

Медицинское образование

© ПШЕННОВА В.С., 2016

УДК 616.153.922-008.61-055.5/7

Пшеннова В.С.

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

♦ Семейная гиперхолестеринемия (СГ) является причиной преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей молодого возраста. При этом заболевании регистрируется высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и прослеживается семейный анамнез, но на сегодняшний день не существует единого международного критерия для диагностики СГ. Вопрос о диагностике и лечении СГ остается актуальным до сих пор. С каждым годом открываются новые и новые генные мутации, приводящие к СГ. Настоящая статья — это обзор работ, в которых представлен современный взгляд на данную проблему.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; сердечно-сосудистые заболевания; молодой возраст; генетические мутации.

Для цитирования: Пшеннова В.С. Семейная гиперхолестеринемия. *Российский медицинский журнал*, 2016; 22(5): 272—276. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276

Для корреспонденции: Пшеннова Вероника Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней МБФ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, E-mail: veronika_80@list.ru

Pshennova V.S.

THE FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA

The N.I. Pirogov Russian national research medical university, 117997, Moscow, Russia

♦ The family hypercholesterolemia is among causes of premature development of cardiovascular diseases in patients of young age. At this disease, high level of cholesterol of lipoproteins of low density are registered and family anamnesis is traced. However, nowadays there is no unified international criterion for diagnostic of hypercholesterolemia. The issue of diagnostic and treatment of hypercholesterolemia continues to be actual. With every year, new and yet new gene mutations resulting in hypercholesterolemia are discovered. The actual article presents review of publications presenting modern view on this problem.

Keywords: family hypercholesterolemia; cardio-vascular diseases; young age; genetic mutations.

For citation: Pshennova V.S. The family hypercholesterolemia. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(5): 272—276 (In Russ.). DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276

For correspondence: Veronika S. Pshennova, candidate of medical sciences, assistant of the department of Internal Medicine Medicobiologic faculty The N.I. Pirogov Russian national research medical university, 117997, Moscow, Russia. E-mail: veronika_80@list.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 27.04.16

Accepted 24.05.16

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — это группа наследственных генетических нарушений, приводящих к резкому повышению концентрации холестерина в крови. [1] Чаще всего СГ наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется нарушением метаболизма холестерина и липидов, вызываемым мутациями в гене рецептора к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). У таких пациентов уже в детском возрасте отмечается повышение уровня холестерина и ЛПНП крови, что приводит к раннему и агрессивному развитию атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Влияние холестерина на организм человека изучается очень давно. Впервые предложил теорию о ведущей роли холестерина в патогенезе атеросклероза российский ученый Н.Н. Аничков в 1913 г. СГ была описана в 1938 г. норвежским врачом-ученым К. Мюллером как «врожденная ошибка метаболизма», которая приводит к высокому уровню холестерина в крови и инфаркту миокарда (ИМ) у молодых. Мюллер сделал вывод о том, что СГ передается как аутосомно-доминантный признак, определяемый отдельно взятым геном. В 1986 г. американские ученые Джозеф Л. Гольдштейн и Майкл С. Браун были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за работы по регуляции метаболизма холестерина в организме человека и выяснение причины развития СГ [2].

СГ встречается довольно часто — от 1/200 до 1/500 в Европе. Во всем мире таких больных от 20 до 35млн, в РФ насчитывается приблизительно 287 — 700 тыс. пациентов с СГ, что составляет менее 5% всех пациентов с гиперхолестеринемией [3].

На сегодняшний день наиболее распространенной причиной, приводящей к СГ, являются мутации ЛПНП-рецептора (ЛПНПР), аполипротеина В (апоВ), PCSK9 (белковая конвертаза субтилизина/кексина типа 9) и мутации гена ЛПНПР-АВ1 (адапторный белок 1 ЛПНПР) [4].

Ген ЛПНПР. На сегодняшний день насчитывается более чем 1700 различных мутаций этого гена, которые являются причиной СГ в 85—90% случаев. Уровень ЛПНП в плазме обратно пропорционален активности ЛПНПР. У пациентов с гомозиготным типом активность ЛПНПР составляет менее 2%, тогда как у гетерозигот — от 2 до 25% в зависимости от характера мутаций.

Выделяют пять основных классов СГ согласно мутациям ЛПНПР:

- ♦ I класс — ЛПНПР вообще не синтезируется;
- ♦ II класс — ЛПНПР неправильно транспортируется с эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи для предоставления на поверхности клетки;

- III класс — ЛПНП не связывают надлежащим образом ЛПНП на поверхности клетки в связи с дефектом apoB-100 или ЛПНП;
- IV класс — ЛПНП должным образом не собирается во впадинах, покрытых клатрином (мембранный белок, участвующий в процессах адсорбции и транспорта различных веществ), для рецепторно-опосредованного эндоцитоза;
- V класс — ЛПНП не возвращается на поверхность клетки.

АпоВ. Мутация расположена на части белка, который обычно связывается с ЛПНП, в результате чего их соединения не происходит. Как и в случае с ЛПНП, количество аномальных копий определяет тяжесть гиперхолестеринемии. Как причина СГ встречается сравнительно редко по сравнению с мутациями ЛПНП.

PCSK9. Мутация этого гена вызывает появление СГ в основном за счет сокращения числа ЛПНП в клетках печени. Мутации возможны как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу.

ЛПНП-АБ1. Аномалии в гене ЛПНП-АБ1 приводят к тому, что не может произойти итернализация (погружение молекул рецептора внутрь клетки) и все рецепторы ЛПНП накапливаются на клеточной мембране. В отличие от других причин мутация этого гена имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Мутации гена, как правило, вызывают синтез сокращенного белка [4].

Все перечисленные мутации приводят к нарушению структуры или функции рецепторов к ЛПНП на соматических клетках (печеночных и других) и/или их количества или к нарушению в структуре молекулы apoB-100 и apoC, белковых компонентов липопротеидов. В результате нарушаются синтез, транспорт, связывание ЛПНП в клетке.

Тяжесть клинической картины и возраст, в котором развивается болезнь, определяются состоянием ЛПНП. По этому признаку всех больных можно разделить на две группы — гетерозиготы и гомозиготы. У пациентов, имеющих одну аномальную копию гена ЛПНП (гетерозиготная форма, когда ребенок получает мутантные гены от одного из родителей), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут возникать достаточно рано (часто в возрасте от 30 до 40 лет). Наличие двух аномальных копий (гомозиготная форма, мутантные гены ребенок получает от обоих родителей) может вызывать тяжелые ССЗ даже в детском возрасте. При этом распространенность в популяции гетерозиготных форм гораздо выше, чем гомозиготных [5].

Клинические проявления

Клинические критерии СГ:

- высокий уровень общего холестерина и ЛПНП плазмы крови;
- семейный анамнез гиперхолестеринемии;
- отложение холестерина в тканях (ксантелазмы, ксантомы сухожилий, старческая дуга (липоидная дуга роговицы));
- раннее развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациента и/или его родственников.

Гетерозиготная форма СГ

Гиперхолестеринемия у больных с гетерозиготной формой отмечается с рождения, ее выраженность нарастает с возрастом. Уровень общего холестерина у этих больных в 2 раза выше, чем у здоровых, и составляет приблизительно 9—14 ммоль/л, при этом уровень триглицеридов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) обычно не повышен [2].

Специфическим диагностическим признаком СГ считаются сухожильные ксантомы. Ксантомы сухожилия встречаются в любом возрасте (чаще бывают в ахилловом сухожилии и сухожилиях мышцы разгибателя пальцев, но также могут возникать в сухожилиях колена и трицепса), бугорчатая ксантома, или ксантелазма, — у пациентов моложе 20—25 лет.

Наличие старческой дуги роговицы и ксантелазм более характерно для больных с гетерозиготным фенотипом СГ моложе 45 лет.

Перечисленные признаки, выявленные при физикальном обследовании, присутствуют не у всех больных СГ, однако при наличии их врач должен заподозрить СГ и назначить необходимые анализы для определения уровня липидов [1].

Исследования, проведенные у этих пациентов еще до появления эффективных гиполипидемических препаратов (статинов), показали, что без специфического (т.е. гиполипидемического) лечения ишемическая болезнь сердца (ИБС) у гетерозигот мужского пола манифестирует в среднем в 30—40-летнем возрасте, а женского пола — на 10—15 лет позже. При гетерозиготной СГ в отсутствие лечения шанс перенести ИМ в возрасте до 30 лет составляет у мужчин 5%, у женщин <1%, к 50 годам — 50 и 15% и к 60 годам — 85 и 50% соответственно. Таким образом, выживаемость в таких семьях, особенно среди мужчин, существенно снижена. В популяции пациентов с ранней ИБС частота гетерозиготной СГ резко повышена, примерно в 20—30 раз. Считается, что СГ, являющаяся наиболее частой причиной ранней ИБС вследствие дефекта отдельного гена, ответственна приблизительно за 5% всех случаев ИМ у пациентов в возрасте до 60 лет. Несмотря на то что СГ является многогенным заболеванием, скорость развития атеросклеротического поражения кровеносных сосудов у разных пациентов иногда значительно различается. Существенная разница в сроках появления и тяжести атеросклеротических осложнений отмечена даже среди носителей одной и той же мутации [2].

Гомозиготная форма СГ

Гомозиготная форма возникает в том случае, когда ребенок наследует два мутантных аллеля ЛПНП от обоих родителей. Как правило, клинические проявления при этой форме начинаются раньше и протекают гораздо тяжелее, чем у пациентов с гетерозиготной формой. Вследствие полного отсутствия ЛПНП или резкого снижения их активности (до 2—25% от нормы) развивается выраженная гиперхолестеринемия. При этом уровень ЛПНП у больных с гомозиготной формой превышает аналогичный показатель здоровых в 5—10 раз и может достигать 15—20 ммоль/л. Уровень ЛПВП обычно снижен. Характерны выраженный кожный ксантоматоз (плоские ксантомы на тыльной поверхности межпальцевых перепонки кистей, ягодицах, в локтевой и подколенной ямках), поражение корня аорты и аортального клапана. Развитие туберозных ксантом на разгибательной стороне локтей и коленях может появляться позже. Сухожильные ксантомы у гомозигот имеются в 100% случаев. В анамнезе возможно развитие рецидивирующих ахилловых тендовагинитов. Сердечно-сосудистые осложнения из-за агрессивного развития атеросклероза у таких больных могут развиваться уже в детстве (стенокардия, пороки аортального клапана и т.д.). Описаны отдельные случаи развития ИМ у детей с СГ в возрасте двух лет. Продолжительность жизни таких пациентов без лечения не превышает 20—30 лет [6].

Скорость прогрессирования заболевания как у гетерозигот, так и у гомозигот непредсказуема, кроме того, в основе острых клинических проявлений атеросклероза, таких как острый коронарный синдром, мозговой инсульт и гангрена, лежит дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием [7].

Таким образом, СГ является мультифакториальным заболеванием с генетической предрасположенностью. Риск развития осложнений при этом заболевании определяется не только тем, в какой степени нарушен метаболизм ЛПНП, но и присутствием других факторов риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.). В последние годы показано, что факторами риска могут быть и дефекты других генов, не связанных с метаболизмом ЛПНП.

Клинический пример

Пациент П., 1973 года рождения, поступил с жалобами на головную боль, преимущественно в правой половине, тошноту, иногда рвоту, головокружение, появляющиеся на фоне повышения АД.

Из анамнеза известно, что с 2006 г. регистрируется артериальная гипертензия с максимальным повышением АД до 230/140 мм рт. ст.; во время обследования была выявлена выраженная гиперхолестеринемия (холестерин >10 ммоль/л с дислипидемией). В 2007 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в вертебробазиллярной системе, в 2008 г. — повторное ОНМК по ишемическому типу в правой средней мозговой артерии, в 2009 г. на фоне гипертонического криза — транзиторную ишемическую атаку. Постоянно принимает амлодипин 5 мг на ночь, конкор 5 мг утром, атаканд 8 мг утром, тромбо-АСС 100 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалось некоторое улучшение самочувствия, снижение АД; от гиполлипидемической терапии пациент отказался. Однако через год наблюдалось ухудшение состояния, участились указанные выше жалобы на фоне дестабилизации АД. В течение нескольких месяцев пациент не обращался за помощью, после очередного гипертонического криза была вызвана скорая помощь, на ЭКГ выявлена нестабильность кровоснабжения задней стенки (отрицательные зубцы Т), пациент экстренно госпитализирован.

Наследственность: отец страдал с раннего возраста артериальной гипертензией, гиперлипидемией.

Вредные привычки: курение до 15 сигарет в день, алкоголь не злоупотребляет.

Сопутствующая патология: псориаз, эрозивный гастрит, бронхиальная астма. Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии. Остаточные явления повторных нарушений мозгового кровообращения в правой лобно-теменной и левой теменной областях. Церебральный атеросклероз. Стенозирующий атеросклероз магистральных артерий головного мозга. Фокальная симптоматическая эпилепсия с фокальными и вторично-генерализованными приступами. Органическое расстройство личности в связи с сосудистым заболеванием головного мозга с эпилептиформными приступами средней частоты и астенодепрессивным синдромом.

Аллергологический анамнез: применение стрептоцида вызывает удушье, талка — дерматит, локальный отек, укусы пчелы — отек Квинке.

Объективный статус на момент поступления: состояние удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски и влажности, высыпаний нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над аортой, шумов нет. Ритм правильный. ЧСС 64 в 1 мин, АД 180/90 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный в эпигастрии, не вздут. Печень не увеличена. Стул: норма. Дизурии нет.

Лабораторное обследование. Клинический анализ крови без патологии; биохимический анализ: глюкоза 4,7 (3,85—6,10) ммоль/л; триглицериды 0,9 (0,32—1,71) ммоль/л; холестерин общий 10,5 (3,70—5,17) ммоль/л; холестерин ЛПВП 2,1 (0,90—1,90) ммоль/л; холестерин ЛПОНП 0,52 (0,00—1,00) ммоль/л; холестерин ЛПНП 7,37 (0,00—2,59) ммоль/л.

Данные инструментальных исследований. На ЭКГ: ритм синусовый, 66 в 1 мин; вертикальное положение электрической оси сердца; умеренные изменения миокарда в виде отрицательного зубца Т в отведениях III, aVF.

На ЭхоКГ: корень и доступный визуализации восходящий отдел аорты не расширены, уплотнены. Полости сердца в пределах допустимой нормы. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Уплотнение створок аортального клапана. Аортальная регургитация не регистрируется. Уплотнение створок митрального клапана. Митральная регургитация I—II степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Легочной гипертензии не выявлено.

Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга: последствия ранее перенесенных ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии, левой средней мозговой артерии; единичные очаговые изменения вещества мозга, вероятно, сосудистого генеза.

Дуплексное/триплексное ангиосканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий с цветовым картированием кровотока: эхо-признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий и стеноза в бифуркации общих сонных артерий с обеих сторон: справа 30%, слева 20%. Эхопризнаки стеноза в устье внутренних сонных артерий с обеих сторон: справа на 45—50%, слева на 30%. Без динамики по сравнению с предыдущим протоколом исследования.

УЗИ органов брюшной полости и почек: патологии не выявлено.

Консультация невролога. Заключение: ЦВБ. Дисциркуляторная энцефалопатия III степени, смешанного генеза (атеросклеротического, гипертонического), декомпенсация в вертебробазиллярной артериальной системе. Остаточные явления перенесенных повторных нарушений мозгового кровообращения в вертебробазиллярной артериальной системе от 2007 г., правой гемисфере от 2008 г. и левой гемисфере от 2009 г. Стенозирующий церебральный атеросклероз. Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. Фокальная симптоматическая эпилепсия с фокальными и вторично-генерализованными приступами.

Даны рекомендации.

Заключительный диагноз. Основной: гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. Гипертонический криз.

Сопутствующая патология: ЦВБ — дисциркуляторная энцефалопатия III степени, смешанного генеза (атеросклеротического, гипертонического), декомпенсация в вертебробазиллярной артериальной системе. Остаточные явления перенесенных повторных нарушений мозгового кровообращения в вертебробазиллярной артериальной системе от 2007 г., правой гемисфере от 2008 г. и левой гемисфере от 2009 г. Стенозирующий церебральный атеросклероз. Фокальная симптоматическая эпилепсия с фокальными и вторично-генерализованными приступами. Органическое расстройство личности в связи с заболеванием (ОНМК) с эпилептиформными приступами средней частоты. Дислипидемия IIb тип.

Проводимая терапия: амлодипин 5 мг 1 раз в сутки, бисопролол 5 мг 1 раз в сутки, микардис + 80/12,5 1 раз в сутки, тромбо-АСС 100 мг/сут 1 раз в сутки, тулип 20 мг/сут 1 раз в сутки

На фоне проводимой терапии в течение 14 дней состояние пациента значительно улучшилось: достигнута стабилизация АД в пределах целевых значений, улучшилось общее самочувствие, уменьшились проявления дисциркуляторной энцефалопатии. В контрольном биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня холестерина до 7,5 ммоль/л.

Таким образом, у пациента в довольно раннем возрасте (33 года) манифестировала артериальная гипертензия и была выявлена дислипидемия с высоким содержанием ЛПНП. Кроме того, его отец также с молодого возраста страдал гиперхолестеринемией. Высокий уровень холестерина, семейный анамнез, ранняя манифестация и тяжелое течение артериальной гипертензии, быстрое прогрессирование атеросклероза, наводят на мысль, что у пациента СГ. Отсутствие своевременной специфической гиполлипидемической терапии СГ привело к развитию тяжелых осложнений в виде повторных ишемических инсультов.

Диагностика СГ

1. Оценка липидного профиля. Базовая диагностика нарушений липидного профиля заключается в количественном определении уровня общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови натощак. Патологические результаты требуют подтверждения через несколько недель. Повторное исследование должно быть дополнено определением уровня ЛПВП и ЛПНП.

Подозрение на СГ может возникнуть у взрослых старше 20 лет при уровне ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л или ЛПВП $\geq 5,7$ ммоль/л; у детей, подростков и молодых людей (до 20 лет) — ЛПНП $\geq 4,1$ ммоль/л или ЛПВП $\geq 4,9$ ммоль/л.

2. Проверку уровня холестерина необходимо проводить начиная с двух лет у детей с семейной предрасположенностью к раннему развитию ССЗ или повышенному уровню холестерина.

3. У пациентов с повышенным уровнем холестерина необходимо собрать семейный анамнез (каскадный скрининг) по поводу повышенного уровня холестерина и наличия сердечных заболеваний у ближайших родственников (первой степени родства). Вероятность развития СГ намного выше у людей с генетической предрасположенностью к гиперхолестеринемии или ранней манифестацией ИБС в семейном анамнезе (начало заболевания до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин) [8].

4. Физикальные данные. Возможно появление дополнительных внешних признаков этого заболевания, которые могут заметить как сами пациенты, так и окружающие: ксантомы сухожилия в любом возрасте; роговичная дуга у пациентов моложе 45 лет; бугорчатая ксантома или ксантелазма у пациента моложе 20—25 лет.

Важно учитывать, что отсутствие всех этих проявлений не исключает наличия СГ.

В настоящее время не существует каких-либо единых международных критериев клинического диагноза СГ, хотя тремя независимыми исследовательскими группами (США, Великобритании и Нидерландов) разработаны собственные диагностические признаки, которые используются в научно-практических целях в этих странах и ряде других [9].

Для выявления фенотипа, характерного для гетерозиготной формы СГ, предлагается использовать критерии MedRed и ВОЗ (см. таблицу).

Гомозиготная СГ диагностируется на основании таких клинических признаков, как уровень общего холестерина $\geq 15,4$ ммоль/л (≥ 600 мг/дл), наличие ксантом на коже, раннее развитие ИБС в детстве и наличие гетерозиготной СГ в семейном анамнезе родителей.

5. Генетическое обследование на наличие СГ обычно не требуется для постановки диагноза или клинической оценки, но может быть полезно, если диагноз неоднозначен. Тем не менее отсутствие выявленных мутаций не исключает диагноза СГ, особенно если фенотип больного с большой долей вероятности указывает на наличие СГ.

Лечение

Лечение СГ комплексное, пожизненное, направлено на снижение высокого уровня холестерина и риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как ИМ и инсульт.

Немедикаментозное лечение

1. Изменение образа жизни (гипохолестерининовая диета, отказ от курения, алкоголя, снижение массы тела, физическая активность).

2. Контроль АД.

3. Контроль уровня глюкозы в крови, лечение сахарного диабета, метаболического синдрома.

Медикаментозное лечение

1. У всех взрослых с СГ терапия должна начинаться с назначения высокоэффективных статинов в максимальных переносимых дозах с достижением целевого значения ЛПНП $< 2,59$ ммоль/л. Больным с СГ чаще всего назначают симвастатин, аторвастатин и розувастатин, которые характеризуются высокой активностью в снижении уровня ЛПНП. Больным с СГ необходимо назначать статины в достаточно высокой дозе, которая могла бы обеспечить снижение уровня ЛПНП на 45—50%.

Статины даже в высоких дозах хорошо переносятся больными и побочные эффекты в виде повышения уровня печеночных ферментов, миопатии и рабдомиолиза наблюдаются редко. Однако контроль печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, КФК) следует проводить регулярно, один раз в месяц [10].

2. При непереносимости статинов или для интенсификации терапии целесообразно назначение эзетимиба, ниацина и препаратов, выводящих желчные кислоты (колесевелам).

Эзетимиб — гиполипидемический препарат, который ингибирует абсорбцию пищевого и билиарного холестерина в тонкой кишке за счет снижения транспорта холестерина через стенку кишечника. Монотерапия эзетимибом сопровождается снижением уровня ЛПНП в сыворотке крови всего лишь на 15—17%. Однако при комбинации эзетимиба со статинами гиполипидемический эффект существенно возрастает [11].

Фибраты, секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота для лечения СГ в качестве монотерапии не применяются и назначаются только в случаях, когда гиперхолестеринемия сочетается с гипертриглицеридемией или низкой концентрацией ЛПВП.

3. Иногда для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП больным требуется назначение трех препаратов и более, что особенно важно для вторичной профилактики.

Экстракорпоральная терапия СГ

В качестве экстракорпоральных возможно применение различных методов, в частности гемосорбции, плаз-

Диагностические критерии гетерозиготной СГ согласно MedPed и ВОЗ

	Критерии	Баллы
Наследственный анамнез	Раннее начало развития ССЗ и/или уровень ЛПНП выше 95-й центили у ближайшего родственника	1
	Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника и/или уровень ЛПНП выше 95-й центили у детей младше 18 лет	2
Клинический анамнез	Раннее развитие ССЗ	2
	Раннее развитие атеросклеротических поражений церебральных/периферических артерий	1
Физикальное обследование	Сухожильные ксантомы	6
	Дуга роговицы у пациентов младше 45 лет	4
Уровень ЛПНП	$> 8,5$ ммоль/л (больше ~ 330 мг/дл)	8
	$6,5$ — $8,4$ ммоль/л (~ 250 — 329 мг/дл)	5
	$5,5$ — $6,4$ ммоль/л (~ 190 — 249 мг/дл)	3
	$5,4$ — $4,9$ ммоль/л (~ 155 — 189 мг/дл)	1

Примечание. Оценка: определенная СГ — оценка > 8 ; предположительная СГ — оценка 6 — 8 ; возможная СГ — оценка 3 — 5 ; нет диагноза — оценка < 3 .

мофереза, иммунофереза, селективной сорбции ЛПНП из плазмы крови (апоферез липопротеинов).

Аферез липопротеинов — экстракорпоральный метод лечения, при котором из кровотока удаляются липопротеины, содержащие апоВ. Удаление ЛПНП при помощи апофереза улучшает исходы ИБС, замедляет прогрессирование атеросклероза и фиброза аорты, способствует нормализации эндотелиальной функции и показателей гемокоагуляции при СГ [8].

Как вариант лечения апоферез можно рассматривать у пациентов при неэффективности медикаментозной терапии в максимально переносимых дозах. Количество процедур в течение 6 мес и более варьируется индивидуально. Основной проблемой этого метода является его высокая стоимость (стоимость лечения, сравнимая со стоимостью гемодиализа).

Новые методы лечения

К сожалению, имеющимися в распоряжении врачей методами не всегда можно добиться оптимального и стабильного снижения уровня холестерина ЛПНП в плазме. Поэтому появляются новые высокотехнологичные инновационные методы лечения, обеспечивающие существенное снижение уровня холестерина ЛПНП в плазме, особенно у пациентов с гомозиготной СГ.

Ингибирование PCSK9. Терапия моноклональными антителами к PCSK9 увеличивает время нахождения и плотность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что влечет за собой усиленное выведение ЛПНП из кровотока. Важно также учитывать, что антитела к PCSK9 также значительно снижают уровень апоВ, общего холестерина, ЛПВП. Эти моноклональные антитела в настоящее время проходят исследования III фазы и пока официально не одобрены для клинического применения [12].

Мипомерсен. Мипомерсен — антисмысловый 20-мерный олигонуклеотид, который связывается с переносчиком комплементарной последовательности РНК, кодирующим апоВ, ингибируя таким образом трансляцию на рибосомах. Ингибируя биосинтез апоВ, мипомерсен значительно снижает продукцию и секрецию ЛПОНП. После подкожного введения мипомерсен концентрируется в печени, где подвергается метаболизму. Данный препарат получил одобрение FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) на использование для лечения гомозиготной СГ. Мипомерсен также существенно снижает уровень общего холестерина, апоВ, триглицеридов, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Помимо реакций в месте введения, быстро проходящей усталости и миалгии мипомерсен может вызывать стеатоз печени, а также повышение уровня аминотрансфераз. Мипомерсен имеет статус орфанного препарата (лекарственное средство, разработанное для лечения редких заболеваний) и из-за своей гепатотоксичности в США может назначаться только в рамках программы «Стратегии по оценке и уменьшению риска» (REMS) [13].

Ломитапид. Микросомальный белок, переносящий триглицериды (МТР), локализуется в эндоплазматическом ретикулуле клеток печени и кишечника и переносит триглицериды в ЛПОНП в печени и в хиломикроны в кишечнике. Ломитапид — пероральный ингибитор МТР, который снижает синтез и секрецию ЛПОНП в печени. Ломитапид разрешен к применению в США и Европе в качестве дополнительной терапии гомозиготной СГ [14].

В заключение можно сказать, что рационально организованная терапия позволяет в несколько раз снизить частоту развития у пациентов с СГ любых проявлений

ИБС и существенно продлить их жизнь. Особенно важно отметить, что терапию нужно начинать в детском возрасте, с 8—10 лет, а иногда даже с рождения и продолжать ее в течение всей жизни, периодически корригируя лечение в зависимости от этапа развития заболевания и достигнутых результатов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 1, 4, 6—10, 12—14 см. References)

2. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009; (1): 76—83.
3. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В., Семенова А.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И. и др. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РСГХС). *Атеросклероз и дислипидемия*. 2014; (3): 7—15.
5. Бочков Н.П. *Клиническая генетика*. М.: ГЭОТАР-Мед; 2002.
11. Сусеков А.В. Эзетимиб, ингибитор адсорбции холестерина: новые возможности в лечении дислипидемий и атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2005; 77(8): 24—9.

REFERENCES

1. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5(3Suppl.): S1—8.
2. Kukharchuk V.V., Malyshev P.P., Meshkov A.N. Familial hypercholesterolemia: new diagnostic aspects, prevention and treatment. *Cardiologia*. 2009; (1): 76—83. (in Russian)
3. Safarova M.S., Sergienko I.V., Ezhov M.V., Semenova A.E., Kachkovskiy M.A., Shaposhnik I.I. et al. Russian research program on early diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemiya*. 2014; (3): 7—15. (in Russian)
4. Fahed A.C., Nemer G.M. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutr. Metab. (Lond)*. 2011; 8(1): 23.
5. Bochkov N.P. *Clinical Genetics [Klinicheskaya genetika]*. Moscow: GEOTAR-Med; 2002. (in Russian)
6. Luirink I.K., Hutten B.A., Wiegman A. Optimizing Treatment of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015; 17(9): 629.
7. Daniels S.R. Familial Hypercholesterolemia: The Reason to Screen Children for Cholesterol Abnormalities. *J. Pediatr.* 2016; 170: 7—8.
8. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309—25.
9. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskiran M.R. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32(14): 1769—818.
10. Patel R.S., Scopelliti E.M., Savelloni J. Therapeutic Management of Familial Hypercholesterolemia: Current and Emerging Drug Therapies. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(12): 1189—203.
11. Susekov A.V. Ezetimibe cholesterol absorption inhibitor, new possibilities in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *Tерапевтический архив*. 2005; 77(8): 24—9. (in Russian)
12. Seidah N.G. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(17): 3161—72.
13. Visser M.E., Witztum J.L., Stroes E.S., Kastelein J.J. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1451—8.
14. Cuchel M., Rader D.J. Microsomal transfer protein inhibition in humans. *Curr. Opin. Lipidol.* 2013; 24: 246—50.