

Ситостеролемия – редкое заболевание с тяжелыми клиническими проявлениями

И.И. Пшеничникова^{1,2,3✉}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, И.Н. Захарова¹, В.В. Пупыкина¹, С.Н. Борзакова^{1,2,3},

Н.Д. Тележникова², Е.С. Сластникова^{4,5}, Д.И. Садыкова⁵, П.А. Васильев⁶, Е.Ю. Захарова⁶, М.В. Ежов⁷

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 Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Республиканский центр липидологии для детей, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

⁵ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

⁶ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкина; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁷ 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

Резюме

Ситостеролемия – редкая аутосомно-рецессивная дислипидемия, обусловленная нарушением работы переносчиков стеролов, что ведет к избыточному всасыванию и недостаточной экскреции растительных стеролов и холестерина. Клиническая картина варьирует от ксантомоза до раннего атеросклероза и гематологических нарушений, нередко имитируя семейную гиперхолестеринемию. В статье представлены три клинических наблюдения, иллюстрирующие диагностические трудности и эффективность патогенетической терапии. *Клинический случай 1:* пациентка 15 лет с тяжелой гиперхолестеринемией и отрицательными результатами тестирования на классические гены семейной гиперхолестеринемии; полногеномное секвенирование выявило два варианта в *ABCG8* (с.1269G>T, p.Glu423Asp; с.322+456C>T). Диета с низким содержанием фитостеролов и эзетимиб обеспечили достижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности. *Клинический случай 2:* пациент 21 года с ранним генерализованным ксантомозом и крайне высокими уровнями фитостеролов; выявлен нонсенс-вариант *ABCG8* с.1083G>A, p.Trp361Ter. Назначение эзетимиба в сочетании с секвестрантом желчных кислот привело к выраженному снижению холестерина. *Клинический случай 3:* мальчик 2 лет 7 мес. с множественными ксантомами; установлена компаунд-гетерозиготность *ABCG8* (с.1715T>C, p.Leu572Pro; с.883G>A, p.Gly295Arg). На фоне эзетимиба достигнуто существенное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и регресс ксантом. Наблюдения подтверждают необходимость количественного определения фитостеролов и расширенного генетического поиска при «нетипичной семейной гиперхолестеринемии». Базой лечения остаются строгие диетические ограничения и эзетимиб; эффективность статинов ограничена. Раннее распознавание улучшает прогноз и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ситостеролемия, *ABCG5/ABCG8*, фитостеролы, эзетимиб, гиперхолестеринемия у детей

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Пупыкина ВВ, Борзакова СН, Тележникова НД, Сластникова ЕС, Садыкова ДИ, Васильев ПА, Захарова ЕЮ, Ежов МВ. Ситостеролемия – редкое заболевание с тяжелыми клиническими проявлениями. *Медицинский совет*. 2025;19(19):268–279. <https://doi.org/10.21518/ms2025-491>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitosterolemia is a rare disease with severe clinical manifestations

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3✉}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, Irina N. Zakharova¹, Viktoria V. Pupykina¹, Svetlana N. Borzakova^{1,2,3},

Natalia D. Telezhnikova², Evgeniia S. Slastnikova^{4,5}, Dinara I. Sadykova⁵, Peter A. Vasiluev⁶, Ekaterina Yu. Zakharova⁶,

Marat V. Ezhov⁷

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

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

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Republican Center of Lipidology for Children, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia

⁵ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

⁶ Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁷ Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Sitosterolemia is a rare autosomal recessive dyslipidemia caused by a defect in sterol transporters, leading to excess absorption and insufficient excretion of plant sterols and cholesterol. The clinical picture ranges from xanthomatosis to early atherosclerosis and hematological disorders, often mimicking familial hypercholesterolemia. Three clinical observations are presented, illustrating the diagnostic difficulties and the effectiveness of pathogenetic therapy. *Case 1:* a 15-year-old female patient with severe hypercholesterolemia and negative results of testing for the classic genes of familial hypercholesterolemia; whole-genome sequencing revealed two variants in *ABCG8* (*c.1269G>T, p.Glu423Asp; c.322+456C>T*). A diet low in phytosterols and ezetimibe ensured the achievement of target values of low-density lipoprotein cholesterol. *Case 2:* a 21-year-old patient with early generalized xanthomatosis and extremely high phytosterol levels; a nonsense variant of *ABCG8* (*c.1083G>A, p.Trp361Ter*) was detected. Administration of ezetimibe in combination with a bile acid sequestrant resulted in a significant decrease in cholesterol. *Case 3:* a boy aged 2 years 7 months with multiple xanthomas; compound heterozygosity of *ABCG8* (*c.1715T>C, p.Leu572Pro; c.883G>A, p.Gly295Arg*) was detected. Ezetimibe resulted in a significant decrease in low-density lipoprotein cholesterol and regression of xanthomas. These observations confirm the need for quantitative determination of phytosterols and extended genetic search in "atypical familial hypercholesterolemia". Strict dietary restrictions and ezetimibe remain the basis of treatment; the effectiveness of statins is limited. Early recognition improves prognosis and reduces the risk of cardiovascular complications.

Keywords: sitosterolemia, *ABCG5/ABCG8*, phytosterols, ezetimibe, hypercholesterolemia in children

For citation: Pshenichnikova II, Zakharova IN, Pupykina VV, Borzakova SN, Telezhnikova ND, Slastnikova ES, Sadykova DI, Vasiluev PA, Zakharova EYu, Ezhov MV. Sitosterolemia is a rare disease with severe clinical manifestations. *Meditinskij Sovet.* 2025;19(19):268–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-491>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ситостеролемия (OMIM #210250, #618666) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в генах *ABCG5* или *ABCG8*. Распространенность оценивается как 1 на 200 000 человек, однако генетические исследования указывают на потенциально более высокую распространенность, особенно среди определенных этнических групп [1]. Дисфункция белков-транспортеров приводит к повышенному всасыванию и сниженной экскреции фитостеролов (ситостерол, кампестерол, стигмастерол) и холестерина, вызывая их накопление в сыворотке крови [2]. Впервые описанная в 1974 г. [3], ситостеролемия проявляется ксантомами, преждевременным атеросклерозом, гемолитической анемией и макротромбоцитопенией [4]. Клиническая картина варьирует в зависимости от диетического потребления фитостеролов, отличая заболевание от семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [5].

Цель статьи – обобщить данные о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении ситостеролемии, проанализировать три клинических случая, предложить алгоритм дифференциальной диагностики и подчеркнуть необходимость раннего выявления для улучшения прогноза.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПАТОГЕНЕЗ

Недавние генетические исследования показывают, что ситостеролемия может быть более распространенной, чем считалось ранее. Например, мутации *ABCG8* чаще встречаются в азиатских популяциях [6]. По данным Exome Aggregation Consortium, примерно 1 из 220 человек является

носителем мутаций с потерей функции в генах *ABCG5* или *ABCG8*, что соответствует частоте гомозиготных или компаунд-гетерозиготных случаев около 1 на 200 000 [1]. Среди частых мутаций выделяются *c.1166G>A/p.Arg389His* и *c.1256G>A/p.Arg419His* в гене *ABCG5* [6]. Геномно-ассоциативные исследования (GWAS) выявили связь вариантов *ABCG5/ABCG8* с повышенным уровнем холестерина липопroteинов низкой плотности (ХС ЛНП) и риском ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7].

Патогенез обусловлен дисфункцией гетеродимеров *ABCG5/ABCG8*, транспортирующих фитостеролы и холестерин в кишечнике и печени [6, 8]. Эти белки взаимодействуют с транспортером NPC1L1, регулируя всасывание стеролов. Мутации нарушают их транспорт, вызывая накопление фитостеролов в сыворотке [5]. Накопление фитостеролов в мембранах клеток крови приводит к гематологическим аномалиям, включая гемолиз и макротромбоцитопению, возможно, за счет изменения текучести мембран и нарушения сигнальных путей [6].

Ранняя диагностика с помощью измерения уровня фитостеролов и генетического тестирования позволяет отличить ситостеролемию от СГХС и назначить эффективное лечение, включая диетические ограничения и эзетимеб [4]. *Табл. 1* суммирует ключевые аспекты патогенеза и диагностические критерии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления ситостеролемии чрезвычайно вариабельны: от полностью бессимптомного течения до тяжелых сердечно-сосудистых и гематологических осложнений, что обуславливает трудности раннего распознавания

● **Таблица 1.** Сравнение ситостеролемии и семейной гиперхолестеринемии
Table 1. Comparative analysis of sitosterolemia and familial hypercholesterolemia

Аспект	Ситостеролемия	Семейная гиперхолестеринемия
Патогенные варианты в генах	<i>ABCG5, ABCG8</i>	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>
Основной дефект	Повышенное всасывание фитостеролов и холестерина	Нарушение усвоения ХС ЛНП тканями
Клинические признаки	Ксантомы, атеросклероз, гемолиз, макротромбоцитопения	Ксантомы, атеросклероз
Диагностика	Уровень фитостеролов > 10 мкг/мл, генетическое тестирование	Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых и > 4,0 ммоль/л у детей и подростков младше 16 лет, генетическое тестирование
Терапия	Диета, эзетимиб	Диета, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9

Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

и частые диагностические ошибки [9]. Типичным дерматологическим маркером служат ксантомы – кожные, сухожильные, туберозные, которые нередко обнаруживаются у детей и молодых людей и могут быть более выражены, чем при гетерозиготной СГХС, даже на фоне умеренного повышения ХС ЛНП [4]. На сосудистом уровне накопление холестерина в интиме артерий ускоряет формирование атеросклеротической бляшки и предрасполагает к ранним клиническим событиям: стенокардии, инфаркту миокарда, а также к дегенеративному стенозу аортального клапана (у мужчин до 45 лет, у женщин до 55 лет) [10].

Гематологические нарушения занимают отдельное место в клинической картине. У 25–35% пациентов развивается гемолитическая анемия, связанная с встраиванием фитостеролов в мембранные эритроцитов, появлением стоматоцитов и хроническим гемолизом; клинически это проявляется утомляемостью, умеренной желтухой и снижением уровня гемоглобина [11]. У 20–30% больных отмечается макротромбоцитопения со снижением числа и увеличением размеров тромбоцитов, что обусловлено мембранный дисфункцией тромбоцитов и может сопровождаться повышенной кровоточивостью [11]. Приблизительно у 15% пациентов определяется спленомегалия, что может быть следствием хронического гемолиза и активации экстрамедуллярного кроветворения, особенно при выраженных гематологических проявлениях [9].

У части больных развиваются воспалительные поражения суставов с артритами и эпизодами артрита, вероятно, опосредованные накоплением стеролов в тканях [2]. В ряде случаев описаны поражения печени – от латентных изменений до так называемого «криптогенного» гепатита. Редко формируется цирроз, требующий трансплантации печени или приводящий к летальному исходу [9].

В целом фенотип ситостеролемии отличается значительной гетерогенностью: у одних пациентов регистрируются лишь незначительные гематологические отклонения, преимущественно в детском возрасте, тогда как у других клинические признаки долго отсутствуют и манифестируют уже во взрослой жизни [4, 12].

У детей раннего возраста заболевание может дебютировать выраженным кожными ксантомами и существенным повышением ХС ЛНП, особенно при искусственном

вскормлении смесями с высоким содержанием растительных стеролов. Перевод на казеиновые смеси с низким уровнем фитостеролов приводит к постепенной регрессии ксантом, хотя концентрации фитостеролов в крови остаются повышенными [4]. Такой наблюдаемый ответ на диетическую модификацию подтверждает ключевое значение абсорбции фитостеролов в патогенезе заболевания и подчеркивает необходимость ранней нутритивной коррекции у детей [13].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ситостеролемии требует комплексного подхода, включающего клиническую оценку, лабораторные исследования и генетическое тестирование. Основная цель – выявить повышенные уровни растительных стеролов и исключить другие липидные расстройства, такие как СГХС [2].

Клинические критерии диагностики ситостеролемии

В соответствии с обновленными японскими диагностическими рекомендациями [4], установление диагноза «ситостеролемия» опирается на совокупность клинических, лабораторных и генетических данных. Диагностическая модель включает следующие компоненты:

A. Клинические признаки:

- наличие кожных или сухожильных ксантом;
- преждевременное развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний: манифестация ИБС у мужчин младше 45 лет и женщин младше 55 лет.

B. Лабораторные показатели:

- повышение уровня ситостерола в сыворотке крови ≥ 10 мкг/мл (1 мг/дл; 10 мг/л).

C. Исключение других заболеваний:

- проведение дифференциальной диагностики с наследственной формой гиперхолестеринемии (включая гетерозиготную СГХС) и церебросухожильным ксантоматозом.

D. Генетическое подтверждение:

- идентификация патогенных или вероятно патогенных вариантов в генах *ABCG5* или *ABCG8*.

На основании сочетания указанных критериев предложена следующая классификация степени достоверности диагноза:

- **Достоверный диагноз:** соответствие всем четырем критериям (А-1, В-1, С, D).
- **Вероятный диагноз:** соответствие клиническим признакам, лабораторным данным и исключение альтернативной патологии (А-1, В-1, С) при отсутствии генетического подтверждения.
- **Возможный диагноз:** наличие типичных клинических проявлений (А-1 и А-2) и повышенного уровня ситостерола в сыворотке крови (В-1) при отсутствии данных о проведенной дифференциальной диагностике и/или генетическом анализе.

Лабораторная диагностика ситостеролемии

Ключевым методом подтверждения ситостеролемии является количественное определение фитостеролов в сыворотке крови. У пациентов наблюдается значительное повышение уровней ситостерола (>10 мкг/мл; норма: 0,99–3,88 мкг/мл у мужчин, 1,03–4,45 мкг/мл у женщин), кампестерола (>7 мкг/мл; норма: 0,7–2,8 мкг/мл) и стигмастерола (>1 мкг/мл; норма: 0,1–0,5 мкг/мл) [4]. Поскольку стандартные биохимические тесты не выявляют фитостеролы, применяются специализированные методы.

Газовая хроматография–масс-спектрометрия: золотой стандарт благодаря высокой чувствительности и специфичности, но ограничена высокой стоимостью и доступностью.

Высокоэффективная жидкостная хроматография: более доступна, но менее точна при низких концентрациях фитостеролов.

Газовая хроматография: используется реже из-за меньшей специфичности [2].

Уровень ХС ЛНП варьирует от нормального до повышенного (2,6–7,8 ммоль/л) в зависимости от генетических мутаций и диетического потребления фитостеролов [10]. Ограниченнная доступность газовой хроматографии–масс-спектрометрии подчеркивает необходимость разработки более простых и экономичных методов анализа фитостеролов для рутинной практики.

Генетическое тестирование

Генетическая верификация основывается на выявлении биаллельных (гомозиготных либо компаунд-гетерозиготных) патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *ABCG5* или *ABCG8* с использованием секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), таргетных панелей или подтверждающего секвенирования по Сэнгеру. Это позволяет уточнить этиологию заболевания и организовать каскадный семейный скрининг. В азиатских популяциях неоднократно описаны рецидивирующие варианты *ABCG5 c.1166G>A (p.Arg389His)* и *c.1256G>A (p.Arg419His)*, тогда как в европейских когортах спектр генетических изменений более гетерогенен и чаще вовлекает *ABCG8*. Указанные популяционные различия необходимо учитывать при интерпретации результатов генетического тестирования [9].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ситостеролемии базируется на сопоставлении клинических данных с результатами биохимических исследований и молекулярно-генетического тестирования (табл. 2). Прежде всего необходимо разграничение с СГХС, для которой типично устойчивое повышение ХС ЛНП и семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. При СГХС уровни фитостеролов остаются в пределах нормы, а ксантоматоз обусловлен выраженным повышением ХС ЛНП [4]. Для ситостеролемии характерны вариабельные значения ХС ЛНП, диспропорционально выраженные ксантомы и повышение уровня фитостеролов [14].

В дифференциально-диагностический ряд включают аутосомно-рецессивную гиперхолестеринемию, связанную с патогенными вариантами в *LDLRAP1* и чаще выявляемую в популяциях с высокой частотой родственных браков; уровни фитостеролов при ней не повышены, что позволяет отграничить данное заболевание от ситостеролемии. Отдельно рассматривается церебросухожильный

● **Таблица 2.** Сравнение ситостеролемии с другими дислипидемиями

● **Table 2.** Comparative analysis of sitosterolemia with other dyslipidemias

Аспект	Ситостеролемия	СГХС	Аутосомно-рецессивная СГХС	Церебросухожильный ксантоматоз
Патогенные варианты в генах	<i>ABCG5/ABCG8</i>	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	<i>LDLRAP1</i>	<i>CYP27A1</i>
Биохимические маркеры	Фитостеролы >10 мкг/мл	Уровень ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л у взрослых и $>4,0$ ммоль/л у детей и подростков младше 16 лет, генетическое тестирование	Уровень ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л у взрослых и $>4,0$ ммоль/л у детей и подростков младше 16 лет, генетическое тестирование	Холестанол >1 мг/дл
Клинические признаки	Ксантомы, атеросклероз, гемолиз	Ксантомы, атеросклероз	Ксантомы, атеросклероз	Ксантомы, катаракта, неврологические нарушения
Семейный анамнез	ИБС отсутствует	ИБС частая	ИБС редкая	Неврологические нарушения, диарея
Диагностика	Уровень фитостеролов, NGS	Липидный профиль, NGS	Липидный профиль, NGS	Уровень холестанола, NGS

Примечание. СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ксантоматоз, для которого характерны ксантомы в сочетании с хронической диареей, ранней катарактой и прогрессирующими неврологическими нарушениями. Лабораторным критерием служит повышение холестанола при нормальных концентрациях фитостеролов [4].

Надежная верификация нозологической принадлежности достигается при интеграции фенотипической оценки с определением целевых биомаркеров (фитостеролы, холестанол) и последующим генетическим анализом.

ЛЕЧЕНИЕ СИТОСТЕРОЛЕМИИ

Лечение ситостеролемии направлено на снижение уровня фитостеролов и холестерина в плазме, предотвращение сердечно-сосудистых и гематологических осложнений. Основные подходы включают диетические ограничения, фармакологическую терапию и регулярный мониторинг [2].

Диетические ограничения

Целью диетотерапии является максимально возможное снижение нагрузки фитостеролами – ниже типично-го популяционного уровня – при сохранении адекватной энергетической ценности и нутритивной полноценности рациона (*приложение 1: Диетологические рекомендации при ситостеролемии; приложение 2: Примерный диетический план на сутки – на сайте журнала Медицинский совет <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/ms-19-2025-prilozhenie-psheinichnikova-ezetimib.docx>.*

Ключевым элементом служит исключение либо резкое ограничение основных пищевых источников фитостеролов: растительных масел и кулинарных жиров/спредов (включая подсолнечное, кукурузное, соевое и др.), маргарина и продуктов, «обогащенных фитостеролами» (йогуртов, напитков, мазевых продуктов с заявлением эффектом снижения холестерина), орехов и семян, изделий из цельного зерна и отрубей (включая мюсли и хлебцы), авокадо, а также продуктов с высоким содержанием какао/шоколада. Отдельно учитываются продукты с высоким содержанием холестерина: субпродукты (печень, мозги), яичный желток, креветки и моллюски допускаются эпизодически и в умеренных количествах с учетом целевых значений ХС ЛНП.

Предпочтение отдают постным источникам белка (курица/индейка без кожи, постная говядина), рыбе – белой или умеренно жирной – как источнику белка и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, молочным продуктам пониженной жирности (молоко 1–2,5%, кисломолочные продукты, творог/йогурт без добавленных растительных масел), очищенным крупам и рафинированным зерновым (белый рис, пшеничная мука без зародышей, макаронные изделия из рафинированной муки), а также овощам и фруктам с низким содержанием фитостеролов (например, картофель, огурец, кабачок, яблоко, груша). Рекомендуются щадящие технологии приготовления – варка, тушение, запекание, гриль без добавления жира; при технологической необходимости масло используют в минимальном количестве [9].

В младенческом возрасте при искусственном вскармливании показана замена соевых и иных смесей

с повышенным содержанием растительных стеролов на казеиновые низкофитостерольные формулы, что способствует регрессии ксантом и снижению уровней ХС ЛНП [4]. Динамическое наблюдение включает регулярную оценку липидного профиля и клинического статуса. При длительном соблюдении низкожирового рациона требуется мониторирование статуса жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К) с последующей коррекцией выявленных дефицитов. Для повышения приверженности целесообразны ведение пищевого дневника, обучение пациента и членов семьи, а также периодическая корректировка меню, позволяющая поддерживать диетические ограничения без риска нутритивной недостаточности.

Фармакологическая терапия

Эзетимиб (5–10 мг в сутки) – препарат выбора, снижающий всасывание фитостеролов в кишечнике. В тяжелых случаях может применяться холестирамин (4–8 г/сут) для усиления экскреции стеролов. Статины неэффективны, т. к. не влияют на метаболизм фитостеролов [2].

Мониторинг

Рекомендуется измерять уровни фитостеролов и ХС ЛНП каждые 3–6 мес. для оценки эффективности терапии. Целевой уровень ситостерола – снижение на 50% от исходного в течение 6 мес. Регулярное обследование включает электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию и анализы крови для контроля гематологических осложнений [4].

Профилактика осложнений

Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений пациентам рекомендуется вести здоровый образ жизни, включающий регулярные физические упражнения и поддержание нормальной массы тела. У пациентов с уже развитой ИБС лечение ситостеролемии должно сочетаться со стандартными рекомендациями по ведению сердечно-сосудистых заболеваний, включая контроль артериального давления и, при необходимости, антитромбоцитарную терапию [10].

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения имеют решающее значение для предотвращения прогрессирования атеросклероза и улучшения прогноза. Пациентам и их семьям рекомендуется генетическое консультирование для выявления носителей мутаций в генах ABCG5 или ABCG8 и профилактики осложнений у родственников [9].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка, 15 лет, впервые обследована в сентябре 2023 г. по поводу выраженной гиперхолестеринемии: общий холестерин (ОХС) – 11,3 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,5 ммоль/л, при нормальных значениях холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Клинически отмечался дефицит массы; кожные и сухожильные ксантомы/ксантелазмы отсутствовали. Семейный анамнез отягощен: у обоих родителей – гиперхолестеринемия; у отца – инфаркт миокарда в 55 лет на фоне сахарного диабета 2-го типа; по обеим линиям отмечены цереброваскулярные события.

Гиперлипидемия впервые зафиксирована в 6-летнем возрасте, однако наблюдение не проводилось. В 15 лет, при повторной верификации дислипидемии, пациентка направлена в специализированный центр. До обращения самостоятельно принимала комбинированную терапию (розувастатин 30 мг + эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки), на фоне которой сохранялась гиперхолестеринемия (ОХС – 6,23 ммоль/л). Обследование исключило вторичные причины; по данным эхокардиографии структурной патологии сердца не выявлено. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии составила по 0,41 мм с обеих сторон, что соответствует возрастной норме [15]. У пациентки заподозрена СГХС, рекомендована модификация образа жизни; доза розувастатина увеличена до 40 мг/сут в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, что позволило достичь целевого уровня ХС ЛНП < 3,5 ммоль/л (октябрь 2023 г.).

Таргетное секвенирование генов, ассоциированных с СГХС (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* и др.), патогенных вариантов не выявило; обнаружен полиморфизм *APOE rs429358* (*p.Cys130Arg*), наличие которого не объясняло фенотип и не отменяло дальнейших диагностических поисков. В период отмены терапии после получения отрицательного генетического результата отмечено повторное повышение ОХС и ХС ЛНП. Возобновление комбинированной терапии в прежних дозах вновь обеспечило достижение целевых значений (февраль 2024 г.). Расширенная панель, включавшая в том числе *ABCG5/ABCG8* и *LIPA*, также не выявила патогенных изменений.

С учетом тяжести фенотипа и недостаточного ответа на статины проведено полногеномное секвенирование (ноябрь 2024 г.), по результатам которого идентифицированы два варианта в *ABCG8*: известный миссенс-вариант *c.1269G>T* (*p.Glu423Asp*), ранее описанный в составе компаунд-гетерозигот у пациентов с ситостеролемией, и новый инtronный вариант *c.322+456C>T*, потенциально влияющий на сплайсинг. На основании совокупности данных у пациентки диагностирована ситостеролемия. Розувастатин отменен, назначены диета с низким содержанием фитостеролов и монотерапия эзетимибом 10 мг/сут; на этом фоне достигнут целевой уровень ХС ЛНП.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Ф., родился 15.07.2004 от первой беременности, протекавшей без осложнений, и срочных родов. Масса тела при рождении составила 3 800 г, рост – 55 см. Физическое и психомоторное развитие до 1 года соответствовало возрастным нормам. В возрасте 1 года 3 мес. появились кожные ксантомы с характерной оранжевой пигментацией, локализованные в области локтевых сгибов, ахилловых сухожилий, паховых, ягодичных и подколенных складок. К 3 годам ксантомы самостоятельно регресировали без остаточных изменений.

В возрасте 1 года 10 мес. при лабораторном обследовании выявлена выраженная гиперхолестеринемия: ОХС – 30,2 ммоль/л, ХС ЛНП – 22,6 ммоль/л, ТГ – 0,46 ммоль/л. На основании имеющихся данных предварительно

диагностирована СГХС. С этого возраста начата терапия статинами (последовательно – ловастатином, симвастатином, розувастатином) в сочетании с гиполипидемической диетой. На фоне лечения уровень ОХС снизился до 15 ммоль/л к 3 годам, однако нормализация показателей липидного профиля не достигнута.

Семейный анамнез не отягощен по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям. У матери ОХС составил 4,7 ммоль/л, у отца – 6,2 ммоль/л (ХС ЛНП – 4,81 ммоль/л). У бабушки по материнской линии ОХС – 8,7 ммоль/л (ХС ЛНП – 6,8 ммоль/л), по отцовской линии ОХС – 6,8 ммоль/л (ХС ЛНП – 5,01 ммоль/л). Систематический каскадный скрининг в семье не проводился.

Диагностический поиск

В возрасте 9 лет (2013 г.) пациент консультирован кардиологом-липидологом специализированного федерального центра, который заподозрил ситостеролемию на основании атипичного течения гиперхолестеринемии и отсутствия в семейном анамнезе ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Лабораторные показатели на момент консультации: ОХС – 9,08 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,25 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,46 ммоль/л, ТГ – 0,81 ммоль/л, липопротеин(а) – 0,04 г/л, аполипопротеин А1 – 138 мг/дл, аполипопротеин В – 147 мг/дл.

Инструментальная диагностика в 2013 г. включала ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА), которое выявило атеросклеротическую бляшку в правой подключичной артерии, вызывающую стеноз 25–30% (высота бляшки до 2 мм, гетерогенная структура, локализация по одной стенке). Также отмечены врожденные S-образные деформации позвоночных артерий на уровне С4–С5 без признаков гемодинамического дефицита. Толщина КИМ общей сонной артерии составила 0,45 мм, что соответствовало 95-му процентилю возрастного распределения [15]. Эхокардиография показала краевое утолщение створки аортального клапана между правой коронарной и некоронарной створками. Функция миокарда левого желудочка была сохранена (фракция выброса > 60%), регургитация на клапанах отсутствовала или не превышала степени I.

В 2014 г. в лаборатории Hospital de Palamós (Испания) был выполнен анализ сывороточных стеролов, продемонстрировавший крайне высокие значения: ситостерол – 344,8 мкмоль/л (143,0 мкг/мл), кампстестерол – 204,0 мкмоль/л (81,74 мкг/мл)¹. На основании этих данных диагноз «ситостеролемия» был лабораторно подтвержден. Для генетической верификации диагноза выполнен молекулярно-генетический анализ генов *ABCG5* и *ABCG8* методом секвенирования по Сэнгеру. Выявлен патогенный нонсенс-вариант *NM_022437.3:c.1083G>A*, *p.(Trp361Ter)*, приводящий к замене триптофана в позиции 361 на стоп-кодон, что обусловливает преждевременное прекращение трансляции и полную потерю функции

¹ Референсные интервалы лаборатории Hospital de Palamós: ситостерол ≤ 3,0 мкмоль/л (1,24 мкг/мл), кампстестерол ≤ 3,0 мкмоль/л (1,20 мкг/мл), холестанол 2,2–12,6 мк (0,86–4,90 мкг/мл). Здесь и далее пересчет в мкг/мл выполнен по формуле: мкг/мл = мкмоль/л × (М.м./г/моль) / 1000; использованы молекулярные массы: ситостерол 414,71 г/моль, кампстестерол 400,68 г/моль, холестанол 388,65 г/моль.

белка. Второй вариант в генах *ABCG5/ABCG8* не идентифицирован, что не позволяет полностью подтвердить аутосомно-рецессивный механизм наследования. Планируется проведение расширенного секвенирования (whole exome sequencing, WES) для поиска дополнительных генетических вариантов, потенциально связанных с нарушением метаболизма стеролов.

В возрасте 20 лет (2024 г.) при УЗДГ БЦА выявлено прогрессирование атеросклеротических изменений: локальное утолщение КИМ в синусе правой внутренней сонной артерии до 1,2 мм, квалифицированное как атеросклеротическая бляшка. Толщина КИМ общих сонных артерий составила 0,50–0,55 мм. Другие сегменты артерий не содержали бляшек. Врожденная патологическая извитость позвоночных артерий сохранилась, но без признаков гемодинамически значимых нарушений кровотока. Показатели кровотока остались симметричными, с физиологическими скоростными характеристиками.

Динамика липидного профиля

Динамика липидных показателей отражена в табл. 3 на основании доступных данных за период наблюдения.

Лечение и динамика

С 2013 г. (в возрасте 9 лет) пациенту назначен эзетимиб в дозе 10 мг/сут. Терапия хорошо переносилась, регулярный контроль печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и креатинфосфокиназы (КФК) каждые 3 мес. не выявлял отклонений.

В подростковом возрасте (13–17 лет) приверженность к диетическим рекомендациям была низкой, что, вероятно, ограничивало эффективность лечения. С 18 лет пациент строго соблюдает диету с низким содержанием фитостеролов.

В 2024 г., ввиду недостаточной эффективности монотерапии эзетимибом (ХС ЛНП оставался повышенным),

дополнительно назначен холестирамин в дозе 8 г/сут, разделенной на два приема. Контроль липидного профиля на фоне комбинированной терапии показал дальнейшее снижение ОХС до 3,5 ммоль/л и ХС ЛНП до 2,1 ммоль/л. Печеночные ферменты оставались в пределах нормы. Данные повторного ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий за последний год отсутствуют, что ограничивает оценку динамики сосудистых изменений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациент Б., 12.12.2021 г. р., от четвертой доношенной беременности; роды без осложнений; масса при рождении – 3 000 г, длина – 51 см; грудное вскармливание. Развитие соответствовало возрасту, хронические заболевания не отмечались; из перенесенных – ОРВИ, ветряная оспа; гемангиома передней брюшной стенки в стадии самопроизвольной инволюции. Вакцинация не проводилась (по решению родителей).

Семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Оценка уровня холестерина в семье ранее не проводилась.

С июля 2024 г. (2 года 7 мес.) отмечено появление и быстрое развитие множественных ксантом диаметром до 1 см над голеностопными и локтевыми суставами, в межъягодичной складке, на предплечьях и в межпальцевых складках кистей (рис. 1). Липидограмма от 10.09.2024: ОХС – 18,0 ммоль/л, ХС ЛНП – 16,07 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,56 ммоль/л, ТГ – 1,2 ммоль/л.

Диагностический путь и верификация

На этапе первичного консультирования (октябрь 2024 г.), учитывая выраженную чистую гиперхолестеринемию и генерализованный ксантоматоз, ошибочно заподозрена гомозиготная СГХС; пациент направлен на

■ **Таблица 3. Динамика липидных показателей пациента**

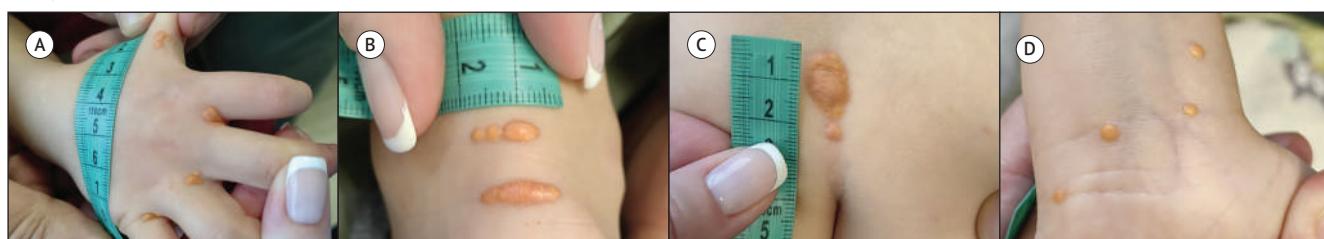
■ **Table 3. Changes in patient's lipid metabolism parameters over time**

Возраст	Год	ОХС (ммоль/л)	ХС ЛНП (ммоль/л)	ХС ЛВП (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	Примечания
1 год 10 мес.	2006	30,2	22,6	-	0,46	Начало терапии статинами
3 года	2007	15,0	-	-	-	На фоне статинов и диеты
9 лет	2013	9,08	7,25	1,46	0,81	Начало терапии эзетимибом
20 лет	2024	6,5	4,5	1,5	0,9	Эзетимиб + строгая диета

Примечание. ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопroteинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопroteинов высокой плотности.

■ **Рисунок 1. Множественные ксантомы диаметром до 1 см до лечения**

■ **Figure 1. Multiple xanthomas up to 1 cm in diameter before treatment**



А – тыльная поверхность кисти, межпальцевые складки: множественные туберозные ксантомы (масштаб – сантиметровая лента); В – область голеностопа сзади: туберозные ксантомы различного диаметра; С – межъягодичная складка: бляшковидная/туберозная ксантома; Д – область лучезапястного сустава: мелкие туберозные ксантомы.

генетическое подтверждение. По результатам NGS выявлены два гетерозиготных варианта в *ABCG8* (*c.1715T>C, p.Leu572Pro; c.883G>A, p.Gly295Arg*), что позволило установить диагноз «ситостеролемия» и скорректировать дальнейшую тактику. Выполнено количественное определение плазменных стеролов, подтвердившее патологическое накопление: кампестерол – 26,45 мкмоль/л (10,60 мкг/мл), ситостерол – 38,08 мкмоль/л (15,79 мкг/мл), холестанол – 10,31 мкмоль/л (4,01 мкг/мл)².

Инструментальная и лабораторная диагностика (18–19.12.2024)

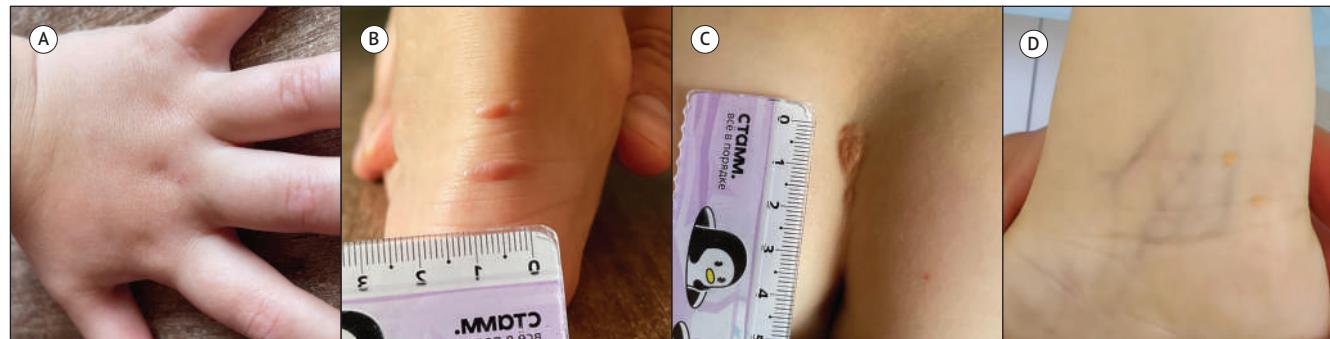
УЗИ органов брюшной полости: перегиб желчного пузыря. УЗДГ БЦА: признаков атеросклероза не выявлено; толщина КИМ общих сонных артерий справа и слева по 0,4 мм. Эхокардиография: клапанные структуры без патологических изменений; в полости левого желудочка – эктопические хорды; глобальная сократимость сохранена. Эластометрия печени: фиброз отсутствует, стеатоз степени III. ЭКГ: синусовая аритмия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На том же этапе лабораторно: ОХС – 10,44 мкмоль/л, ХС ЛНП – 8,61 мкмоль/л, ХС ЛВП – 1,34 мкмоль/л, ТГ – 1,07 мкмоль/л; коэффициент атерогенности – 6,79; глюкоза – 4,11 мкмоль/л, общий билирубин – 9,15 мкмоль/л, АлАТ – 15,10 Ед/л, АсАТ – 33,60 Ед/л, креатинин – 29,50 мкмоль/л.

Лечение и динамика

С октября 2024 г. проводилась гиполипидемическая диета со строгим ограничением растительных жиров; целевой уровень ХС ЛНП < 4,0 мкмоль/л достигнут не был, в связи с чем 18.12.2024 назначен эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки; препарат назначается с 6 лет, в данном случае – off-label с учетом возраста. Переносимость препарата хорошая, нежелательных явлений не зафиксировано. По данным лабораторного контроля от 30.01.2025: ОХС – 5,06 мкмоль/л, ХС ЛНП – 3,40 мкмоль/л, ХС ЛВП – 1,46 мкмоль/л, ТГ – 0,78 мкмоль/л. Повторный контроль 12.04.2025: ОХС – 4,35 мкмоль/л, ХС ЛНП – 2,51 мкмоль/л, ХС ЛВП – 1,68 мкмоль/л, ТГ – 0,64 мкмоль/л; креатинин – 27,0 мкмоль/л, АлАТ – 15,5 Ед/л, АсАТ – 39,3 Ед/л,

² Здесь и далее в тексте используются следующие референсные значения, указанные лабораторией: кампестерол 0,08–3,05 мкмоль/л (=0,03–1,22 мкг/мл); ситостерол 0,35–3,38 мкмоль/л (=0,15–1,40 мкг/мл); холестанол 0,25–4,41 мкмоль/л (=0,10–1,71 мкг/мл).

● Рисунок 2. Регресс ксантоматоза через 4 мес. на фоне терапии
● Figure 2. Regression of xanthomatosis after 4 months of therapy



А – тыльная поверхность кисти: выраженное уменьшение / почти полная регрессия элементов; В – область голеностопа сзади: заметная положительная динамика, единичные небольшие узелки; С – межъягодичная складка: существенное уменьшение размеров очага; Д – область лучезапястного сустава: остаточные мелкие элементы.

КФК – 206 Ед/л. Через 4 мес. отмечены клиническое улучшение (по словам родителей, улучшение аппетита) и регресс ксантоматоза; размеры очагов над голеностопными и локтевыми суставами, в межъягодичной складке, на предплечьях и в межпальцевых складках кистей заметно уменьшились (рис. 2).

Семейное обследование

Сестра 2016 г. р.

В декабре 2024 г. по данным липидограммы: ОХС – 5,82 мкмоль/л, ХС ЛНП – 3,45 мкмоль/л, ХС ЛВП – 2,12 мкмоль/л, ТГ – 0,55 мкмоль/л (КА – 1,75). По УЗИ общих сонных артерий толщина КИМ – в пределах возрастной нормы, признаков атеросклеротического поражения не выявлено. Эластометрия печени: фиброз не определялся, выявлен стеатоз степени 0–II. Концентрации стеролов существенно повышены: кампестерол – 49,68 мкмоль/л (19,91 мкг/мл), ситостерол – 65,82 мкмоль/л (27,30 мкг/мл), холестанол – 9,41 мкмоль/л (3,66 мкг/мл). По результатам молекулярно-генетического тестирования (NGS) обнаружены те же два гетерозиготных варианта, что и у probanda: *ABCG8: c.1715T>C (p.Leu572Pro, «вероятно патогенный») и c.883G>A (p.Gly295Arg, «вариант неопределенного клинического значения»)*. Интерпретация – компаунд-гетерозиготность.

Сестра 2014 г. р.

Исходно по результатам липидограммы в декабре 2024 г.: ОХС – 4,40 мкмоль/л, ХС ЛНП – 2,92 мкмоль/л, ХС ЛВП – 1,23 мкмоль/л (КА – 2,58). По данным УЗИ брахиоцефальных артерий: утолщение КИМ справа до 0,8–0,9 мм (признаки морфологических изменений атерогенного характера), слева без отклонений от нормы. По данным эластометрии печени: стеатоз степени I–II, признаков фиброза не выявлено. Концентрации стеролов соответствуют референсным интервалам лаборатории: кампестерол – 0,52 мкмоль/л (0,21 мкг/мл), ситостерол – 0,37 мкмоль/л (0,15 мкг/мл), холестанол – 0,97 мкмоль/л (0,38 мкг/мл). NGS выполнено; на момент подготовки рукописи результаты проходят окончательную валидацию/классификацию и потому в основной анализ не включены.

Родители

■ Отец. Липидограмма от 17.10.2024: ОХС – 6,16 мкмоль/л, ХС ЛНП – 4,73 мкмоль/л, ХС ЛВП – 1,29 мкмоль/л, ТГ – 1,59 мкмоль/л. Фитостеролы: кампестерол – 1,44 мкмоль/л

(0,58 мкг/мл), ситостерол – 0,93 мкмоль/л (0,39 мкг/мл), холестанол – 1,50 мкмоль/л (0,58 мкг/мл). По данным NGS: гетерозиготный вариант *ABCG8 c.883G>A (p.Gly295Arg)*, вариант неопределенного клинического значения; статус носителя, совместимый с отцовской передачей этого варианта probанду и сестре 2016 г.р. по данным сегрегации.

■ **Мать.** Липидограмма от 17.10.2024: ОХС – 6,22 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,95 ммоль/л, ХС ЛВП – 2,48 ммоль/л, ТГ – 1,13 ммоль/л. Фитостеролы (те же референсные интервалы): кампестерол – 2,71 мкмоль/л (1,09 мкг/мл), ситостерол – 1,57 мкмоль/л (0,65 мкг/мл), холестанол – 2,56 мкмоль/л (0,99 мкг/мл). NGS: гетерозиготный вариант *ABCG8 c.1715T>C (p.Leu572Pro)*, «вероятно патогенный»; статус носителя, совместимый с материнской передачей варианта probанду и сестре 2016 г.р.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует широкий спектр фенотипических проявлений ситостеролемии – от раннего генерализованного ксантоматоза с выраженной «гомозиготоподобной» гиперхолестеринемией (*клиническое наблюдение 3*) до подросткового дебюта без ксантом и преимущественно «кардиологического» маршрута (*клиническое наблюдение 1*), а также молодого взрослого с прогрессирующими сосудистыми изменениями (*клиническое наблюдение 2*). Общим диагностическим ключом во всех случаях являлось прямое определение фитостеролов в плазме крови и/или молекулярно-генетическая верификация патогенных вариантов в генах *ABCG5* или *ABCG8*. Наиболее частыми ошибками были некорректная классификация пациентов как имеющих СГХС и недооценка влияния диетических факторов на фенотип [4].

Современные генетические данные указывают, что заболевание недооценено: по данным Консорциума по агрегации данных экзома (Exome Aggregation Consortium, ExAC), приблизительно 1 из ~220 человек несет варианты *ABCG5/ABCG8* с потерей функции (Loss-of-Function, LoF), что дает ориентировочную частоту биалльных случаев порядка $\geq 1:200\,000$; реальные цифры, вероятно, выше за счет миссенс-вариантов и неполной детекции структурных изменений. Гены *ABCG5/ABCG8* ассоциированы с уровнем ХС ЛНП и риском ИБС в популяции; для гетерозиготных носителей LoF-вариантов *ABCG5* отмечено увеличение ХС ЛНП и двукратный рост риска коронарных событий. Эти данные подкрепляют необходимость раннего генетического тестирования у «СГХС-негативных» пациентов с чистой гиперхолестеринемией [4, 16, 17].

Отличительными диагностическими признаками ситостеролемии по сравнению с СГХС являются: вариабельные уровни ХС ЛНП, нередко несоразмерные выраженности ксантоматоза; достоверное повышение плазменных фитостеролов; рецессивный тип наследования и отсутствие типичного семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенетическая ось *NPC1L1 ↔ ABCG5/ABCG8* определяет баланс всасывания и экскреции стеролов; при дефекте комплекса

ABCG5/ABCG8 накапливаются растительные стеролы. Практический алгоритм обследования включает три последовательных шага: определение уровней фитостеролов → молекулярно-генетическое тестирование (NGS-панель с *ABCG5/ABCG8*) → каскадный семейный скрининг [2].

Основой лечения является сочетание диеты с низким содержанием фитостеролов и фармакологической блокады кишечной абсорбции стеролов. Эзетимиб, ингибитор *NPC1L1*, продемонстрировал способность снижать как уровни фитостеролов, так и ХС ЛНП и рассматривается как препарат первой линии. Секвестранты желчных кислот применяются при недостаточной эффективности монотерапии. В отличие от СГХС, статины оказывают вариабельное влияние и могут повышать уровень ситостерола; их назначение целесообразно рассматривать только для контроля ХС ЛНП при высоком сердечно-сосудистом риске. Мониторинг эффективности терапии должен включать как ХС ЛНП (основной клинический маркер), так и уровни фитостеролов (этиологический маркер). Клинические примеры подтверждают, что раннее назначение диеты и эзетимиба приводят к значительному снижению ХС ЛНП и регрессу ксантоматоза, а добавление секвестранта желчных кислот обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП у пациентов с частичным ответом [4].

Практические рекомендации

Пациентам детского и подросткового возраста с ксантоматозом, изолированной гиперхолестеринемией и/или нетипичным семейным анамнезом необходимо проведение биохимического исследования на фитостеролы и включение генов *ABCG5/ABCG8* в первую линию молекулярного поиска. При подтверждении диагноза следует незамедлительно назначить диету и эзетимиб с возможным присоединением секвестрантов желчных кислот при неполном эффекте. Обязателен каскадный семейный скрининг с возможной повторной интерпретацией неопределенных генетических вариантов (включая анализ РНК и структурных перестроек) по мере накопления данных [18].

Ограничения работы

Наблюдения носят описательный характер. У одного пациента отсутствовали прямые измерения фитостеролов; часть генетических вариантов требует функциональной валидации; межлабораторная вариабельность методик количественного анализа фитостеролов ограничивает сопоставимость. Эти ограничения типичны для клинических серий и не снижают прикладной ценности выявленных паттернов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммарный анализ трех клинических наблюдений подтверждает, что ситостеролемия является самостоятельной и нередко недооцененной причиной выраженной или изолированной гиперхолестеринемии у детей и молодых взрослых, часто ошибочно трактуемой как СГХС. Диагностически значимыми признаками выступают

несоразмерность выраженности ксантоматоза уровня ХС ЛНП, отсутствие типичного для СГХС семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий и вариабельность липидного профиля на фоне стандартной статиновой терапии. Во всех случаях определяющее значение имели количественное измерение фитостеролов в плазме и молекулярно-генетическая верификация би-allelльных вариантов в *ABCG8*. Терапевтическая стратегия, ориентированная на патогенез (строгое ограничение пищевых фитостеролов и эзетимиб как препарат первой линии), обеспечила клинико-биохимическое улучшение во всех наблюдениях. При выборе эзетимиба допустимо применение различных торговых наименований, однако к практическим преимуществам стоит отнести наличие зарегистрированного российского препарата стандартной дозировки 10 мг и с возрастными показаниями (с 6 лет), что упрощает назначение в педиатрии и может способствовать приверженности; окончательный выбор определяется клинической целесообразностью и доступностью. Роль статинов при ситостерolemии ограничена и не должна рассматриваться как основа лечения. Мониторинг эффективности целесообразно проводить

с регулярной оценкой уровней ХС ЛНП и плазменных фитостеролов с периодичностью 3–6 мес., с расширением инструментального контроля сосудистого статуса по показаниям. Полученные данные обосновывают необходимость включения раннего количественного определения плазменных фитостеролов (ситостерол, кампестерол, при наличии – стигмастерол) в первичный алгоритм обследования пациентов с «нетипичной СГХС», стандартизации отчетности (указание метода, единиц измерения и референсных интервалов) и рутинного тестирования *ABCG5/ABCG8* на раннем этапе диагностического поиска. При подтверждении диагноза показано каскадное семейное обследование с последующей переклассификацией вариантов неопределенного клинического значения по мере накопления доказательств. Реализация указанных мер способна сократить время до постановки диагноза, снизить необоснованное применение статинов и улучшить долгосрочные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ситостерolemией.



Поступила / Received 01.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2025

Принята в печать / Accepted 02.10.2025

Список литературы / References

- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T et al. Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285–291. <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
- 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>.
- 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/JCI07640>.
- 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>.
- Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest*. 2002;110(5):671–680. <https://doi.org/10.1172/JCI16001>.
- 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>.
- Patel SB, Salen G, Hidaka H, Kviterovich PO, Stalenhoef AF, Miettinen TA et al. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *J Clin Invest*. 1998;102(5):1041–1044. <https://doi.org/10.1172/JCI3963>.
- Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet*. 2001;27(1):79–83. <https://doi.org/10.1038/83799>.
- Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A (eds). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13180/>.
- Farzam K, Morgan RT. Sitosterolemia (Phytosterolemia). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572142/>.
- Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'marcaigh AS, Kendra JR, Jowitt 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>.
- Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Корчагина ЮВ, Пупыкина ВВ, Окулова ОА, Тележникова НД и др. Ситостерolemия (фитостерolemия): выявление, лечение и прогноз. *Медицинский совет*. 2024;18(19):198–205. <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.
Pshenichnikova II, Zakhارова ИН, Корчагина ЮВ, Пупыкина ВВ, Окулова ОА, Тележникова НД et al. Sitosterolemia (phytosterolemia): Diagnosis, treatment and prognosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):198–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.
- Su SQ, Xiong DS, Ding XM, Kuang JA, Lin YC. Pediatric patients with familial inherited sitosterolemia: Two case reports. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:927267. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.927267>.
- Guay SP, Paquette M, Blais C, Gosse G, Baass A. Two Cases of Sitosterolemia Falsely Diagnosed as Familial Hypercholesterolemia: Could Digging Deeper Have Avoided Harm? *JCEM Case Reports*. 2024;2(5):luae086. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae086>.
- Drole Torkar A, Plesnik E, Groselj U, Battelino T, Kotnik P. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:597768. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.597768>.
- 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>.
- Nomura A, Emdin CA, Won HH, Peloso GM, Natarajan P, Ardissono D et al. Heterozygous ABCG5 gene deficiency and risk of coronary artery disease. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):417–423. <https://doi.org/10.1161/CIRCPGEN.119.002871>.
- Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab*. 2008;7(6):508–519. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.04.001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов

Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов, Д.И. Садыкова, Е.Ю. Захарова

Написание текста – И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина

Сбор и обработка материала – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова, Н.Д. Тележникова, Е.С. Сластникова, Д.И. Садыкова

Обзор литературы – В.В. Пупыкина, И.И. Пшеничникова

Анализ материала – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, Е.Ю. Захарова, П.А. Васильев

Статистическая обработка – И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина

Редактирование – И.Н. Захарова, М.В. Ежов, Д.И. Садыкова, Е.Ю. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, В.В. Пупыкина, С.Н. Борзакова, Н.Д. Тележникова, Е.С. Сластникова, Д.И. Садыкова, П.А. Васильев, Е.Ю. Захарова, М.В. Ежов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov

Study concept and design – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov, Dinara I. Sadykova, Ekaterina Yu. Zakharova

Text development – Irina I. Pshenichnikova, Viktoria V. Pupykina

Collection and processing of material – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova, Natalia D. Telezhnikova, Evgenii S. Slastnikova,

Dinara I. Sadykova

Literature review – Viktoria V. Pupykina, Irina I. Pshenichnikova

Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Ekaterina Yu. Zakharova, Peter A. Vasiluev

Statistical processing – Irina I. Pshenichnikova, Viktoria V. Pupykina

Editing – Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov, Dinara I. Sadykova, Ekaterina Yu. Zakharova

Approval of the final version of the article – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Viktoria V. Pupykina, Svetlana N. Borzakova,

Natalia D. Telezhnikova, Evgenii S. Slastnikova, Dinara I. Sadykova, Peter A. Vasiluev, Ekaterina Yu. Zakharova, Marat V. Ezhov

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

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; врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; pshenichnikovaii@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

Пупыкина Виктория Викторовна, ассистент 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

Борзакова Светлана Николаевна, 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; заведующая организационно-методическим отделом по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

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

Сластникова Евгения Сергеевна, к.м.н., главный внештатный детский специалист-кардиолог г. Казани, заведующая консультативным кабинетом, Республиканский центр липидологии для детей, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; старший преподаватель кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>; e.slastnikova@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна, чл.-корр. АН РТ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный врач РТ, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>; sadykovadi@mail.ru

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

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-исследовательского института 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>; marat_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 Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Paediatrician, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; pshenichnikovaii@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after 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

Viktoria V. Pupykina, Assistant 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

Svetlana N. Borzakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; Head of the Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Paediatric Gastroenterologist, Bashlyanova Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Natalia D. Telezhnikova, Pediatric Cardiologist, Bashlyanova Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Evgenia S. Slastnikova, Cand. Sci. (Med.), Chief Freelance Pediatric Cardiologist of Kazan, Head of the Consultative Office, Republican Center of Lipidology for Children, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia; Senior Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>; e.slastnikova@mail.ru

Dinara I. Sadykova, Corr. Member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>; sadykovadi@mail.ru

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

Ekaterina Yu. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical Genetic Research Center; 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 Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; marat_ezhov@mail.ru