

Ситостеролемиа (фитостеролемиа): выявление, лечение и прогноз

И.И. Пшеничникова^{1,2✉}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, И.Н. Захарова¹, Ю.В. Корчагина¹, В.В. Пупыкина¹, О.А. Окулова², Н.Д. Тележникова², П.А. Васильев³, О.Н. Иванова³, П.В. Баранова³, Е.Ю. Захарова³, М.В. Ежов⁴

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Ситостеролемиа (фитостеролемиа) представляет собой наследственное нарушение обмена веществ, характеризующееся накоплением растительных стеролов (фитостеролов). Заболевание вызвано генетическими мутациями с потерей функции белков-стеролинов, которые играют важную роль в избирательном выведении растительных стеролов. У больных наблюдается повышение фитостеролов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, что сопровождается риском раннего развития атеросклероза. При тяжелом течении заболевания уже в младенческом возрасте может формироваться ксантома. У пациентов с ситостеролемией описаны гематологические расстройства в виде макротромбоцитопении, стоматоцитоза, эпизодов гемолиза, которые могут быть единственным проявлением болезни и зачастую тракуются как проявление иммунной тромбоцитопении или первичной гемолитической анемии. Описаны гепато- и спленомегалия, острая печеночная недостаточность, артралгии. Из-за сходства клинических фенотипов ситостеролемиа может ошибочно диагностироваться как семейная гиперхолестеринемия. В алгоритм дифференциальной диагностики должны быть включены такие заболевания, как дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, болезнь Танжера, церебросухожильный ксантома, семейная дисбеталипопротеинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, первичный билиарный цирроз, болезни накопления. В терапии ситостеролемии у детей применяются ингибитор кишечной абсорбции холестерина и фитостеролов – эзетимиб и секвестрант желчных кислот – холестирамин. Описано эффективное применение комбинации данных препаратов. В тяжелых случаях может быть использован метод частичного шунтирования дистального отрезка подвздошной кишки, где преимущественно происходит всасывание холестерина, фитостеролов, а также реабсорбция желчных кислот. Пациентам с выраженным атеросклерозом сосудов и резистентностью к стандартным методам лечения можно рассмотреть возможность афереза ХС ЛНП. В публикации приведено описание собственного клинического наблюдения пациента пяти лет, страдающего ситостеролемией.

Ключевые слова: ситостеролемиа, фитостеролемиа, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, дети, фитостеролы, эзетимиб, секвестранты желчных кислот

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Корчагина ЮВ, Пупыкина ВВ, Окулова ОА, Тележникова НД, Васильев ПА, Иванова ОН, Баранова ПВ, Захарова ЕЮ, Ежов МВ. Ситостеролемиа (фитостеролемиа): выявление, лечение и прогноз. *Медицинский совет*. 2024;18(19):198–205. <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitosterolemia (phytosterolemia): Diagnosis, treatment and prognosis

Irina I. Pshenichnikova^{1,2✉}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, Irina N. Zakharova¹, Yulia V. Korchagina¹, Viktoria V. Pupykina¹, Olga A. Okulova², Natalia D. Telezhnikova², Peter A. Vasiluev³, Olga N. Ivanova³, Polina V. Baranova³, Ekaterina Yu. Zakharova³, Marat V. Ezhov⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁴ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Sitosterolemia (phytosterolemia) is an inherited metabolic disorder characterized by the accumulation of plant sterols (phytosterols). The disease is caused by loss-of-function genetic mutations in sterolin proteins, which play an important role in selective excretion of plant sterols. Patients exhibit increased serum levels of phytosterols, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, which is accompanied by the risk of pre-mature atherosclerosis. Patients can have severe sitosterol-

emia when xanthomatosis develops as early as in infancy. Hematological disorders in the form of macrothrombocytopenia, stomatocytosis, episodes of hemolysis are reported in patients with sitosterolemia, which can be the only manifestation of the disease and are often interpreted as a manifestation of immune thrombocytopenia or primary hemolytic anemia. Hepato- and splenomegaly, acute liver failure, arthralgia may also be seen. Due to the similarity of clinical phenotypes, sitosterolemia can be misdiagnosed as familial hypercholesterolemia. It is vitally important to perform differential diagnosis to distinguish it from such diseases as lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency, Tangier disease, cerebrotendinous xanthomatosis, familial dysbetalipoproteinemia, lysosomal acid lipase deficiency, primary biliary cirrhosis, storage diseases. The treatment of sitosterolemia in children includes the use of the intestinal cholesterol/phytosterol absorption inhibitor ezetimibe and bile acid sequestrant cholestyramine. The effective use of the combination of these drugs is described. The partial bypass of the distal ileum where the absorption of cholesterol, phytosterols, and reabsorption of bile acids mainly occurs can be used in severe cases. For patients with advanced vascular atherosclerosis and resistance to the standard treatments, LDL-C apheresis could be considered. The article describes our own clinical observation of a five-year-old patient suffering from sitosterolemia.

Keywords: sitosterolemia, phytosterolemia, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, children, phytosterols, ezetimibe, bile acid sequestrants

For citation: Pshenichnikova II, Zakharova IN, Korchagina YuV, Pupykina VV, Okulova OA, Telezhnikova ND, Vasiluev PA, Ivanova ON, Baranova PV, Zakharova EYu, Ezhov MV. Sitosterolemia (phytosterolemia): Diagnosis, treatment and prognosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):198–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ситостеролемиа (ОМММ №210250 и №618666), также известная как болезнь накопления растительных эфиров, представляет собой редкую генетически обусловленную патологию, наследуемую по аутосомно-рецессивному типу. В ее патогенезе главную роль играют кишечная гиперabsорбция и сниженная билиарная экскреция фитостеролов (β -ситостерола, кампрестерола, стигмастерола, холестеранола, сиостанола и др.) [1].

Фитостеролы и их насыщенные формы фитостанолы являются компонентами растительных мембран и имеют структурное сходство с холестерином, различаясь только строением боковой цепи, отходящей от стерольного кольца. Синтезируются исключительно растительными клетками. Большое количество фитостеролов содержится в масличных культурах: орехах, злаках и бобовых. Вместе с молекулами холестерина молекулы фитостеролов в просвете кишечника организуются в мицеллы, содержащие соли желчных кислот, жирные кислоты, фосфолипиды и моноацилглицеролы. Будучи более гидрофобными и имея более высокую аффинность к мицеллам, фитостеролы эффективно конкурируют с холестерином за включение в мицеллы, приводя к уменьшению его абсорбции в кишечнике [2]. Названное свойство позволяет использовать растительные стеролы в качестве безопасного и эффективного гиполлипидемического агента у пациентов, страдающих гиперлипидемиями.

В энтероциты холестерин и фитостеролы попадают при помощи переносчика, который носит название «белок, подобный белку Ниманна – Пика типа С1» (Niemann – Pick C1-Like 1 – NPC1L1). Проникший внутрь энтероцита холестерин этерифицируется посредством ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы, встраивается в хиломикроны и в их составе поступает вначале в лимфатическое русло, а затем в системный кровоток.

Фитостеролы не используются организмом. При помощи гетеродимера G5G8, который формируется из двух

аденозинтрифосфат-связывающих кассетных транспортеров ABCG5 и ABCG8 (другое название «стеролин 1» и «стеролин 2»), они эвакуируются обратно в просвет кишечника [3]. За один прием пищи человек может потребить до 400 мг фитостеролов, при этом в кровоток поступает не более 5%. В дальнейшем при помощи гетеродимера G5G8, который экспрессируется не только в кишечной стенке, но и в гепатоцитах, фитостеролы выделяются в желчь и эвакуируются из организма [4].

ЭТИОЛОГИЯ СИТОСТЕРОЛЕМИИ

В основе ситостеролемии находятся биаллельные (гомозиготные/компаунд-гетерозиготные) мутации в генах ABCG5 и/или ABCG8, вызывающие потерю функции белков-стеролинов [5]. На этом фоне возрастает всасывание растительных стеролов в кишечнике и снижается их секреция гепатоцитами.

Вторично повышается активность ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы, что способствует усилению процессов этерификации экзогенного холестерина. Падает активность ферментов биосинтеза эндогенного холестерина, в том числе ГМГ-КоА-редуктазы. Поскольку комплекс G5G8 участвует в выведении в желчь не только фитостеролов, но и холестерина, данный процесс также нарушается, приводя к изменению состава и функций желчи [6]. Нарушение эвакуации холестерина из печеночных клеток по принципу обратной связи приводит к подавлению экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности (РЛНП), их количество на мембране гепатоцитов сокращается, что значительно снижает захват холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) из кровотока.

На фоне гиперabsорбции фитостеролов в кишечнике, нарушения экскреции холестерина и фитостеролов в желчь, усиления этерификации потребленного холестерина у пациента развивается чистая гиперхолестеринемия в виде повышения общего холестерина (ОХС) за счет фракции ХС ЛНП. Выраженные изменения липидного

профиля приводят к атеросклеротическому повреждению сосудов с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Признаки атеросклероза часто выявляются в ходе обследования даже у детей [8]. На 75–80% фитостеролы транспортируются внутри ХС ЛНП. Избыток липидов может откладываться внутрикожно, в синовиальных оболочках суставов, сухожилиях, приводя к развитию кожных и сухожильных ксантом, не менее чем на 25% состоящих из фитостеролов [9].

Установлено, что даже у гетерозиготных носителей мутантного аллеля ABCG5 выявляется чистая гиперхолестеринемия, и, как следствие, высок риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11].

Накопление фитостеролов в мембране клеток крови приводит к аномалиям их морфологии и функции [12]. На фоне гематологических нарушений у пациентов могут выявляться гепато- и спленомегалия. Неясно при этом, какой вклад в их развитие вносит накопление липидов.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Длительное время ситостеролемию считалась крайне редким заболеванием. Авторы указывают различные данные о ее распространенности: от 1 случая на миллион до 1:360 тысяч [13, 14].

Согласно данным Консорциума по агрегации экзозом, гетерозиготная мутация с потерей функции ABCG5 или ABCG8 встречается у 1 из 220 человек. Таким образом, примерная частота встречаемости гомозиготных или компаунд-гетерозиготных пациентов может составлять 1:200 тысяч [15].

Из-за сходства клинических фенотипов ситостеролемию может ошибочно диагностироваться как семейная гиперхолестеринемия [6]. С одной стороны, это приводит к недооценке истинной распространенности заболевания, а с другой – к проведению ненадлежащего лечения [16].

Бразильские исследователи из 443 индексных пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией выделили 260 больных, имеющих отрицательные результаты генетического тестирования. У восьми (3,1%) из них были обнаружены гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации генов ABCG5/ABCG8, ответственные за развитие ситостеролемии. Каскадный скрининг в семьях индексных пациентов позволил выявить еще шесть новых случаев заболевания и 18 гетерозиготных носителей [17].

Согласно данным крупного американского исследования (n = 207926), около 4,3% пациентов (8 940 человек) имели гиперхолестеринемия с повышением уровня ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л. У 4,3% (384 человека) было зарегистрировано диагностически значимое ($\geq 15,0$ мг/л) повышение уровня β -ситостерола сыворотки, что указывает на распространенность ситостеролемии – 1:541 [18].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Клиническое течение ситостеролемии определяется глубиной потери функции белков-стеролинов. В наиболее тяжелых случаях болезнь манифестирует в младенческом

возрасте. Типичным проявлением тяжелого течения ситостеролемии являются кожные, сухожильные, планарные (ладонные) ксантомы, ксантелазмы, утолщение ахиллова сухожилия [19, 20].

Ксантоматоз может развиваться уже на первом году жизни даже при условии грудного вскармливания [6]. В случае, когда пациент получает искусственную смесь с высоким содержанием растительных жировых компонентов, может наблюдаться более стремительное прогрессирование заболевания [21]. Однако при наличии частичного дефицита функции стеролинов ксантоматоз может отсутствовать.

Характерным, но неспецифическим лабораторным признаком ситостеролемии является повышение общего холестерина, уровень которого зависит от глубины генетического дефекта, а также от приверженности пациента к определенному типу питания [22].

Уровень общего холестерина повышается за счет холестерина ЛНП, который, согласно опубликованным данным, может колебаться у разных больных в пределах от 6,2 до 19 ммоль/л [8]. Обследование детей (n = 18) с подтвержденной ситостеролемией показало, что уровень ХС ЛНП коррелирует с выраженностью ксантоматоза, размерами ахиллова сухожилия и степенью утолщения комплекса интима-медиа [8]. Сочетание тяжелой гиперхолестеринемии, раннего ксантоматоза может быть ошибочно расценено как гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии [23].

У пациентов уже на первом десятилетии жизни может быть выявлен атеросклероз сосудов [8], приводящий к развитию ишемической болезни сердца и острому инфаркту миокарда в молодом возрасте [7]. Описаны случаи атеросклеротического поражения аортального клапана [24].

У нескольких детей, страдающих ситостеролемией, описана задержка роста, однако в большинстве своем пациенты демонстрируют нормальные показатели физического развития. Независимо от возраста у больных могут наблюдаться повышение печеночных трансаминаз, гепато- и спленомегалия, диффузные изменения печени [24]. Имеется сообщение о развитии криптогенного цирроза печени с летальным исходом в возрасте 21 года у больного, страдавшего ситостеролемией [25]. Опубликован случай цирроза печени с развитием печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени у девятнадцатилетнего больного с ситостеролемией [26].

В спектр клинических проявлений ситостеролемии некоторые авторы включают также артралгии и артриты. Чаще всего вовлекаются коленный и голеностопный суставы [27].

Патогномоничной особенностью ситостеролемии являются изменения в гемограмме, характерные для гемолитической анемии и макроцитопении, регистрируемые в 25–35% случаев [22]. Так, в мазке периферической крови выявляются гигантские тромбоциты и стоматоциты [28]. Данные изменения могут объясняться включением растительных стеролов в мембраны эритроцитов и тромбоцитов, которые приводят к их гиперактивации, повышая степень гидратации, вызывая осмотическую нестабильность и эпизоды гемолиза [29, 30].

Гематологические аномалии, которые могут быть единственным проявлением ситостеролемии, зачастую трактуются как проявление иммунной тромбоцитопении или первичной гемолитической анемии, в результате чего больные рискуют получить ненадлежащую и бесполезную терапию [31].

При ситостеролемии концентрация растительных стеролов может повышаться в сыворотке крови более чем в 100 раз и достигать 10–65 мг/дл, тогда как нормальные значения не должны превышать $0,21 \pm 0,7$ мг/дл [27]. Стойкие, характерные для ситостеролемии лабораторные изменения отмечаются у гомозиготных пациентов, тогда как у носителей одного патогенного варианта может не наблюдаться патологического повышения фитостеролов в крови [32].

Как показывает практика, ситостеролемия у пациента с гиперхолестеринемией может быть заподозрена при отсутствии ответа на терапию статинами [23]. В случае ситостеролемии статины не могут быть эффективны, поскольку их терапевтической мишенью является подавление активности ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, играющего ключевую роль в данном процессе.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ситостеролемия часто остается нераспознанным заболеванием, особенно при мягком течении заболевания, когда клиническая картина длительно остается латентной.

Особенное внимание требуется пациентам с выраженной гиперхолестеринемией в отсутствие мутаций генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии [33].

В алгоритм *дифференциальной диагностики* должны быть включены такие заболевания, как дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, болезнь Танжера, церебросухожильный ксантомадоз, семейная дисбеталипопротеинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, первичный билиарный цирроз, болезни накопления [27, 34].

При подозрении на наличие ситостеролемии показано исследование липидного профиля. Уровни фитостеролов крови определяются с помощью газо-жидкостной хроматографии, газовой хромато-масс-спектрометрии или высокоэффективной жидкостной хроматографии, ранее называвшейся жидкостной хроматографией высокого давления. Следует иметь в виду, что у пациентов младенческого возраста, получающих искусственные смеси, а также у больных на парентеральном питании уровни фитостеролов могут быть повышены [27].

Китайскими авторами [21] были разработаны возрастные референсные значения сывороточных фитостеролов здоровых детей ($n = 510$) для метода газовой хромато-масс-спектрометрии (*таблица*).

Пациентам рекомендуется контроль общего анализа крови, исследование биохимических параметров крови с обязательным определением уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. Показано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости с оценкой состояния печени и селезенки,

выполнение эластографии печени. С целью оценки состояния сосудистой стенки рекомендуется проведение ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа. Для исключения атеросклеротических изменений аортального клапана рекомендовано проведение эхокардиографии. В отдельных случаях, преимущественно у взрослых пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца, может быть полезно проведение коронарографии.

ТЕРАПИЯ

Главным элементом немедикаментозного лечения ситостеролемии является диетотерапия, основанная на ограничении потребления природных и промышленных продуктов, содержащих фитостеролы [32].

Следует категорически избегать употребления продуктов, являющихся рекордсменами по содержанию фитостеролов, к которым относятся: амарантовое масло, масло рисовых отрубей, зародышей пшеницы, горчичное, кунжутное и льняное масла, соевые бобы, семена кунжута, авокадо. Рекомендуется исключить маргарин, спреды, шортенинг.

Следует строго ограничить потребление орехов, семечек, бобовых, зародышей пшеницы, оливок, моллюсков, водорослей, растительных масел, шоколада [35]. Вместо цельного зерна лучше отдавать предпочтение обработанному и безоболочечному [36].

- **Таблица.** Референсные значения концентрации фитостеролов сыворотки у детей разного возраста; адаптировано по [21]
- **Table.** Age-related reference intervals for serum phytosterols in children; adapted from [21]

Вещество	Возрастная группа	Среднее значение	97,5 перцентиль
β-ситостерол, мкг/мл	0–2 года	2,24	5,05
	3–6 лет	2,4	4,85
	7–18 лет	2,15	5,14
Кампестерол, мкг/мл	0–2 года	1,32	3,76
	3–6 лет	1,93	4,01
	7–18 лет	1,74	3,98
Холестанол, мкг/мл	0–2 года	3,3	4,77
	3–6 лет	2,47	4,54
	7–18 лет	2,3	4,74
Стигмастерол, мкг/мл	0–2 года	0,62	1,35
	3–6 лет	0,57	1,26
	7–18 лет	0,52	1,38
Сиостанол, мкг/мл	0–2 года	0,27	0,74
	3–6 лет	0,34	0,76
	7–18 лет	0,28	0,75

Примечание. Коэффициент пересчета из мкг/мл в ммоль/л для β-ситостерола, кампестерола, холестеранола, стигмастерола и сиостанола составляет 2,41; 2,50; 2,57; 2,42 и 2,40 соответственно.

В рационе следует ограничить также животные продукты, богатые холестерином: мозг и печень животных, сливочное масло, яйца, креветки.

Относительно безопасны для употребления ввиду небольшого содержания фитостеролов: картофель, томаты, морковь, яблоки, апельсины [37].

Тем не менее полностью исключить поступление фитостеролов в организм невозможно, так как они входят в состав всех продуктов растительного происхождения. Установлено, что соблюдение диетических рекомендаций помогает снизить уровень растительных стеролов в кровотоке не более чем на 30% [38, 39]. Поэтому для достижения наилучшего эффекта контроль в питании сочетают с медикаментозной терапией.

Золотым стандартом фармакотерапии ситостеролемии на сегодняшний день признан эзетимиб. Препарат способен ингибировать белок NPC1L1, который ответственен за первичное всасывание холестерина и растительных стеролов. Эзетимиб подавляет всасывание холестерина и фитостеролов, не влияя при этом на всасывание триглицеридов, жирных и желчных кислот, жирорастворимых витаминов А и Д [40]. На фоне терапии эзетимибом по мере уменьшения циркулирующих фитостеролов наблюдается увеличение размера и количества тромбоцитов [41]. Терапия эзетимибом безопасно и эффективно используется в педиатрической практике начиная с шестилетнего возраста [42]. Препарат назначается в дозе 10 мг в сутки независимо от возраста и веса. Побочные эффекты встречаются редко, наиболее значимые из них включают боль в животе, диарею, метеоризм, снижение аппетита, повышение артериального давления.

У пациентов с недостаточным ответом на ингибитор NPC1L1 имеется возможность применения секвестрантов желчных кислот. В практике используется холестирамин, который путем связывания желчных кислот ингибирует их реабсорбцию в подвздошной кишке, что стимулирует секрецию холестерина и фитостеролов в желчь. В результате уменьшается содержание холестерина в гепатоцитах, что стимулирует экспрессию рецепторов ЛНП и захват ХС ЛНП из кровотока [27]. Показано, что прием холестирамина пациентами с ситостеролемией может привести к снижению уровня фитостеролов сыворотки на 40–60%. Детям холестирамин назначается по 1 грамму 4 раза в день. Сообщается о низкой приверженности педиатрических пациентов к лечению вследствие неприятной текстуры и вкуса препарата [43]. Нежелательные явления на фоне приема холестирамина включают боли в животе, метеоризм, развитие дефицита жирорастворимых витаминов. В Российской Федерации препарат на сегодняшний день не зарегистрирован.

Описано эффективное применение комбинации эзетимиба в дозе 10 мг/сут и холестирамина в дозе 2 мг/сут, которую одиннадцатилетний пациент с ситостеролемией принимал в течение одного года [44].

В наиболее тяжелых случаях используется метод частичного шунтирования дистального отрезка подвздошной кишки, где преимущественно происходит всасывание холестерина, фитостеролов, а также реабсорбция желчных кислот [41].

Сообщалось, что трансплантация печени пациенту с ситостеролемией и циррозом печени привела к значительному снижению уровня фитостеролов сыворотки [26].

Пациентам с выраженным атеросклерозом сосудов и резистентностью к стандартным методам лечения можно рассмотреть возможность афереза ХС ЛНП [6].

Учитывая отсутствие четкой связи между концентрацией фитостеролов сыворотки и частотой развития атеросклеротических заболеваний [45], целесообразно рассматривать гиперхолестеринемия как основной фактор риска атеросклероза у больных ситостеролемией. С этой точки зрения целевой уровень холестерина ЛНП у детей с ситостеролемией может определяться так же, как и у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. До возраста 10 лет – менее 4 ммоль/л, в возрасте старше 10 лет – менее 3,5 ммоль/л [46].

Прогноз при условии ранней диагностики и адекватной терапии благоприятный.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим собственное наблюдение пациента с ситостеролемией. Впервые повышение уровня общего холестерина до 7 ммоль/л было выявлено у больного в возрасте 4 лет и 6 месяцев в ходе обследования по поводу инфекционного мононуклеоза. По результатам исследования липидного профиля в возрасте 4 лет и 7 месяцев уровень ОХС – 7,62 ммоль/л, ХС ЛНП – 5 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,71 ммоль/л, триглицериды – 1,03 ммоль/л. Уровни гормонов щитовидной железы, биохимические параметры крови – без отклонений от нормы. Семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперхолестеринемии не отягощен. Брак родителей не родственник. По данным объективного обследования обращала внимание умеренная задержка темпов роста. Результаты антропометрии в возрасте 5 лет и 4 месяцев (оценка проводилась при помощи антропометрического калькулятора WHO Antro Plus): окружность живота на уровне пупка – 51,5 см, вес – 16,35 кг, рост – 108,2 см (-1,35 SD), индекс массы тела – 14 кг/м² (-0,93 SD).

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови пациента проведен анализ кодирующей последовательности 60 ядерных генов, ассоциированных с развитием дислипидемий, в ходе которого выявлены 2 варианта в гетерозиготном состоянии в последовательности гена *ABCG5* (NM_022436.3): с. 593G > A (p.Arg198Gln) и с. 1217G > A (p.Arg406Gln).

В сыворотке крови определены повышенные уровни фитостеролов: кампестерол – 6,96 мкмоль/л, ситостерол – 7,59 мкмоль/л, холестанол – 2,72 мкмоль/л.

Пациенту рекомендована диетотерапия, дотация витамина Д в профилактической дозе. На этом фоне спустя 3 месяца гиполипидемический эффект не прослеживался. В ходе исследования липидного спектра сыворотки уровень ОХС составил 7,42 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,78 ммоль/л, триглицериды – 1,51 ммоль/л. В сыворотке крови определены повышенные уровни ситостеролов: кампестерол – 5,3 мкмоль/л, ситостерол – 7,45 мкмоль/л, холестанол – 4,58 мкмоль/л.

Ребенок обследован стационарно. По данным электрокардиографии выявлены: миграция водителя ритма, неспецифическое нарушение внутрижелудочкового проведения возбуждения. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости обнаружило признаки гепатоспленомегалии, небольшое ускорение кровотока в печеночной вене с линейной скоростью кровотока 145 см/с и системе воротной вены с линейной скоростью кровотока 52 см/с. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования комплекс интима-медиа общих сонных артерий был не утолщен.

Пациенту назначен ингибитор НРС1L1 эзетимиб в дозе 10 мг в сутки ежедневно. Отмечена удовлетворительная переносимость терапии, нежелательные явления не прослеживались. При контроле спустя 3 месяца получен удовлетворительный гиполипидемический эффект. По результатам исследования липидного профиля сыворотки уровень ОХС составил 4,58 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,12 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,37 ммоль/л, триглицериды – 1,28 ммоль/л. Контроль уровня фитостеролов сыворотки не проводился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ситостеролемиа представляет собой моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявлениями которого являются повышение холестерина ЛНП и растительных стеролов в крови, ксантома, раннее развитие атеросклероза сосудов, гематологические нарушения.

Распространенность ситостеролемиа может быть существенно недооценена, а схожесть клинико-лабораторных проявлений с семейной гиперхолестеринемией может приводить к ошибочной постановке диагноза и ненадлежащему лечению.

На сегодняшний день лечение ситостеролемиа направлено на ограничение поступления в организм фитостероидов посредством диеты с низким содержанием растительных эфиров, а также медикаментозной терапии эзетимибом и холестирамином.



Поступила / Received 02.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2024

Принята в печать / Accepted 01.10.2024

Список литературы / References

1. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(1):7–14. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.7>.
2. Bitzur R. Фитостеролы: альтернативный путь снижения уровня липопротеинов низкой плотности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2013;1(1):29–34. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2013-1-29-34>.
3. Bitzur R. Phytosterols: another way to reduce LDL cholesterol levels. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2013;1(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2013-1-29-34>.
3. Plat J, Nichols JA, Mensink RP. Plant sterols and stanols: effects on mixed micellar composition and LXR (target gene) activation. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2468–2476. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500272-JLR200>.
4. Котляров СН, Котлярова АА. Участие ABC-транспортеров в липидном обмене и патогенезе атеросклероза. *Гены и клетки.* 2020;15(3):22–28. <https://doi.org/10.23868/202011003>.
4. Kotlyarov SN, Kotlyarova AA. Participation of ABC-transporters in lipid metabolism and pathogenesis of atherosclerosis. *Genes and Cells.* 2020;15(3):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.23868/202011003>.
5. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000;290(5497):1771–1775. <https://doi.org/10.1126/science.290.5497.1771>.
6. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(8):791–801. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17052>.
7. Kawamura R, Saiki H, Tada H, Hata A. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(1):246–249. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.017>.
8. Xu L, Wen W, Yang Y, Xie J, Li R, Wu Y et al. Features of Sitosterolemia in Children. *Am J Cardiol.* 2020;125(9):1312–1316. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.048>.
9. Tada H, Kojima N, Takamura M, Kawashiri MA. Sitosterolemia. *Adv Clin Chem.* 2022;110:145–169. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.06.006>.
10. Lamiquiz-Moneo I, Baila-Rueda L, Bea AM, Mateo-Gallego R, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V et al. ABCG5/G8 gene is associated with hypercholesterolemias without mutation in candidate genes and noncholesterol sterols. *J Clin Lipidol.* 2017;11(6):1432–1440.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.09.005>.
11. Keller S, Prechtel D, Aslanidis C, Ceglarek U, Thiery J, Schmitz G, Jahreis G. Increased plasma plant sterol concentrations and a heterozygous amino acid exchange in ATP binding cassette transporter ABCG5: a case report. *Eur J Med Genet.* 2011;54(4):e458–e460. <https://doi.org/10.1016/j.jmg.2011.05.003>.
12. Goodyer M, Lovey J, Menétray MJ. Peripheral blood features of phytosterolaemia. *Br J Haematol.* 2015;171(5):669. <https://doi.org/10.1111/bjh.13626>.
13. Hooper AJ, Bell DA, Hegele RA, Burnett JR. Clinical utility gene card for: Sitosterolaemia. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(4):512. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.187>.
14. Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Сусеков АВ, Сергиенко ИВ, Семенова АЕ, Горнякова НБ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российский рекомендации (V пересмотр). *Российский кардиологический журнал.* 2012;4(51):4–32. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/issue/view/98?locale=en_US.
14. Kukharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gorniyakova NB et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations (V revision). *Russian Journal of Cardiology.* 2012;4(51):4–32. (In Russ.) Available at: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/issue/view/98?locale=en_US.
15. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285–291. <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
16. Tada H, Okada H, Nomura A, Yashiro S, Nohara A, Ishigaki Y et al. Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circ J.* 2019;83(9):1917–1924. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0317>.
17. Tada MT, Rocha VZ, Lima IR, Oliveira TGM, Chacra AP, Miname MH et al. Screening of ABCG5 and ABCG8 Genes for Sitosterolemia in a Familial Hypercholesterolemia Cascade Screening Program. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(3):e003390. <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003390>.
18. Brinton EA, Hopkins PN, Hegele RA, Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred. *J Clin Lipidol.* 2018;12(1):152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.013>.
19. Wang Z, Cao L, Su Y, Wang R, Yu Z, Bai X, Ruan C. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia. *Am J Hematol.* 2014;89(3):320–324. <https://doi.org/10.1002/ajh.23619>.
20. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest.* 1974;53(4):1033–1043. <https://doi.org/10.1172/JCI107640>.
21. Wu M, Pei Z, Sun W, Wu H, Sun Y, Wu B et al. Age-related reference intervals for serum phytosterols in children by gas chromatography-mass spectrometry and its application in diagnosing sitosterolemia. *Clin Chim Acta.* 2023;540:117234. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117234>.
22. Bastida JM, Girós ML, Benito R, Janusz K, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Sitosterolemia: Diagnosis, Metabolic and Hematological Abnormalities, Cardiovascular Disease and Management. *Curr Med Chem.* 2019;26(37):6766–6775. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180705145900>.
23. Renner C, Connor WE, Steiner RD. Sitosterolemia Presenting as Pseudohomozygous Familial Hypercholesterolemia. *Clin Med Res.* 2016;14(2):103–108. <https://doi.org/10.3121/cm.2016.1294>.
24. Zhou Z, Su X, Cai Y, Ting TH, Zhang W, Lin Y et al. Features of chinese patients with sitosterolemia. *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01619-1>.

25. Bazerbachi F, Conboy EE, Mounajjed T, Watt KD, Babovic-Vuksanovic D, Patel SB, Kamath PS. Cryptogenic Cirrhosis and Sitosterolemia: A Treatable Disease If Identified but Fatal If Missed. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):970–978. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5290>.
26. Miettinen TA, Klett EL, Gylling H, Isoniemi H, Patel SB. Liver transplantation in a patient with sitosterolemia and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006;130(2):542–547. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.022>.
27. Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH et al. (eds.). *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131810/>.
28. Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'marcaigh AS, Kendra JR, Jowitz SN et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/ macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol*. 2005;130(2):297–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05599.x>.
29. Cloos A-S, Rab MAE, Van Der Smissen P, van Oirschot BA, Mignolet E, van der Net JB et al. Red blood cells from patients with sitosterolemia exhibit impaired membrane lipid composition and distribution and decreased deformability. *Front Hematol*. 2023;2:1055086. <https://doi.org/10.3389/frhem.2023.1055086>.
30. Kanaji T, Kanaji S, Montgomery RR, Patel SB, Newman PJ. Platelet hyperreactivity explains the bleeding abnormality and macrothrombocytopenia in a murine model of sitosterolemia. *Blood*. 2013;122(15):2732–2742. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-510461>.
31. Escolá-Gil JC, Quesada H, Julve J, Martín-Campos JM, Cedó L, Blanco-Vaca F. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):424. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0424-2>.
32. Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(2):141–149. <https://doi.org/10.1097/00041433-200104000-00007>.
33. Veit L, Allegri Machado G, Bürer C, Speer O, Häberle J. Sitosterolemia-10 years observation in two sisters. *JIMD Rep*. 2019;48(1):4–10. <https://doi.org/10.1002/jimd.12038>.
34. Farzam K, Morgan RT. Sitosterolemia (Phytosterolemia) In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572142/>.
35. Xia Y, Duan Y, Zheng W, Liang L, Zhang H, Luo X et al. Clinical, genetic profile and therapy evaluation of 55 children and 5 adults with sitosterolemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16(1):40–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.015>.
36. Lütjohann D, von Bergmann K, Sirah W, Macdonnell G, Johnson-Levonas AO, Shah A et al. Long-term efficacy and safety of ezetimibe 10 mg in patients with homozygous sitosterolemia: a 2-year, open-label extension study. *Int J Clin Pract*. 2008;62(10):1499–1510. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01841.x>.
37. Moreau RA. Composition of Plant Sterols and Stanols in Supplemented Food Products. *J AOAC Int*. 2015;98(3):685–690. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGEMoreau>.
38. Gregg RE, Connor WE, Lin DS, Brewer HB. Abnormal metabolism of shellfish sterols in a patient with sitosterolemia and xanthomatosis. *J Clin Invest*. 1986;77(6):1864–1872. <https://doi.org/10.1172/JCI112513>.
39. Izar MC, Tegani DM, Kasmas SH, Fonseca FA. Phytosterols and phytosterolemia: gene-diet interactions. *Genes Nutr*. 2011;6(1):17–26. <https://doi.org/10.1007/s12263-010-0182-x>.
40. Сергиенко ИВ. Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;(1):37–47. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/38/37>.
41. Sergienko IV. Inhibition of cholesterol absorption in the enterocytes. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2012;(1):37–47. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/38/37>.
42. Othman RA, Myrie SB, Mymin D, Merkens LS, Roulet JB, Steiner RD, Jones PJ. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. *J Pediatr*. 2015;166(1):125–131. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.069>.
43. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1377–1384.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.043>.
44. Ajagbe BO, Othman RA, Myrie SB. Plant Sterols, Stanols, and Sitosterolemia. *J AOAC Int*. 2015;98(3):716–723. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGEAjagbe>.
45. Salen G, Starc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1853–1857. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.027>.
46. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(4):444–451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr441>.
47. Леонтьева ИВ. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):27–40. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40>.
48. Леонтьева ИВ. Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):27–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Захарова, М.В. Ежов, И.И. Пшеничникова
 Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов
 Написание текста – И.И. Пшеничникова, Ю.В. Корчагина, В.В. Пупыкина
 Сбор и обработка материала – О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова
 Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, Ю.В. Корчагина, В.В. Пупыкина, П.А. Васильев, О.Н. Иванова, П.В. Баранова, Е.Ю. Захарова
 Анализ материала – И.И. Пшеничникова, О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова
 Редактирование – П.А. Васильев, О.Н. Иванова, П.В. Баранова, Е.Ю. Захарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова, М.В. Ежов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov, Irina I. Pshenichnikova
 Study concept and design – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov
 Text development – Irina I. Pshenichnikova, Yulia V. Korchagina, Viktoria V. Pupykina
 Collection and processing of material – Olga A. Okulova, Natalia D. Telezhnikova
 Literature review – Irina I. Pshenichnikova, Yulia V. Korchagina, Viktoria V. Pupykina, Peter A. Vasiluev, Olga N. Ivanova, Polina V. Baranova, Ekaterina Yu. Zakharova
 Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Olga A. Okulova, Natalia D. Telezhnikova
 Statistical processing – Irina I. Pshenichnikova
 Editing – Peter A. Vasiluev, Olga N. Ivanova, Polina V. Baranova, Ekaterina Yu. Zakharova
 Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; детский кардиолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Корчагина Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>; yuliakoba777@gmail.com

Пупыкина Виктория Викторовна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Окулова Ольга Анатольевна, врач – детский кардиолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; olga_okulova@bk.ru

Тележникова Наталья Дмитриевна, врач – детский кардиолог, заведующая отделением кардиологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Васильев Петр Андреевич, врач-генетик, научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; Vasiluev1993@yandex.ru

Иванова Ольга Николаевна, к.б.н., научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>

Баранова Полина Владимировна, научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Cardiologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Yulia V. Korchagina, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>; yuliakoba777@gmail.com

Viktoriya V. Pupykina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Olga A. Okulova, Pediatric Cardiologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; olga_okulova@bk.ru

Natalia D. Telezhnikova, Head of the Department of Cardiology, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Peter A. Vasiluev, Medical Geneticist, Researcher, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; Vasiluev1993@yandex.ru

Olga N. Ivanova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>

Polina V. Baranova, Researcher, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>

Ekaterina Yu. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; ezhov@mail.ru