

## **ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

**Ойноткинова О.Ш.**

**Доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации)**

Нарушения липидного обмена, проявляющиеся различными дислиппротеинемиями (ДПЛ), играют важную роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Около 25 миллионов людей во всем мире подвержены высокому риску раннего развития атеросклероза из-за наследования дефектных генов, регулирующих метаболизм липидов и липопротеинов.

СГХС – это серьезное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется мутацией гена, который кодирует образование ЛНП-рецептора на мембране клетки. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), называемая также II типом семейной гиперлипидотеинемии, обнаруживается примерно у 0,2% населения земного шара и поражающих 1 на 500 человек, при котором у мужчин риск ИБС в 8-10 раз выше, чем у лиц без гиперхолестеринемии. Коронарное заболевание может развиваться уже на 3-ем или 4-м десятилетии жизни, один из 20 пациентов, перенесших инфаркт миокарда до 60 лет, относится к этой категории. Пациенты с СГХС, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска, а при их наличии – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. СГХС – моногенное заболевание. Если пациент получает дефектный, мутантный ген от одного родителя, то у него развивается гетерозиготная форма СГХС (частота встречаемости в популяции 1:200, 1:500), если от двух родителей, то развивается очень редкая форма заболевания – гомозиготная форма СГХС (частота встречаемости в популяции 1:300 тысяч, 1:1000000). Если наследуются два гена, имеющие разные мутации, то развиваются сложные

гетерозиготные формы, но так как их трудно отличить от гомозиготных, поэтому рассматриваются среди последних (1).

### **Метаболические нарушения, предрасполагающие к наследственно обусловленным дефектам рецепторов**

В норме рецептор ЛПНП играет основную роль в катаболизме ЛПНП. Причиной семейной СГХС, проявляющейся повышенным содержанием в плазме крови ЛНП, считают мутации, кодирующего рецепторы ЛНП. Эти мутации весьма разнообразны, встречаются довольно часто и приводят к различным нарушениям функции рецепторов. К таким нарушениям относятся:

- отсутствие синтеза рецепторов;
- сниженный транспорт рецептора от места его синтеза в эндоплазматическом ретикулуме в аппарат Гольджи;
- нарушение связывания рецепторов с ЛНП на поверхности клеток
- неспособность рецепторов кластеризоваться в мембранных пузырьках, которые служат предшественниками везикул для эндоцитоза и необходимы для нормального рециклирования рецепторов.

Частота естественных мутаций аллелей гена ЛНП-рецептора настолько велика, что большинство случаев кажущихся гомозигот по СГХ реально оказываются гетерозигами, получившими от каждого родителя разные мутации. Более того, согласно проведенным оценкам, высокая частота таких мутаций обуславливает гетерозиготную СГХ у одного человека из 500. Для таких больных характерны двухкратное повышение уровня ЛНП в плазме с рождения и высокая вероятность развития ИБС в возрасте до 50 лет. Дефицит рецепторов ЛПНП приводит к накоплению ЛПНП в плазме, что наблюдается при гиперхолестеринемии практически с рождения. Уровень общего холестерина у взрослых гетерозигот примерно вдвое выше нормального, а у гомозигот – в 4 раза. Уровень триглицеридов у детей СГХС, большинство из которых имеет II а тип гиперлипопротеинемии, как правило, нормален, однако у взрослых весьма часто встречается II б тип. Содержание

ХС ЛПВП бывает нормальным, но чаще снижено, особенно у лиц с гомозиготной формой СГХС. В настоящее время идентифицировано 4 разных класса мутаций гена рецептора ЛПНП. Каждый класс включает в себя несколько определенных генетических дефектов, приводящих к возникновению СГХС. Мутации 1 класса (гомозиготы) делают соответствующие аллели «недействительными», что выражается в полном отсутствии иммунологически обнаруживаемых рецепторов. При появлении аллелей 2 класса (гетерозигот) нарушается транспорт на поверхности клетки любых синтезируемых рецепторов. Наличие аллелей 3 класса вызывает образование функционально дефектных рецепторов, не способных связывать ЛПНП. В присутствии аллелей 4 класса (эти мутации встречаются редко) формируются все нормальные рецепторы, за исключением того, что они не могут собираться в группы (кластеризоваться) в окаймленных ямках, что препятствует их инернализации после связывания с ЛПНП. Насчитывается 13 мутаций 1 класса, одна из которых встречается у более чем 60% канадцев французского происхождения, имеющих СГХС, и представляет собой делецию в 10 кб в промоторном участке гена. Известны три мутации 2 класса, две мутации 3 класса и пять мутаций 4 класса, Все мутации 4 класса затрагивают цитоплазматический домен рецептора ЛПНП (2).

### **Концентрации апопротеинов**

Наиболее важные с точки зрения клинической коррекции липидных нарушений генетические аномалии апопротеинов касаются четырех групп апобелков.

**Апо (а)** - структура апо (а) является плазминогенподобным ингибитором фибринолиза, в значительной мере определяется наследственными факторами и представлена в виде целого ряда изоформ различной молекулярной массы. Существует обратная зависимость между размерами апо (а) и его концентрацией в плазме крови, при этом высокая концентрация апо (а) и ЛП(а) тесно коррелируют с вероятностью развития ИБС. По своей структуре частицы ЛП(а) близки к ЛНП и подобно им, могут окисляться и

захватываться в сосудистой стенке макрофагами, которые затем превращаются в пенистые клетки, таким образом способствуя развитию атеросклероза и тромбоза (2).

**Апо Е** – генетически полиморфный белок с тремя аллелями в одном локусе, кодирующими его изоформы Е2, Е3 и Е4. Апо Е синтезируется в печени и представляет собой поверхностный компонент богатых триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП), а также служит ключевым лигандом рецепторов, опосредующих захват липопротеидов (рецепторов ЛНП, липопротеиды очень низкой плотности - ЛОНП, белок подобный рецептор - БПРЛНП). При дефиците апо Е (или наличии двух ε2 аллелей) катаболизм и захват богатых ТГ замедлен, в результате образуются ремнанты, обогащенные как ТГ, так и холестерином (ХС), так называемые β-ЛОНП и развивается нарушение, известное, как «семейная дисбеталипопротеинемия» (2).

**АпоА-1** – основной структурный белок ЛВП, который также активирует процесс эстерификации ХС с помощью фермента ЛХАТ. Дефицит апоА-1, в результате которого уровень ХС-ЛПВП в плазме крови оказывается ниже 10-го перцентиля его нормального распределения (семейная гипоальфалипопротеинемия), встречается у 30% больных на ранней стадии ИБС (2).

### **Алгоритмы диагностики СГХС**

Диагноз СГХС ставится на основании исключения вторичных причин, высокого уровня ХС-ЛПНП. У всех пациентов с гиперхолестеринемией необходимо выяснять, имеется ли дислипидемия и/или ИБС у родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети). 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). Более пристального внимания заслуживают лица молодого возраста с гиперхолестеринемией,

наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний обусловленных атеросклерозом.

Если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС, у детей измерять уровень холестерина следует начинать с двухлетнего возраста.

Для постановки диагноза необходимо иметь как минимум два результата анализа крови натощак, без терапии, свидетельствующих о гиперлипидемии (5).

### **Клинические критерии для диагностики СГХС**

В настоящее время диагностические алгоритмы СГХС представлены голландскими (Dutch Lipid Clinic Network) и британскими (Simon Broome Registry) диагностическими критериями СГХС. В соответствии с модифицированными голландскими критериями, балльная оценка складывается из семейного и персонального анамнеза, фенотипических проявлений СГХС, уровня ХС ЛПНП. Полученные баллы суммируют, и в зависимости от их значения ставится определенный, вероятный или возможный диагноз СГХС (таблица 1), (3).

#### **Таблица 1. Модифицированные голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network)**

<b>Семейный анамнез</b>	<b>Баллы</b>
а) 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 перцентиля	1
б) Родственник 1-й степени родства с ксантомати сухожилий	

и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет	2
с ХС ЛПНП > 95 – го перцентиля	

---

### История заболевания

а) У пациента ранняя (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС	2
б) У пациента раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных /периферических артерий	1

---

### Физикальное обследование

а) Ксантомы сухожилий	6
б) Липоидная дуга роговицы до 45 лет	4

---

### Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛПВП и триглицеридах)

а) ХС ЛПНП > 8,5 ммоль/л	8
б) ХС ЛПНП 6,5 - 8,5 ммоль/л	5
в) ХС ЛПНП 5 - 6,4 ммоль/л	3
г) ХС ЛПНП 4 – 4,9 ммоль/л	1

---

### Диагноз «СГХС»

Определенный	> 8 баллов
Вероятный	6 – 8 баллов
Возможный	3 – 5 баллов

---

Примечание: диагноз устанавливается на основании суммы баллов полученных в каждой группе (внутри группы баллы не суммируются), учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

. Критерии диагностики СГХС, применяемые в Великобритании, представлены (5) в виде следующих критериев:

### **Британские диагностические критерии СГХС (Simon Broome Registry)**

#### **Диагноз “Определенная” СГХС при:**

а) ОХС  $\geq 6,7$  ммоль/л или ХС ЛНП  $\geq 4,0$  ммоль/л у ребенка младше 16 лет;

или ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л или ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии);

плюс (б) одно из нижеперечисленного:

наличие сухожильного ксантоматоза у пациента или родственников первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственников 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

или позитивный тест ДНК – диагностики, подтверждающий мутации гена рецептора ЛНП, апоВ-100 или PCSK9.

#### **Диагноз «Вероятная СГХС» при :**

ОХС  $> 6,7$  ммоль/л или ХС ЛНП  $> 4,0$  ммоль/л у ребенка младше 16 лет или

ОХС  $> 7,5$  ммоль/л или ХС ЛНП  $> 4,9$  ммоль/л у взрослого.

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 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет

---

Примечание: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9.

Для постановки диагноза родственникам больного СГХС возможно применение британских биохимических критериев СГХС, имеющих высокую чувствительность (93%) и специфичность (82%), продемонстрировавших для российской популяции (5).

### **Фенотипические проявления СГХС**

Ксантомы сухожилий. Для диагностики ксантом необходима визуальная оценка и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, пальцев рук, трицепсов, коленных суставов (в сомнительных случаях может использоваться УЗИ или биопсия) (4).

Липоидная дуга также свидетельствует о наличии нарушения липидного обмена, но имеет диагностическое значение, только если выявляется до 45 лет.

Ксантелазмы часто встречаются, но не являются специфичным признаком. Узелковые, эруптивные ксантомы кожи более специфичны для выраженной гипертриглицеридемии и хиломикронемии (4).

Постановка диагноза «СГХС» возможна без генетического тестирования заинтересованных генов (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1) по фенотипическим признакам и клиническим критериям (2).

### **Генетический скрининг**

ДНК диагностика проводится с целью идентификации мутации генов, ответственных за развитие заболевания. Установлены мутации трех генов, которые вызывают СГХС: ген ЛНП рецептора, ген апопротеина apoB-100 и



ген фермента – конвертазы рецептора ЛНП - PCSK9. ДНК-тест имеет очень высокую чувствительность (90-99,5%), но не всегда дает положительный ответ. Положительный тест ДНК диагностики не всегда подтверждает диагноз СГХС. Генетический скрининг может не использоваться в рутинной клинической практике, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза «СГХС». Отрицательный генетический тест не позволяет полностью исключить СГХС, так как примерно у 20% этих больных мутации выявить не удастся. По результатам датского исследования, у 40% пациентов с определенным диагнозом СГХС не удалось найти мутаций гена, вероятно из-за большого числа мутаций, определяющих развитие СГХС (5).

**Каскадный скрининг** – поэтапная идентификация пациента с СГХС среди членов семьи пробанда, т.е. первого лица в семье, которому поставлен вероятный или определенный диагноз «СГХС» (таблица 1). В каскадный скрининг поэтапно вовлекаются родственники первой, затем второй, третьей 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 и проводить профилактические мероприятия, корректировать факторы сердечно-сосудистого риска и своевременно назначать патогенетическую адекватную гиполипидемическую терапию с целью предотвращения развития сосудистых осложнений. Возможны две стратегии каскадного скрининга родственников пробанда: генетическая и фенотипическая (5).

**Генетический каскадный скрининг** подразумевает проведение молекулярно-генетического обследования у пробанда, при выявлении патологического варианта заинтересованных генов, проводится обследование родственников на их наличие. При подтверждении наличия патогенных мутаций родственников ставится диагноз «СГХС», даже если уровень ХС ЛНП у него ниже характерных диагностических значений (5).

**Фенотипический каскадный скрининг** . При отрицательном результате генетического тестирования пробанда или при отсутствии возможности его проведения у ближайших родственников, диагностику СГХС следует проводить на основании характерных для российской популяции уровней ХС ЛНП в плазме с учетом пола и возраста обследуемого, ориентируясь на британские критерии (5).

## **Лечение**

Лица с СГХС , включая детей и их законных представителей, должны быть проинформированы о том, что они находятся в группе высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. В данной группе больных для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков неприемлемы традиционные шкалы, такие, как SCORE. При выявлении СГХС необходимо раннее, пожизненное комплексное патогенетическое лечение и динамичный врачебный контроль. Длительная лекарственная терапия позволяет отодвинуть время манифестации ИБС и ее осложнений (1,5).

Немедикаментозное лечение включает коррекцию факторов риска и образа жизни. Необходимо соблюдение диетических рекомендаций с ограничением или употреблением насыщенных жиров и трансжиров. В первую очередь это отказ от курения, контроль за показателями артериального давления и своевременное медикаментозное лечение, снижение индекса массы тела до значений не более 25 кг/м<sup>2</sup>, дозированная физическая нагрузка под контролем ЧСС и АД.

Общие принципы диеты с низким содержанием жиров: суточное потребление жира не должно превышать 30% от общего калоража пищи, насыщенных жиров 10% и холестерина пищи 300 мг/день. Насыщенные жиры следует заменять мононенасыщенными и полиненасыщенными (омега-3, омега-6) жирами и маслами. Больные с подтвержденным диагнозом СГХС должны есть не менее 5 порций фруктов или овощей в сутки («Правило пяти порций»). Одна порция – 1 яблоко, апельсин, груша или банан; 1 большой

ломтик дыни или ананаса, 2 киви или 2 сливы, 2-3 столовых ложки свежеприготовленного салата или консервированных фруктов; 1 столовая ложка сухофруктов; 2 столовые ложки блюда, приготовленного из свежемороженых овощей или фруктов. В рацион необходимо включать не менее двух порций рыбы в неделю, одна порция должна быть приготовлена из жирной рыбы. При этом не рекомендован прием пищевых добавок, содержащих омега-3 ПНЖК, за исключением тех больных, которые перенесли инфаркт миокарда (1,5).

Больным с СГХС рекомендуется ежедневно уделять 30 минут физическим упражнениям средней интенсивности.

Категорически запрещено курение, так как табачный дым даже при пассивном вдыхании существенно ухудшает вазодилатирующую функцию эндотелия. В ряде случаев может быть рекомендована медикаментозная терапия, например, буприон (1,5).

**Целью медикаментозной терапии** является достижение уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л при наличии ИБС, сахарного диабета, наличии атеросклеротического поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 5% и более) и менее 2,6 ммоль/л при их отсутствии.

Для взрослых пациентов с СГХС стартовое лечение заключается в приеме максимальных терапевтических доз статинов: розувастатина 40 мг или аторвастатина 80 мг. У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах с целью достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП должен дополнительно назначаться эзетимиб 10 мг и/или эволокумаб 140 мг подкожно каждые 2 недели 420 мг один раз в месяц.

У пациентов, не достигших целевых уровней ХС ЛНП при статинотерапии на максимально возможных дозах, **рекомендован ЛНП-аферез**. Аферез проводится еженедельно или 1 раз в две недели. ЛНП-аферез назначается

пациентам, у которых после 6 месяцев максимально возможной комбинированной гиполипидемической терапии не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, назначается ЛНП аферез в соответствии со следующими показателями: гомозиготная СГХС и ХС ЛНП > 7,8 ммоль/л, при гетерозиготной форме > 7,8 ммоль/л плюс 0 -1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП > 5,2 ммоль/л +2 фактора риска или уровень липопротеида ( $\alpha$ ) > 50 мг/дл:

- гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП > 4,1 ммоль/л, принадлежащие к группе очень высокого риска (верифицированная ИБС, сахарный диабет или другие сердечно-сосудистые заболевания);
- гетерозиготная СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске осложнений;
- женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции, а перед беременностью получить консультацию и инструкцию по отмене гиполипидемической терапии не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания. В случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна прекратить прием любых гиполипидемических препаратов и проконсультироваться со своим лечащим врачом по дальнейшему приему других гиполипидемических препаратов, не относящихся к статинам.

С учетом негативного влияния статинов на фертильную функцию у мужчин, согласно ряду пилотных клинических исследований, рекомендовано воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия (5).

### **Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии**

Для этой формы заболевания характерны следующие клинические и лабораторные признаки:

- раннее начало ИБС, иногда в возрасте 5-10 лет, но чаще во второй декаде жизни, без лечения пациенты погибают в возрасте 30-40 лет;
- выраженная ГХС с уровнем общего ХС, превышающим значения 15-26 ммоль/ (генетический дефект, унаследованный от обоих родителей);
- уровень ТГ не превышает нормальных значений;
- клинические проявления: ИБС, атеросклероз корня аорты, атероматоз створок аортального клапана с развитием его стеноза;
- туберозный и сухожильный ксантоматоз с локализацией на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых, локтевых, коленных суставов, утолщение ахилловых сухожилий;
- появление кожных ксантом, как правило, плоских или бугорчатых;
- наличие липоидной дуги роговицы;
- наличие вышеперечисленных признаков в различной степени у родителей и ближайших родственников больного;
- терапия статинами, как правило, малоэффективна.



**Рис. 1. Ксантомы на сухожилиях разгибателей пальцев рук**

**(перепечатано из руководства по гиперлипидемии под редакцией Г.Р.Томпсона)**



**Рис. 2. Бугорчатые ксантомы в области коленного сустава (перепечатано из руководства *Hyperlipidemia*, Paul Durrington, Allan Sniderman, Oxford, 2005 (Dr.JP Miller University Hospital of South Manchester.UK)**

Атероматозное поражение корня аорты становится очевидным в период полового созревания, что проявляется систолическим шумом на аорте, градиентом давления в выходном тракте левого желудочка и ангиографически определяемым сужением корня аорты наряду со стенозом коронарных артерий. Посмотральные исследования показывают наличие массивного атероматоза аортального клапана, синуса Вальсальвы и восходящей дуги аорты (рис. 2), во всех же остальных крупных артериях наблюдаются сходные, но менее выраженные изменения. С помощью гистологических методов обнаруживаются многочисленные пенистые клетки и кристаллы холестерина, что характерно для атеросклероза.

Основным фактором, определяющим, когда возникает ИБС, а также какова вероятность, преждевременной смерти, является состояние рецепторов ЛПНП. При этом у 60% рецепторно-негативных гомозигот ИБС развивается в возрасте до 10 лет, у рецепторно-дефицитных пациентов это происходит после 10 лет, 26% рецепторно-негативных лиц умирают в возрасте до 25 лет, тогда как аналогичный показатель для рецепторно-дефицитных гомозигот равен 4%. При данной форме отсутствуют гендерные различия, при этом женщины с гомозиготной формой СГХС не защищены от сердечно-сосудистых осложнений, наоборот, пол гетерозигот оказывается в этом отношении весьма существенным фактором, что отражает отсутствие у

гомозигот каких-либо половых различий по содержанию холестерина ЛПВП (1).

## **Лечение**

Лечение лиц, страдающих гомозиготной формой ГХС, представляет сложную терапевтическую проблему. Диета и лекарственные препараты практически не оказывают никакого эффекта.

Золотым стандартом лечения гомозиготной СГХС является программный (регулярный) аферез ЛНП – экстракорпоральное удаление ХСЛНП из плазмы крови в сочетании с терапией статинами, начиная с раннего возраста.

У лиц с гомозиготной СГХС старше 12 лет к терапии может быть назначен эвалокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц. Пациентам, находящимся на программном аферезе можно назначать эвалокумаб в дозе 140 мг каждые две недели в соответствии с графиком афереза. Лицам, старше 18 лет к терапии может быть добавлен эзетимиб 10 мг.

Хотя перечисленные процедуры и снижают скорость развития аорто-коронарного атеросклероза, по-прежнему сохраняется необходимость в шунтировании коронарных артерий при стенозирующем процессе или в замене аортального клапана, если в нем развивается сильный фиброз (1).

## **Гетерозиготная форма СГХС**

Для этой формы характерны следующие клинические и лабораторные признаки:

- дебют ИБС в возрасте 30-40 лет;
- уровень общего холестерина (ОХС) (генетический дефект, унаследованный от одного из родителей) обычно составляет 7,5–14 ммоль/л.
- уровень ТГ обычно не превышает нормальных значений, но в отдельных случаях может быть повышен ( у лиц с сопутствующим сахарным диабетом и/или ожирением);
- уровень ХС ЛПВП нормальный или снижен;

- характерные участки или зоны расположения туберозных ксантом – это разгибательные сухожилия на обратной стороне рук и локтей, ахиллесовы сухожилия и места прикрепления коленных сухожилий к бугристой большеберцовой кости (рис.3);

- утолщение ахилловых сухожилий, ксантелазмы

- липоидная дуга роговицы.

Частота встречаемости ксантом сухожилий у мужчин и женщин практически неразличимы (75 и 72% соответственно) , несмотря на более высокие значения холестерина ЛПВП у женщин с гетерозиготной формой СГХС. В возрастной группе от 30 до 59 лет развитие ИБС у мужчин развивается чаще, чем у женщин и на 9-10 лет раньше.

При наличии перечисленных признаков диагноз СГХС весьма вероятен. Для уточнения характера мутации генов ЛНП рецептора или апо В необходимо провести генетическую диагностику и так же обследовать ближайших родственников больного (1).

## **Лечение**

Необходимо выявить и скорректировать все дополнительные факторы риска развития атеросклероза , такие, как сахарный диабет, артериальная гипертония, курение, в том числе и пассивное. Терапию больных желательно проводить в условиях специализированной липидной клиники или липидного кабинета специалистом кардиологом или терапевтом-липидологом. Важным компонентом терапии является соблюдение диетических рекомендаций с низким содержанием насыщенных жиров. Из медикаментозных методов назначают статины в средних или высоких дозах, часто в комбинации с экстракорпоральными процедурами . При гетерозиготной форме необходимо стремиться к началу лечения с 8 лет. Гиполипидемическая терапия СГХ должна проводиться совместно с педиатром - липидологом (1).



**Наследственные дефекты в апо В100.** Замена одного основания в кодоне аргинина 3500 в гене апо В приводит к появлению такой формы апо В100, которая ухудшает способность ЛПНП связываться с рецептором (1). Пациенты с такой мутацией страдают умеренной гиперхолестеринемией без каких-либо существенных признаков заболевания, кроме повышенного уровня ЛПНП. Клиренс ЛПНП у этих больных протекает нормально, в отличие от аналогичного процесса в случае СГХС, что, по-видимому, происходит благодаря связыванию входящего в состав ЛПНП апо Е с рецептором ЛПНП. Учитывая величину гена, кодирующего апо В100, нельзя исключить, что существуют и другие мутации, затрагивающие рецептор-связывающий домен этого белка, хотя причины возникновения некоторых форм моногенной гиперхолестеринемии, характерных для отдельных семей, неясны.

**Семейная гипер- $\alpha$  липопротеинемия.** При наличии уровня ЛПВП у какого-либо индивидуума стабильно выше 90-й персентили, то говорят о наличии гипер- $\alpha$ -липопротеинемии, хотя механизм ее появления неизвестен. Это приводит к образованию более мелких, чем в норме, частиц ЛПНП и более крупных частиц ЛПВП, богатых апо Е. У таких лиц может развиваться помутнение роговицы и ИБС (1).

**Болезнь запасаения эфиров холестерина.** Редкое заболевание, причиной является наследуемый дефицит гидролазы эфиров холестерина, вызывающий болезнь запасаения эфиров холестерина. При этом повышается значение ХС-ЛПНП, а значения ХС-ЛПВП снижаются. Клинически это нарушение характеризуется увеличением печени, селезенки, отсутствуют ксантомы. Постановка диагноза зависит от выявления избыточного количества эфиров холестерина в биоптатах печени и обнаружения недостаточной гидролазной активности в культивируемых фибробластах, способствует ускоренному развитию атеросклероза.

**Первичные смешанные гиперлипидемии**

В некоторых случаях, например, при III типе гиперлипопротеинемии, гипертриглицидемия и гиперхолестеринемия выражены одинаково.

**III тип гиперлипопротеинемии (дис- $\beta$ -липопротеинемия)** – накопление в плазме хиломикрон и ремнантов ЛПОНП вследствие нарушения в печени катаболизма, протекающего по рецепторно-опосредованному пути. При таком нарушении рецептор ЛПНП (или апо В, Е) прочно связывает частицы, содержащие апо Е3 или апо Е4. Апо Е4 отличается от апо Е3 тем, что в положении 112 его аминокислотной последовательности находится аргинин, а не цистеин. При этом частицы, имеющие апоЕ2, где аргинин в положении 158 заменен на цистеин и не обладает никаким сродством к рецептору апо В, Е. Пациенты, страдающие III типом гиперлипопротеинемии, это гомозиготы по аллели апо Е2, хотя могут встречаться и гетерозиготы с фенотипами апоЕ2/Е3 или апо Е2/Е4. Частота встречаемости фенотипа апоЕ2/Е2 составляет 1:100, в то время как распространенность соответствующей формы гиперлипидемии только 1:5000. Помимо наследственной дефектной аллели апоЕ, для развития гиперлипидемии необходимо присутствие других метаболических аномалий, таких как ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, потребление пищи богатой жирами, или иных генетически обусловленных расстройств. О гормоноопосредованном взаимодействии свидетельствует то, что III тип гиперлипопротеинемии практически не встречается у мальчиков, не достигших половой зрелости и очень редко появляется у женщин до наступления менопаузы. Атеросклеротическое заболевание сосудов возникает у 50% пациентов, причем помимо коронарных артерий поражаются периферические и церебральные сосуды. Характерным является нарушение толерантности к глюкозе, ее непереносимость и гиперурикемия, иногда наблюдается острый панкреатит.

Клинической особенностью является наличие липоидной дуги роговицы, ксантелазм, туберо-эруптивных и локтевых ксантом и ладонных стрий. Типичная локализация ксантом - это колени и локти



**Рис. 3. Липоидная дуга роговицы (при V типе); (перепечатано из руководства Hyperlipidemia, Paul Durrington, Allan Sniderman, Oxford, 2005)**      **Рис. 4. Ксантомы на поверхности руки**



**Рис. 5. Хилезная сыворотка при V типе гиперлипопротеинемии**

**(перепечатано из руководства Hyperlipidemia, Paul Durrington, Allan Sniderman, Oxford, 2005)**

Уровни сывороточных холестерина и триглицеридов повышено примерно до 10 ммоль/л, содержание ЛПНП снижено из-за замедленного превращения ЛПВП в ЛПНП. Диагноз необходимо подтверждать фенотипированием apoE.

Лечение заключается в устранении и коррекции таких факторов риска как гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение или атерогенные воздействия. Из лекарственной терапии эффективным оказываются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, особенно при лечении «двойных» гетерозигот, страдающих одновременно III типом гиперлипопротеинемии и СГХС. Ионнообменные смолы вызывают обострение гипертриглицеридемии, поэтому их следует избегать.

### **Первичная гипертриглицеридемия**

Семейная гипертриглицеридемия наблюдается у больного IV или V типа гиперлипопротеинемии.

**IV тип семейной гиперлипопротеинемии** характеризуется умеренной гипертриглицеридемией из-за повышенного содержания ЛПОНП. Частота встречаемости составляет 0,2-0,3%. Средние значения общего холестерина и триглицеридов колеблются в пределах от 6,2 и 3,0 ммоль/л. Характерных клинических признаков или биохимических показателей не обнаружено.

Лечение направлено на соблюдение модифицированной жировой диеты, нормализацию веса, ограничение сахара, избытка алкоголя, расширения физических нагрузок. Если эти методы не дают результатов, лекарственная терапия представлена назначением фибратов или препаратов никотиновой кислоты. Однако, назначение фибратов иногда приводит к повышению ЛПНП.

**V тип семейной гиперлипопротеинемии** – это редко встречающееся нарушение, имеет черты как IV так и I типа ГЛП. Наличие повышенного уровня ЛПОНП и хиломикрон является характерной особенностью заболевания. Сходной чертой с I типом является склонность к приступам болей в животе вследствие развития острого панкреатита. Панкреатит развивается вследствие гидролиза триглицеридов под действием липазы поджелудочной железы и высвобождением СЖК, приводящих к местному повреждению железы. Повторные приступы нередко приводят к развитию хронической панкреатической недостаточности. Характерными симптомами являются эруптивные ксантомы, непереносимость глюкозы, гиперурикемия, липемия сосудов сетчатки, симптомы периферической нейропатии на фоне дефицита ЛПВП. У лиц среднего и пожилого возраста. Ожирение и прием алкоголя усиливает проявления гипертриглицеридемии. Главным осложнением является острый панкреатит. Тяжелая гипертриглицеридемия развивается при уровне триглицеридов выше 11,2 ммоль/л (1000 мг/дл).

Ведущей задачей является коррекция таких факторов, как эстрогены и алкоголь, поддержание уровня триглицеридов ниже 20 ммоль/л. Перевод

пациента на диету с низким содержанием жира (< 50 г в день) для снижения хиломикронемии иногда приводит к повышенному синтезу ЛПОНП. Прием гормонзаместительной терапии у мужчин и женщин усиливает липолиз. Препаратом выбора являются омега-3 жирные кислоты, фибраты. Препараты никотиновой кислоты и/или гемфиброзил неэффективны.

### **Периодичность наблюдения**

Больные с СГХС в период подбора терапии должны наблюдаться у врача в течение первого полугодия 1 раз в 2 месяца, в последующем с интервалом 1 раз в 3-6 месяцев, в зависимости от того, насколько адекватно удается контролировать уровни липидов. По мере того как состояние больного и его липидный профиль стабилизируются, больного можно приглашать в поликлинику один 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, потемнение цвета мочи. Соблюдение этих правил поможет избежать серьезных побочных эффектов (миопатии, рабдомиолиз), которые возможны при приеме высоких доз статинов (1,5).

### **Список литературы**

1. Hyperlipidaemia; Thompson G..R. MSD, 1990, 117 – 158. London.
2. Management of Lipid Disorders: A basis and Guide for Therapeutic Interve; Sander J., Robins, M.D. 2001, 29-35
3. Laboratory Measurement of Lipid, Lipoproteins and Apolipoproteiins; Nader Rifai, G.Russel Warnick; AACC PRESS, 1997, 61 -64, Washington.
4. Hyperlipidemia; Paul Durrington, Allan Sniderman, Oxford, 2002,35-71

5. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. журн. Атеросклероз и дислипидемии № 4, стр.21 - 29

## **Сокращения**

**Апо А –аполипопротеин**

**Апо В –аполипопротеин В**

**Апо Е- аполипопротеин Е**

**ГЛП – гиперлипидемия**

**ГМГ-КоА -  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-коэнзим А**

**ИБС – ишемическая болезнь сердца**

**КФК – креатинфосфокиназа**

**ЛПВП – липопротеины высокой плотности**

**ЛПНП – липопротеины низкой плотности**

**ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности**

**ЛППП – липопротеины промежуточной плотности**

**ОХ – общий холестерин**

**СГХС – семейная гиперхолестеринемия**

**ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности**

