

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ**

УТВЕРЖДАЮ

УТВЕРЖДАЮ

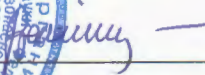
Главный внештатный специалист
кардиохирург
Министерства здравоохранения
Российской Федерации


Директор ФГБУ «ННПЦССХ им.
А.Н. Бакулева» Минздрава России,
академик РАН

Председатель профильной комиссии
по диетологии Экспертного совета
в сфере здравоохранения
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Главный внештатный специалист
диетолог Минздрава России,
научный руководитель ФГБУН «ФИЦ
питания и биотехнологии»,
академик РАН


_____ Д.А. Бокерия
« 01 » _____ 2016 г.




_____ В.А. Тутельян
« // _____ 2016 г.



**ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ
ПЕЧЕНИ (БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА)**

Методические рекомендации

Разработчик: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.) , ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н.Бакулева» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Бокерия Л.А.)

Исполнители: д.м.н., проф. РАН Т.В. Строкова, д.м.н. А.В. Стародубова, к.м.н. С.Д. Косюра, к.м.н. Н.В. Поленова, А.А., Красилова, Е.Г. Дмитриева, к.м.н. Сурков А.Г., к.м.н. Багаева М.Э., к.м.н. Павловская Е.В., к.м.н. Таран Н.Н., к.м.н. Зубович А.И., к.м.н. Шавкина М.И., Агеева Н.А., Комаров А.Н., Матинян И.А., к.м.н. Дворяковская Г.М., Ангиоз А.В., к.м.н. Флеров К.Е., к.м.н. Тин И.Ф. ,к.м.н Шамшева Д.С., Фукс Н.Э.

**Одобрено 27 октября 2016 года на заседании профильной комиссии по диетологии
Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

В методических рекомендациях изложены современные представления о патогенезе сердечно-сосудистых нарушений при гликогеновой болезни, факторов риска преждевременного атеросклероза и методах ранней диагностики нарушений липидного обмена и патологии сердечно-сосудистой системы. Представлена новая медицинская технология, позволяющая наиболее эффективно оценить состояние вовлеченности сердечно-сосудистой системы в патологический процесс.

Методические рекомендации предназначены для педиатров, гастроэнтерологов, кардиологов, липидологов, врачей общей практики, терапевтов, студентов высших учебных заведений, курсантов сертификационных и тематических циклов усовершенствования и специализации врачей по педиатрии, диетологии и нутрициологии.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения НИР по созданию новых медицинских технологий профилактики, лечения и реабилитации алиментарно-зависимых заболеваний по теме: «Разработка новых технологий диагностики и лечения детей с болезнями накопления гликогена» 0529-2016-0007 («Программа диагностики сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с метаболическими болезнями печени (болезнями накопления гликогена)»).

ВВЕДЕНИЕ

Гликогеновая болезнь (ГБ, синонимы: гликогенозы, болезни накопления гликогена, МКБ10 — E74.0) — общее название группы наследственных заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена. Гликогенозы внесены в обновленный список орфанных заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2016.

В зависимости от типа ГБ распространенность ее составляет один случай на 20000-300000 живых новорожденных детей. Генетические дефекты метаболизма гликогена приводят к накоплению в органах и тканях гликогена с нормальной и/или патологически измененной структурой. При ГБ I, III, VI-IX типов страдают печень, сердце, скелетная мускулатура и клетки крови. В связи с выраженными метаболическими изменениями в раннем возрасте наблюдается отставание в физическом развитии.

Хорошо изучено поражение сердца при ГБ II типа. Из печеночных типов ГБ (I, III, VI-IX) наиболее часто патологические изменения сердца встречаются у детей с гликогенозом III типа. Вовлечение миокарда в патологический процесс при гликогенозах, как правило, манифестирует гипертрофией левого желудочка, в крайне редких случаях могут регистрироваться угрожающие жизни нарушения ритма. При гликогенозах I типа описаны такие редкие случаи гипертрофической кардиомиопатии, как «некомпактный миокард», опасный развитием внезапной сердечной смерти в раннем возрасте.

Наконец, важным патогенетическим моментом сердечно-сосудистых нарушений при гликогенозах является дислипидемия. Липидные нарушения, сопровождающие ГБ, подчеркивают тесную связь между метаболизмом углеводов и липидов у данной категории пациентов. Гликогеновая болезнь, особенно I и III типов, как очень тяжелое метаболическое нарушение начинает оказывать неблагоприятное воздействие на обмен липидов еще в раннем детском возрасте.

Ряд современных исследований продемонстрировал развитие преждевременного атеросклероза и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне существующих изменений липидного спектра. Повышенные концентрации холестерина в детском и подростковом возрасте в общей популяции ассоциируются с риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений во взрослой жизни. Однако, несмотря на то, что о существовании дислипидемии при ГБ известно уже несколько десятилетий, пока не достигнуто единого соглашения в отношении необходимости медикаментозного лечения липидных нарушений при этой патологии.

Хотя появление признаков коронарной болезни сердца (КБС) у детей и подростков происходит крайне редко, факторы риска КБС (в частности, патологические уровни липидов и

липопротеинов), включая поведенческие (низкая физическая активность, курение, атерогенное питание), которые способствуют появлению и прогрессированию атеросклероза, появляются в детстве. В настоящее время растет число данных, которые свидетельствуют, что улучшение профиля факторов риска с помощью профилактических мер уменьшает риск появления и прогрессирования атеросклероза и, следовательно, КБС. Внимание лиц, проводящих профилактику у детей и подростков, должно быть сфокусировано на атеросклерозе – процессе, лежащем в основе атеросклеротического ССЗ, клинические признаки которого появляются намного позже, во взрослом периоде жизни.

Национальные рекомендации указывают на необходимость наличия строгих показаний для назначения статинов пациентам детского возраста. При более изученной формой наследственной патологии – семейной гиперхолестеринемии терапию статинами можно назначать мальчикам старше 10 лет, девочкам старше 14-15 лет. Специальных рекомендаций по необходимости коррекции липидных нарушений у детей с ГБ пока не сформировано.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ)

Для создания медицинской технологии «Программа диагностики сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с метаболическими болезнями печени (болезнями накопления гликогена)» был проведен комплексный анализ современных литературных данных по частоте встречаемости, патогенезу и методами диагностики и коррекции сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с гликогеновой болезнью печени. По итогам тщательного анализа литературных данных было спланировано и проведено всестороннее обследование пациентов с гликогеновой болезнью с использованием ЭХО-кардиографии, биохимического анализа крови, расширенного липидного спектра. Полученные данные были сопоставлены с данными антропометрического обследования, степенью выраженности метаболических нарушений.

Анемия, повышение уровня КФК, лактат-ацидоз, высокая СОЭ, выраженная дислипидемия, повышение уровня фибриногена при увеличении длительности заболевания могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Учитывая наличие факторов риска развития атеросклероза, всем пациентам с гликогеновой болезнью в плановом порядке рекомендуется обследование для своевременного выявления патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и их адекватной коррекции.

Ведение пациентов с гликогенозами должно включать в себя мультидисциплинарные подходы и задействовать одновременно специалистов-гастроэнтерологов, генетиков, диетологов, кардиологов-липидологов. Своевременная диагностика и коррекция метаболических, в том числе, липидных нарушений позволит в более ранние сроки начать адекватную терапию, что повысит качество жизни пациентов и улучшит прогноз заболевания, снизит риск развития осложнений.

Учитывая высокую частоту выявленных нарушений липидного обмена, клиническую значимость патологии, выявляемой при ЭХО-КГ, необходимость коррекции тактики ведения пациентов с ГБ при выявлении вышеуказанных изменений, рекомендуем внести определение уровней общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов, а также проведение ЭХО-КГ (1 раз в год) в обязательный план обследования при гликогеновой болезни I, III и VI-IX типов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИР «ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ (БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА)»

Медицинская технология основана на результатах клинических наблюдений 62 детей с ГБ в возрасте $8,29 \pm 0,7$ лет (31% с I типом, 26% со III типом и 43% с VI-IX типами ГБ).

Всем детям проводилось исследование биохимического анализа крови с исследованием уровня трансаминаз, глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ, липидограммы (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды), железа, кальция, калия, натрия. Определение биохимических показателей выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab Prime 60i» (США) с помощью коммерческих наборов реагентов. Коагулометрическое исследование (ПТИ, фибриноген) выполнено нефелометрическим методом. Всем детям проводилось изучение кислотно-щелочного состояния крови методом потенциометрии (исследование газов крови).

ЭХО-КГ проведено у всех детей для оценки функциональных и анатомических структур сердца. Исследование проводилось на аппарате LOGIQ S6 (General Electric, США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей. Количественные признаки описывались с использованием средних показателей и ошибки среднего ($M \pm m$). Качественные характеристики оценивались с использованием критерия Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$.

Задержка роста и дефицит массы тела чаще выявлялись у детей с ГБ I типа. Заболевание характеризуется гепатомегалией, гипогликемией, синдромом цитолиза, лактат-ацидозом у подавляющего большинства детей. Для III типа болезни характерно повышение КФК. Наиболее тяжелое течение отмечается при I и III типах ГБ. Большая выраженность клинических симптомов в группе пациентов с тахикардией свидетельствует о взаимосвязи метаболических нарушений и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

У 71% детей с ГБ отмечаются изменения в липидограмме, наиболее выраженные при I и III типах заболевания и связанные с гипертриглицеридемией. У 80,6% детей выявлен лактат-ацидоз разной степени тяжести, более выраженный при III типе ГБ.

По данным ЭХО-КГ выявлено наличие стеноза легочной артерии у 2 детей, пролапс митрального клапана - у 10 детей, регургитация на трикуспидальном клапане - у 10 пациентов, открытое овальное окно - у 4 детей; у одного ребенка с III типом ГБ выявлена артериальная гипертензия и гипертрофическая кардиомиопатия.

Таким образом, наиболее информативными методами диагностики сопутствующих нарушений сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с гликогенозами являются оценка липидограммы и ЭХО-кардиографического исследования.

Оценка состояния пациентов с ГБ должна производиться с учетом знаний о степени выраженности метаболических нарушений и состоянии всех органов и систем, включая сердце.

ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ВНЕДРЕНИЮ ТЕХНОЛОГИИ

К медицинским организациям, в которых будет внедряться медицинская технология, относятся амбулаторно-поликлинические учреждения, педиатрические и гастроэнтерологические отделения стационаров.

Требования к кадровому составу: врачи-терапевты, врачи-педиатры, врачи-гастроэнтерологи, врачи-диетологи, врачи общей практики (семейные врачи), медицинские работники со средним медицинским образованием.

Медицинские организации должны иметь следующее оснащение:

- весы медицинские;
- ростомер;
- лента сантиметровая;
- калипер (для измерения толщины кожных складок);
- анализатор для исследования компонентного состава тела (биоимпедансометрии);
- анализатор глюкозы и холестерина в крови;
- анализатор биохимический автоматический;
- персональный компьютер с программным обеспечением: программа оценки фактического питания; программа расчета индивидуальных рационов питания;
- ультразвуковой аппарат