=2543$), в числе которых были 2202 (86,6%) взрослых родственников и 341 (13,4%) детей. Реализация каскадного скрининга позволила выявить 581 (22,8%) родственников индексных пациентов с впервые диагностированной определенной/вероятной СГХС, из них 43 (7,4%) ребенка и 538 (92,6%) – взрослых членов семей. Распределение впервые диагностированных пациентов по степени родства представлено на рисунке 4. Молекулярно-генетический анализ подтвердил наличие патогенного варианта гена LDLR у 45 родственников (7,7 % от всех новых случаев), включая 9 (20%) детей. Таким образом, на одного индексного пациента с определенной СГХС было выявлено 1,6 новых случаев СГХС.

В ходе анализа было выявлено, что 211 (8,3%) родственников погибли в результате острых сердечно-сосудистых событий (ССС), а в результате повторного СССР погибли 24 (11,37%) из 211 родственников. Перенесли острые СССР, но остались живы 143 (5,6%) родственника, а повторно перенесли острые СССР, но остались живы 18 (12,59%) из 143 родственников.

Диагностированная ишемическая болезнь сердца была выявлена у 16 (0,6%) родственников.

В результате анализа семейного анамнеза было выявлено, что 71 (2,8%) родственников подвергались оперативному вмешательству. Аортокоронарное шунтирование было проведено 32 родственникам (45,1%), в числе которых 8 (25%) – с 31 до 40 лет, 9 (28,1%) с 41 до 50 лет, 15 (46,9%) – с 41 до 65 лет. Из них 5 человек (15,6%) - I степени родства, 22 (68,8%) - II степени родства и 5 (15,6%) - III степени родства. Стентирование коронарных сосудов перенесли 35 родственников (49,3%). В возрасте с 24 до 30 лет – 1 родственник (2,86%), с 31 до 40 лет – 8 (22,86%), с 41 до 50 лет – 12 (34,28%), с 51 до 65 лет – 14 (40%). I степени родства были 19 (54,28%) человек, 15 (42,86%) - II степени родства, 1 (2,86%) - III степени родства. Также были выделены 4 родственника (5,6%) I степени родства, которые перенесли как аортокоронарное шунтирование, так и стентирование коронарных сосудов.

Все вновь выявленные пациенты с СГХС были взяты под наблюдение врача-липидолога с назначением необходимой терапии.

Оценка эффективности применения таргетного скрининга, направленного на выявление пациентов с гиперхолестеринемией среди детей с семейным анамнезом, отягощенным по ранним ССЗ и/или высокой общей концентрацией факторов риска ССЗ

В исследовании приняли участие 521 ребенок, средний возраст - $12,3 \pm 0,5$ года. На первом этапе по результатам обработки анкетных данных участники были разделены на 2 группы: *первая* - дети с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ или гиперхолестеринемии и *вторая* - дети без отягощенного семейного анамнеза (Рисунок 5).

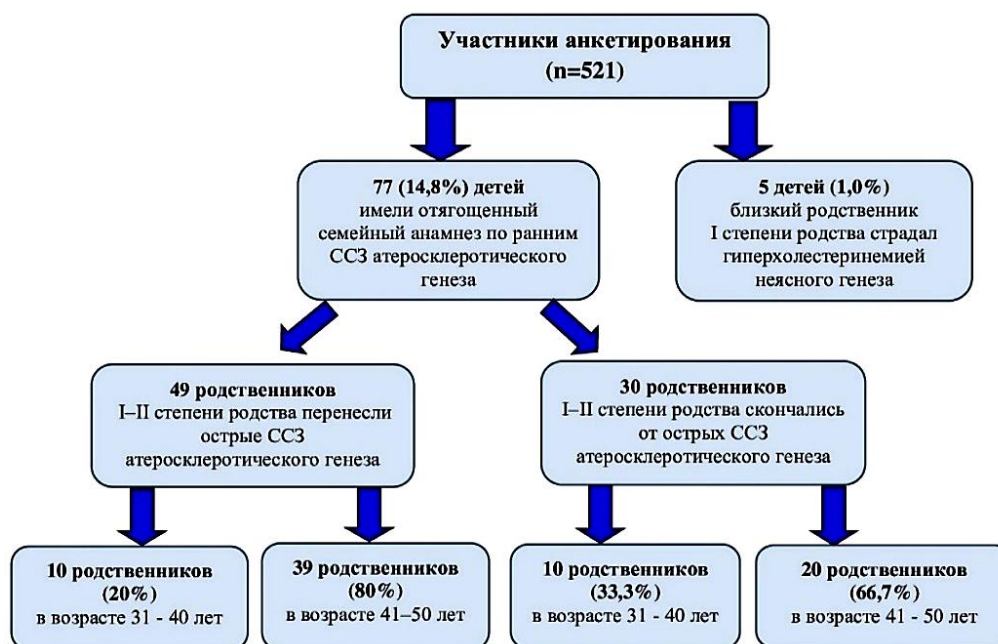


Рисунок 5 - Результаты анкетирования участников исследования

Все участники прошли исследование липидного профиля, включающее определение уровней ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ (Таблица 5).

Таблица 5 - Результаты липидного профиля и диагностики СГХС

Группа	ОХС (ммоль/л)	ЛНП (ммоль/л)	ЛВП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
С отягощенным анамнезом (n = 77)	4,30 ± 0,8	2,60 ± 0,7	1,38 ± 0,2	0,80 ± 0,2
Без отягощенного анамнеза (n = 444)	4,45 ± 0,7	2,50 ± 0,5	1,34 ± 0,2	1,10 ± 0,3
Вероятная СГХС, с отягощенным анамнезом (n = 5)	6,70 ± 0,4	4,90 ± 0,3	1,45 ± 0,2	0,90 ± 0,2
Вероятная СГХС, без отягощенного анамнеза (n = 10)	6,80 ± 0,5	4,80 ± 0,4	1,50 ± 0,3	1,00 ± 0,3

У детей с выявленной ГХС (n = 15) проводилось дополнительное обследование для исключения вторичных дислипидемий. Учитывая средние значения показателей для этой группы: глюкоза 4,2±0,2ммоль/л, ТТГ 1,7±0,6мкМЕ/мл, АЛТ 16,7±4,2Ед/л, АСТ 19,3±5,7Ед/л, креатинин 100,0±8,6мкмоль/л - вторичная дислипидемия была исключена, все дети нормальные значения SDS индекса массы тела. Анализируя полученные результаты таргетного скрининга следует отметить, что было выявлено 5 детей с вероятной СГХС с отягощенным семейным анамнезом по ранним ССЗ и 10 детей с вероятной СГХС без отягощенного семейного анамнеза.

Сравнительный анализ эффективности программ первичного выявления семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков

В ходе проведенного сравнительного статистического анализа эффективности применения различных видов скрининга были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, положительной (PPV) и отрицательной (NPV) прогностической ценности. Оценка предсказательной ценности проводилась методом ROC-анализа. Результаты исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности, PPV и NPV четырех методов скрининга СГХС

Метод	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
Универсальный скрининг (n=25 000)	100,0	82,6	0,8	100,0
Опportunистический скрининг модель 1 (ЛНП изолированно) (n=1062)	100,0	97,8	95,6	100,0

Метод	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
Опportunистический скрининг модель 2 (ОХС) (n=5354)	100,0	97,2	20,1	100,0
Каскадный скрининг (n=364)	100,0	94,7	84,8	100,0
Таргетный скрининг (анамнез) (n=521)	33,3	85,8	6,5	97,7
Таргетный скрининг + ОХС и ЛНП (n=521)	100,0	85,8	17,2	100,0

В заключение, анализируя полученные результаты чувствительности, специфичности, PPV и NPV, четырех методов скрининга СГХС следует отметить, что самые высокие показатели эффективности были выявлены при проведении опportunистического скрининга среди пациентов, направленных специалистами педиатрического профиля поликлинического звена с уже известными показателями ОХС и ЛНП (чувствительность 100%, специфичность 97,8%), оптимальный пороговый уровень ЛНП, определенный в точке cut-off с максимальным индексом Юдена, составил 4,01 ммоль/л. Показатели ЛНП, равные данному значению или превышающие его, интерпретировались как предиктор наличия СГХС. Каскадный скрининг не является самостоятельным методом диагностики, однако учитывая высокую специфичность и чувствительность (100% и 94,7% соответственно) данного метода может успешно дополнять другие виды скрининга, увеличивая количество вновь выявленных пациентов в 1,6 раз. Универсальный скрининг характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью (100%), тогда как положительная прогностическая ценность (PPV) данного метода оказалась крайне низкой (0,8%), что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей, прошедших только экспресс-тестирование. Таргетный скрининг (анкетирование) показал низкую чувствительность (33,3%), и положительную прогностическую ценность (6,5%), что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей с отягощенным анамнезом, тогда как отрицательная прогностическая ценность таргетного скрининга близка к 98%, то есть при отсутствии отягощенного анамнеза вероятность заболевания крайне мала. Сочетание таргетного скрининга с исследованием липидного профиля подразумевающий использование как анкетирования, так и биохимического обследования, обеспечивает чувствительность (100%), специфичность (85,8%), низкую положительную прогностическую ценность (17,2%), высокую отрицательную прогностическую ценность, что позволяет максимально выявлять случаи СГХС при приемлемой доле ложноположительных результатов.

Таким образом, для ранней диагностики СГХС разработана модель интеграции универсального, оппортунистического и каскадного скринингов, которая показала свою эффективность.

ВЫВОДЫ

1. Программа универсального скрининга среди детей 9–11 лет, основанная на экспресс-определении общего холестерина в капиллярной крови, позволяет охватить широкую популяцию, но демонстрирует низкую результативность из-за ограниченной доходимости до этапа лабораторного подтверждения. Положительная прогностическая ценность метода составляет 0,8%, несмотря на высокую чувствительность (100%), что указывает на необходимость его применения только в составе комбинированной модели с обязательным последующим дообследованием.

2. Оппортунистический скрининг, реализуемый как прицельный поиск случаев гиперхолестеринемии среди пациентов с уже выполненными биохимическими исследованиями, показал высокую эффективность: чувствительность 100%, специфичность 97,8%, AUC 0,994 для ЛНП $\geq 4,01$ ммоль/л. Метод позволяет оперативно идентифицировать как случаи СГХС, так и другие формы дислипидемий, при этом наиболее результативен при наличии показателей ОХС и ЛНП и доступа к электронным медицинским базам данных.

3. Каскадный скрининг среди родственников индексных пациентов подтвердил свою высокую эффективность в раннем выявлении СГХС: на одного индексного пациента приходилось 1,6 новых случая заболевания. Чувствительность метода составила 100%, специфичность — 94,7%, точность — 95,9%. Метод особенно информативен при наличии генетической верификации у пробанда и демонстрирует значимую диагностическую ценность у родственников I–II степени родства.

4. Таргетный скрининг, ориентированный на выявление гиперхолестеринемии у детей с семейной отягощенностью по ранним сердечно-сосудистым событиям, продемонстрировал ограниченную чувствительность (33,3%) и низкую положительную прогностическую ценность (6,5%). Это свидетельствует о его недостаточной эффективности в изолированном применении и определяет его вспомогательную роль в рамках комплексной диагностики.

5. Сравнительный анализ диагностических стратегий показал, что максимальную эффективность обеспечивает комбинированное применение оппортунистического и каскадного скринингов, при условии их дополнения универсальным подходом для расширения охвата. Таргетный скрининг может быть полезен как начальный фильтр при наличии убедительного семейного анамнеза, но требует биохимической и/или генетической верификации.

6. Разработанная модель ранней диагностики СГХС, основанная на интеграции универсального, оппортунистического и каскадного скринингов, доказала свою применимость в реальных условиях педиатрической практики.

Она позволяет существенно повысить выявляемость СГХС, своевременно начать терапию и рекомендована к внедрению в амбулаторно-поликлиническую и стационарную практику.

Практические рекомендации

Для врачей первичного звена:

1. При выявлении общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л или ЛНП $\geq 4,0$ ммоль/л у ребенка необходимо: собрать семейный анамнез по ССЗ (до 55 лет у мужчин, до 65 лет у женщин); назначить расширенный липидный профиль; при наличии подозрения на СГХС направить к педиатру-эндокринологу или кардиологу, при возможности - в липидологический центр.

2. Использовать возможности оппортунистического скрининга: обращать внимание на гиперхолестеринемию при любых обращениях и результатах анализов, включая диспансеризацию.

Для стационаров и диспансерных центров:

3. При установлении диагноза СГХС у пациента рекомендуется проведение каскадного скрининга среди родственников первой и второй степени родства с последующим включением в регистр.

4. В учреждениях с доступом к базе ЕМИАС или аналогичным системам - внедрить алгоритмы автоматического поиска детей с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и отсутствием диагноза.

Для региональных и муниципальных органов здравоохранения:

5. Универсальный скрининг среди детей 9–11 лет целесообразен при обеспеченной маршрутизации, возможности повторного обследования и информированности родителей.

6. Рекомендуется включение маршрута диагностики СГХС в региональные порядки оказания медпомощи, с определением центров координации, ответственности и механизмов дообследования.

7. Необходимо обеспечить обучение врачей первичного звена по теме наследственных дислипидемий и стандартов выявления СГХС.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Для оптимизации программ скрининга необходимы дальнейшие исследования. Перспективными направлениями являются оценка экономической целесообразности массового скрининга СГХС, а также внедрение молекулярно-генетического тестирования для подтверждения диагноза и расширение каскадного скрининга в семьях. Длительное наблюдение за пациентами, выявленными в детстве, поможет оценить влияние раннего вмешательства на долгосрочные клинические результаты и эффективность подобных программ в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пупыкина, В.В. Работа центра компетенций по диагностике и лечению нарушений липидного обмена у детей и подростков / И.Н. Захарова, И.М. Османов, И.Д. Майкова, И.И. Трунина, И.И. Пшеничникова, Н.Д. Тележникова, Е.В. Скоробогатова, П.А. Васильев, В.В. Пупыкина, Ю.В. Коба, И.Х.Б. Арсельгова, О.А. Окулова // Инвестиция в здоровье: медицинская наука для человека: Сборник тезисов докладов IV Научно-методического форума организаторов здравоохранения. - Москва, 2022. - С. 34-37. 4/0,3 с.
2. Пупыкина, В.В. Ситостеролемиа (фитостеролемиа): выявление, лечение и прогноз / И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, Ю.В. Корчагина, В.В. Пупыкина, О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова, П.А. Васильев, О.Н. Иванова, П.В. Баранова, Е.Ю. Захарова, М.В. Ежов // Медицинский совет. - 2024. - Т. 18. № 19. - С. 198-205.- DOI:10.21518/ms2024-432; 8/0,7 с., ИФ – 0,894, К -1, У-1 (ВАК, Scopus).
3. Пупыкина, В.В. Программы предотвращения сердечно-сосудистого риска у пациентов с семейной гиперхолестеринемией / И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, В.В. Пупыкина, И.Н. Захарова // Атеросклероз и дислипидемии. - 2024. - № 4 (57). - С. 15-25. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2024.04.0002; 11/3,7 с., ИФ – 1,260, К-1, У-2 (ВАК).
4. Пупыкина, В.В. Сравнительный анализ частоты сердечно-сосудистых событий среди родственников пациентов с семейной гиперхолестеринемией и дислипидемией иного генеза // Сборник тезисов. Материалы конференции XV Научно-практическая конференция молодых ученых РМАНПО. – Москва. – 2024. – С. 366-368. 3/3 с.
5. Пупыкина, В.В. Детско-родительский каскадный скрининг – эффективный инструмент раннего выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией / И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина, М.В. Ежов, И.Н. Захарова // Медицинский совет. - 2025. – Т.19. №1. - С. 150-154.- DOI:10. 21518/ms2025-005; 5/1,2 с., ИФ – 0,894, К -1, У-1 (ВАК, Scopus).
6. Пупыкина, В.В. Сравнительная эффективность универсального, таргетного и комбинированного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей 11-13 лет / В.В. Пупыкина, И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, Л.Ю. Максимова, Л.И. Елезова // Медицинский совет. - 2025. – Т.19. №11. - С. 220-227. - DOI:10.21518/ms2025-284; 8/1,6 с., ИФ – 0,894, К -1, У-1 (ВАК, Scopus).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СГХС - семейная гиперхолестеринемия
 геСГХС – гетерозиготная форма СГХС
 гоСГХС – гомозиготная форма СГХС
 ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
 СКД - семейная комбинированная дислипидемия
 ССЛ - ситостеролемиа
 СГТГ - семейная гипертриглицеридемия
 ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
 ОХС - общий холестерин
 ХС ЛНП - холестерин липопротеинов низкой плотности
 ХС неЛВП - холестерин нелипопротеинов высокой плотности
 ЛНП - липопротеины низкой плотности
 ЛВП - липопротеины высокой плотности
 ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности
 ЛНПР - ЛНП-рецептор
 ИБС - ишемическая болезнь сердца
 ИМ - инфаркт миокарда
 PPV – положительная прогностическая ценность
 NPV - отрицательная прогностическая ценность
 Se – чувствительность
 Sp - специфичность
 ROC-анализ - Receiver Operating Characteristic - рабочая характеристика приемника
 NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey
 PDAY - Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth
 SAFEHEART - SpAnish Familial hypErcHolEsterolaemiA cohoRt sTudy
 DLCNC - Голландские критерии Dutch Lipid Clinic Network
 SBR - Британские критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry)