О. Ш. Ойноткинова, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ

Семейная гиперхолестеринемия

Нарушения липидного обмена, проявляющиеся различными дислипопротеинемиями, играют важную роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Около 25 млн людей в мире подвержены высокому риску раннего атеросклероза из-за наследования дефектных генов, регулирующих метаболизм липидов и липопротеинов.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), или II тип семейной гиперлипопротеинемии, — серьезное генетическое (моногенное) заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся мутацией гена, который кодирует образование рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-рецептора) на мембране клетки.

Пациенты с СГХС даже в отсутствие заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, а при их наличии — очень высокого.

Код по СГХС по МКБ-10: E78.0 — чистая гиперхолестеринемия.

Эпидемиология и классификация

СГХС обнаруживается примерно у 0,2% населения земли (1 на 500 человек). При наличии этой патологии у мужчин риск ИБС в 8–10 раз выше, чем у лиц без гиперхолестеринемии, причем коронарное заболевание может развиваться уже на 3-м или 4-м десятилетии жизни. При редкой гомозиготной форме СГХС ИБС часто дебютирует уже в детском/подростковом возрасте.

Особенности и распространенность отдельных форм СГХС представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Формы семейной гиперхолестеринемии

Формы	Особенности	Распространенность

заболевания		
Гетерозиготная	Пациент получает дефектный, мутантный ген от одного родителя	Примерно 0,2–0,5% жителей земли
Гомозиготная*	Пациент наследует дефектный ген от двух родителей	Крайне редкая форма: примерно 0,0001–0,0003%
* При наследовании пациентом двух генов, имеющих разные мутации, развиваются сложные гетерозиготные формы СГХС; однако их трудно отличить от гомозиготных форм, поэтому они рассматриваются в ряду последних.		

Кроме СГХС, к первичным моногенным дислипопротеинемиям относятся такие заболевания, как наследственный дефект апопротеина B-100 (апоB-100), семейная гипер-альфа-липопротеинемия, болезнь запасания эфиров холестерина, смешанная гиперлипидемия (дис-бета-липопротеинемия, или III тип гиперлипопротеинемии), гипертриглицеридемия (IV и V типы гиперлипопротеинемии), гиперхиломикронемия и некоторые другие. Они встречаются в популяции значительно реже, чем СГХС.

Этиология

В норме ЛПНП-рецепторы играют основную роль в катаболизме ЛПНП. Причиной семейной СГХС считают мутации гена, кодирующего эти рецепторы. Такие мутации весьма разнообразны, встречаются довольно часто и приводят к различным нарушениям функции рецепторов:

• отсутствию синтеза ЛПНП-рецепторов;

• снижению транспорта рецептора от места его синтеза в эндоплазматическом ретикулуме в аппарат Гольджи;

• нарушению связывания рецепторов с ЛПНП на поверхности клеток;

• неспособности рецепторов кластеризоваться в мембранных пузырьках, которые служат предшественниками везикул для эндоцитоза и необходимы для нормального рециклирования рецепторов.

Частота естественных мутаций аллелей гена ЛПНП-рецептора настолько велика, что большинство случаев кажущихся гомозигот по СГХС реально оказываются гетерозигами, получившими от каждого родителя разные мутации. Более того, согласно проведенным оценкам, высокая частота таких мутаций обусловливает гетерозиготную СГХС у 1 человека из 500.

Для больных гетерозиготной формой СГХС характерны двухкратное повышение уровня ЛПНП в плазме с рождения и высокая вероятность развития ИБС в возрасте до 50 лет.

Дефицит ЛПНП-рецепторов приводит к накоплению ЛПНП в плазме, что наблюдается при гиперхолестеринемии практически с рождения. Другие показатели липидного состава крови при СГХС изменяются следующим образом:

• содержание общего холестерина (ОХС) у взрослых больных гетерозиготной СХСГ примерно в 2 раза выше нормального, у пациентов с гомозиготной СХГС — в 4 раза;

• уровни триглицеридов (ТГ) у детей с СГХС, большинство из которых имеют IIa тип гиперлипопротеинемии, как правило, нормален, однако у взрослых весьма часто встречается IIb тип заболевания, при котором концентрация ТГ повышена;

• содержание липопротеинов высокой плотности бывает нормальным, но чаще снижено, особенно у лиц с гомозиготной формой СГХС.

В настоящее время идентифицированы 4 разных класса мутаций гена рецептора ЛПНП, каждый из которых включает в себя несколько определенных генетических дефектов, приводящих к возникновению СГХС (*табл. 2*).

Таблица 2. Четыре класса мутаций гена, кодирующего образование рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Классы	Характеристики
Мутации 1	• Делают соответствующие аллели «недействительными»,

класса (гомозиготы)	что выражается в полном отсутствии иммунологически обнаруживаемых ЛПНП-рецепторов. • Известно 13 мутаций 1 класса (в т. ч. делеция в 10 кб в промоторном участке гена)
Мутации 2 класса (гетерозиготы)	• При появлении аллелей 2 класса нарушается транспорт на поверхности клетки любых синтезируемых рецепторов. • Известны 3 мутации 2 класса
Мутации 3 класса	• Наличие аллелей 3 класса вызывает образование функционально дефектных рецепторов, не способных связывать ЛПНП. • Известны 2 мутации 3 класса
Мутации 4 класса	• В присутствии аллелей 4 класса формируются все нормальные рецепторы, однако они не могут собираться в группы (кластеризоваться) в окаймленных ямках, что препятствует их инернализации после связывания с ЛПНП. • Известны 5 мутаций 4 класса, все они затрагивают цитоплазматический домен рецептора ЛПНП. Встречаются очень редко

Диагностика

Заподозрить СГХС у пациента позволяют как минимум 2 результата анализа крови натощак (без терапии), свидетельствующие о гиперлипидемии, при исключении возможных вторичных причин высокого уровня ХС ЛПНП. Такими причинами могут быть нарушения метаболизма (гипотиреоз, ожирение и др.), хроническая болезнь почек, сахарный диабет, нарушения диеты (избыток насыщенных жиров, трансжиров и др.), прием определенных групп лекарственных средств (ГКС, диуретиков, оральных контрацептивов и др.) и некоторые другие факторы.

У любого пациента с гиперхолестеринемией необходимо выяснить, имеется ли дислипидемия и/или ИБС у его родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети). Особого внимания при обследовании заслуживают

лица молодого возраста с гиперхолестеринемией, наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС, то у детей измерять уровень холестерина следует уже с 2-летнего возраста.

СГХС чаще диагностируется у лиц с отягощенным семейным анамнезом гиперхолестеринемии или наличием ИБС у родственников в молодом возрасте (у мужчин — до 55 лет, у женщин — до 60 лет).

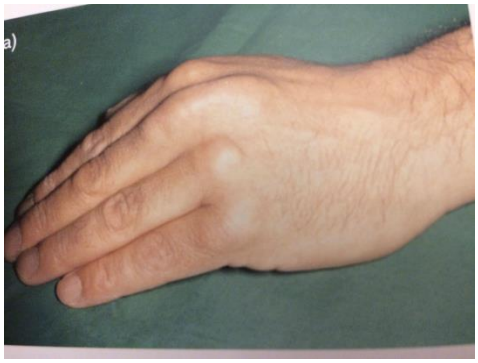
Постановка диагноза СГХС возможна без генетического тестирования заинтересованных генов (*LDLR, APOB, PSCK9, LDLRAP1*) по фенотипическим признакам и клиническим критериям.

Фенотипические признаки семейной гиперхолестеринемии

К числу главных проявлений, позволяющих заподозрить СГХС при физикальном обследовании, относятся ксантомы сухожилий *(рис.*). Для их диагностики необходима визуальная оценка и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, пальцев рук, трицепсов, коленных суставов. В сомнительных случаях могут использоваться УЗИ или биопсия.

Липоидная дуга роговицы также свидетельствует о наличии нарушения липидного обмена, но имеет диагностическое значение только при выявлении у пациентов до 45 лет.

Ксантелазмы часто встречаются при СХГС, но не служат специфичным признаком заболевания. Узелковые, эруптивные ксантомы кожи более специфичны для таких первичных дислипопротеинемий, как выраженная гипертриглицеридемия и гиперхиломикронемия.



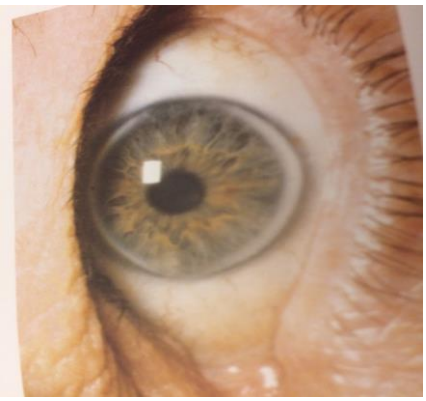


Рис. Ксантомы на сухожилиях разгибателей пальцев рук и липоидная дуга роговицы

Клинические критерии диагностики

В настоящее время диагностические алгоритмы СГХС представлены голландскими (Dutch Lipid Clinic Network) и британскими (Simon Broom Registry) критериями (*таблицы 3, 4*).

Таблица 3. Модифицированные голландские диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии (СГХС) Dutch Lipid Clinic Network

Показатели	Баллы
Данные семейного анамнеза	
Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или родственник 1-й степени родства с ХС ЛПНП > 95-го процентиля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с ХС ЛПНП > 95-го процентиля	2
История заболевания	
У пациента ранняя (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий	1
Данные физикального обследования	
Ксантомы сухожилий	6
Липоидная дуга роговицы до 45 лет	4
Лабораторный анализ (при нормальных показателях ЛПВП и ТГ)	
ХС ЛПНП > 8,5 ммоль/л	8

ХС ЛПНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
ХС ЛПНП 5,0–6,4 ммоль/л	3
ХС ЛПНП 4,0–4,9 ммоль/л	1
*Оценка результатов**: • > 8 баллов — определенный диагноз СГХС; • 6–8 баллов — вероятный диагноз СГХС; • 3–5 баллов — возможный диагноз СГХС	
* Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе (внутри группы баллы не суммируются); в каждой группе в расчет берется только один признак, дающий максимальное количество баллов.	

Согласно британским критериям диагноз «определенная СГХС» ставится в следующих случаях:

• ОХС ≥ 6,7 ммоль/л или ХС ЛПНП ≥ 4,0 ммоль/л у детей и подростков младше 16 лет или ОХС ≥ 7,5 ммоль/л или ХС ЛПНП ≥ 4,9 ммоль/л у взрослых и подростков от 16 лет;

• плюс одно из нижеперечисленного:

- сухожильный ксантоматоз у пациента или родственников 1-й степени родства (родители, дети, братья, сестры) или 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

- позитивный результат теста ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена ЛПНП-рецептора, апоВ-100 или пропротеинконвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PSCK9).

Диагноз «вероятная СГХС», согласно тем же критериям, ставится, если:

• ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у детей младше 16 лет или ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых и подростков от 16 лет;

• плюс одно из нижеперечисленного:

- отягощенный семейный анамнез до 50 лет у родственника 2-й степени родства;

- ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 моль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

Отметим, что применение британских биохимических критериев возможно для постановки диагноза СГХС у родственников пациента с этим заболеванием (каскадный фенотипический скрининг). Они продемонстрировали высокую чувствительность (93%) и специфичность (82%) в отношении российской популяции.

Различия клинических, анамнестических и лабораторных признаков гетерозиготной и гомозиготной форм СГХС приведены в *таблице 4*. Эта дифференциация имеет немаловажное значение при выборе тактики и стратегии лечения, т. к. гомозиготная форма заболевания гораздо хуже поддается немедикаментозной и лекарственной терапии.

Генетический скрининг

ДНК-диагностика проводится с целью идентификации мутации генов, ответственных за развитие СГХС. Установлены мутации трех генов, которые вызывают это заболевание:

• ген ЛПНП-рецептора (*LDLR*);

• ген апоВ-100 (*APOB*);

• ген фермента PSCK9.

Таблица 4. Различия клинических, анамнестических и лабораторных признаков гетерозиготной и гомозиготной семейной гиперхолестеринемии

Признаки	Гетерозиготная	Гомозиготная
Дебют ИБС	• В 30–40 лет. • У мужчин в возрасте 30–59 лет ИБС развивается чаще, чем у женщин, и на 9–10 лет раньше	• Возможна в 5–10 лет, но чаще во второй декаде жизни. Без лечения пациенты погибают в 30–40 лет. • У 60% рецепторно-негативных гомозигот ИБС развивается в

		возрасте до 10 лет, у рецепторно-дефицитных — после 10 лет. 26% рецепторно-негативных лиц умирают в возрасте до 25 лет, тогда как аналогичный показатель для рецепторно-дефицитных гомозигот равен 4%. • Кроме ИБС, выявляются атеросклероз корня аорты, атероматоз створок аортального клапана с развитием его стеноза
Уровень ОХС	7,5–14 ммоль/л	15–26 ммоль/л
Уровень ТГ	Обычно не превышает норму, но в отдельных случаях может быть повышен (IIа тип семейной гиперлипопротеинемии, сопутствующий сахарный диабет и/или ожирение)	Не превышает норму
Уровень ЛПВП	Нормальный или сниженный	Часто сниженный
Характерные участки/зоны расположения туберозных ксантом	Разгибательные сухожилия на обратной стороне рук и локтей, ахиллесовы сухожилия, места прикрепления коленных сухожилий к бугристой большеберцовой кости	Разгибательные поверхности пястно-фаланговых, локтевых, коленных суставов

Другие фенотипические признаки	Утолщение ахилловых сухожилий, липоидная дуга роговицы, ксантелазмы	Утолщение ахилловых сухожилий, липоидная дуга роговицы, кожные ксантомы, как правило, плоские или бугорчатые
Другое	–	• Наличие вышеперечисленных признаков в различной степени у родителей и ближайших родственников больного. • Терапия статинами, как правило, малоэффективна

ДНК-тест имеет очень высокую чувствительность (90–99,5%), но не всегда дает положительный ответ. Кроме того, положительный тест ДНК-диагностики не всегда подтверждает СГХС.

Генетический скрининг может не использоваться в рутинной клинической практике, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза. Отрицательный генетический тест не позволяет полностью исключить СГХС, т. к. примерно у 20% этих больных мутации выявить не удается. По результатам датского исследования, у 40% пациентов с определенным диагнозом СГХС не удалось найти мутации гена, вероятно, из-за большого числа мутаций, определяющих развитие заболевания.

Каскадный скрининг

Этот метод представляет собой поэтапную идентификацию пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда, т. е. первого лица в семье, которому поставлен вероятный или определенный диагноз СГХС. В каскадный скрининг поэтапно вовлекаются родственники 1-й, затем 2-й, 3-й степени родства. По мере выявления новых пациентов с СГХС их родственники также должны обследоваться.

Каскадный скрининг позволяет на раннем, доклиническом этапе выявлять пациентов с СГХС, проводить своевременные профилактические

мероприятия, корректировать факторы сердечно-сосудистого риска и вовремя назначать патогенетическую адекватную гиполипидемическую терапию с целью предотвращения развития сосудистых осложнений.

Возможны две стратегии каскадного скрининга родственников пробанда. Генетический каскадный скрининг подразумевает проведение молекулярно-генетического обследования у пробанда. При выявлении у него патологического варианта заинтересованных генов проводится обследование родственников на их наличие. При подтверждении наличия патогенных мутаций родственникам пробанда ставится диагноз СГХС, даже если уровень ХС ЛПНП у них ниже характерных диагностических значений. Фенотипический каскадный скрининг: при отрицательном результате генетического тестирования пробанда или при отсутствии возможности его проведения у ближайших родственников диагностику СГХС у его ближайших родственников следует проводить на основании характерных для российской популяции уровней ХС ЛПНП в плазме крови с учетом пола и возраста обследуемого, ориентируясь на британские критерии.

Лечение

Пациенты с СГХС, включая детей и их законных представителей, должны быть проинформированы, что они находятся в группе высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом.

У больных СГХС для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков НЕПРИЕМЛЕМЫ традиционные шкалы, такие как SCORE.

При выявлении СГХС необходимы раннее, пожизненное комплексное патогенетическое лечение и динамичный врачебный контроль. Длительная лекарственная терапия позволяет отодвинуть время манифестации ИБС и ее осложнений.

Пациенты с СГХС должны регулярно наблюдаться у кардиолога. Гиполипидемическая терапия СГХ у детей должна назначаться совместно с педиатром-липидологом.

Немедикаментозное лечение

При СГХС требуется коррекция факторов риска и образа жизни:

• отказ от курения, т. к. табачный дым даже при пассивном вдыхании существенно ухудшает вазодилатирующую функцию эндотелия; в ряде случаев для облегчения отказа от табака может быть рекомендована медикаментозная терапия, например бупропион;

• контроль показателей АД и своевременное медикаментозное лечение артериальной гипертензии;

• снижение индекса массы тела до значений ≤ 25 кг/м^2;

• дозированная физическая нагрузка (ежедневно около 30 минут) под контролем ЧСС и АД.

Необходимо соблюдение диеты:

• суточное потребление жира ≤ 30% от общего калоража пищи;

• доля насыщенных жиров в рационе ≤ 10%;

• потребление ХС пищи ≤ 300 мг/день;

• насыщенные жиры следует заменять мононенасыщенными и полиненасыщенными (омега-3,омега-6) жирами и маслами;

• больным с подтвержденной СГХС следует съедать ≥ 5 порций фруктов или овощей в сутки («правило пяти порций»), одна порция может включать: 1 яблоко, апельсин, грушу или банан; 1 большой ломтик дыни или ананаса, 2 киви или 2 сливы, 2–3 ст. л. свежеприготовленного салата или консервированных фруктов; 1 ст. л. сухофруктов; 2 ст. л. блюда, приготовленного из свежезамороженных овощей или фруктов;

• в рацион необходимо включать ≥ 2 порций рыбы в неделю, одна порция должна быть приготовлена из жирной рыбы.

Пациентам с СГХС НЕ рекомендован прием пищевых добавок, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, за исключением больных, которые перенесли инфаркт миокарда.

Фармакотерапия

Цели медикаментозной терапии СГХС:

• при наличии ИБС, сахарного диабета, атеросклеротического поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 5% и более) — достижение уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л;

• в отсутствие перечисленных заболеваний — достижение уровня ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л.

Для взрослых пациентов с СГХС стартовое лечение заключается в приеме максимальных терапевтических доз статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы): розувастатина (40 мг/ сут.) или аторвастатина (80 мг/ сут.).

Лицам старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах для достижения рекомендованного целевого уровня ХС ЛПНП дополнительно должны назначаться ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб (10 мг/ сут.) и/или моноклональное тело эволокумаб (140 мг подкожно каждые 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц).

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. В случае планируемой беременности необходимо проконсультировать и проинструктировать их по отмене гиполипидемической терапии не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения; гиполипидемические препараты не должны приниматься вплоть до окончании грудного вскармливания. В случае незапланированной беременности женщина с СХГС должна прекратить прием любых гиполипидемических препаратов и проконсультироваться со своим лечащим врачом по дальнейшему приему других лекарственных средств, не относящихся к статинам.

С учетом негативного влияния статинов на фертильную функцию у мужчин им, согласно ряду пилотных клинических исследований, рекомендовано воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

ЛПНП-аферез

Пациентам, у которых после 6 месяцев максимально возможной комбинированной гиполипидемической терапии (с использованием максимальных доз статинов), не достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, рекомендовано экстракорпоральное удаление ЛПНП из плазмы крови (ЛППН-аферез) в соответствии со следующими показаниями:

• гомозиготная СГХС с уровнем ХС ЛПНП > 7,8 ммоль/л;

• гетерозиготная СХГС с уровнем ЛПНП > 7,8 ммоль/л + 1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска;

• гетерозиготная СГХС с уровнем ЛПНП > 5,2 ммоль/л +2 фактора риска;

• уровень липопротеида (α) > 50 мг/дл:

• гетерозиготная СГХС с уровнем ЛПНП > 4,1 ммоль/л у пациентов из групп очень высокого сердечно-сосудистого риска (с верифицированной ИБС, сахарным диабетом или другими кардиоваскулярными заболеваниями);

• гетерозиготная СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.

Особенности лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии

Лечение лиц, страдающих гомозиготной формой ГХС, представляет сложную терапевтическую проблему, поскольку, как уже отмечалось (см. *табл. 4*) лекарственные препараты и в этом случае, как правило, малоэффективны.

«Золотым стандартом» лечения гомозиготной СГХС служит программный (регулярный) ЛПНП-аферез в сочетании с терапией статинами начиная с раннего возраста.

Больным гомозиготной СГХС старше 12 лет дополнительно может быть назначен эвалокумаб (420 мг подкожно 1 раз в месяц). Пациентам, находящимся на программном ЛППН-аферезе, это лекарственное средство можно назначать в дозе 140 мг каждые 2 недели в соответствии с графиком афереза. Лицам старше 18 лет к терапии может быть добавлен эзетимиб (10 мг/сут).

Хотя перечисленные процедуры при гомозиготной СГХС и снижают скорость развития аортокоронарного атеросклероза, по-прежнему сохраняется необходимость в шунтировании коронарных артерий у пациентов при стенозирующем процессе или в замене аортального клапана, если в нем развивается сильный фиброз.

Периодичность наблюдения

Больные СГХС в период подбора терапии должны наблюдаться у врача в течение первого полугодия 1 раз в 2 месяца с последующем с интервалом 1 раз в 3–6 месяцев в зависимости от того, насколько адекватно удается контролировать уровни липидов.

По мере того, как состояние пациента и его липидный профиль стабилизируются, его можно приглашать в поликлинику 1 раз в полгода. Важным аспектом такого наблюдения является оценка профиля безопасности проводимой терапии, которая учитывает уровни печеночных ферментов — АСТ, АЛТ и мышечных ферментов (КФК). Больному также рекомендуется немедленно сообщать врачу обо всех необычных изменениях в своем состоянии, в частности о немотивированной мышечной слабости, болях в мышцах, потемнении цвета мочи. Соблюдение этих правил поможет избежать серьезных побочных эффектов (миопатии, рабдомиолиза), которые возможны при приеме высоких доз статинов.

Литература

1. Thompson G. R. Hyperlipidaemia. London: MSD; 1990: 117–158.

2. Robins S. J. Management of Lipid Disorders: A basis and Guide for Therapeutic Intervention. 2001: 29–35.

3. Rifai N., Warnick G. R. Laboratory Measurement of Lipid, Lipoproteins and Apolipoproteiins. Washington: AACC PRESS; 1997: 61–64.

4. Durrington P., Sniderman A. Hyperlipidemia. Oxford; 2002: 35–71.

5. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016; 4: 21–29.