

**Б.М. Тодуров, П.П. Малышев, А.В. Сусеков, Г.А. Коновалов,
О.И. Жаринов, А.Н. Дружина**

Семейная дислипидемия. Экстракорпоральные методы лечения¹ Консенсус группы экспертов²

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смерти во всем мире. Повышенные уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и низкое содержание ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови – это важнейшие факторы развития атеросклероза и связанных с ним осложнений. Наличие резко выраженных нарушений липидного обмена определяет высокую степень риска развития ССЗ. Такой риск имеют пациенты без выявленных на данный момент ССЗ, но у которых содержание общего холестерина (ОХС) в плазме крови – больше 8 ммоль/л или ХС ЛПНП – больше 6 ммоль/л, а также отношение уровня ОХС к содержанию ХС ЛПВП (коэффициент атерогенности) – больше 8. В большинстве случаев указанные нарушения метаболизма являются генетически обусловленными, и их обозначают термином семейная дислипидемия (СДЛ). Количество больных с СДЛ в Украине оценивают приблизительно в 100 000.

Уровень липидов в плазме крови определяется генетическими факторами. Тип наследования, который вызывает патологию, – чаще всего не моногенный, обычно имеются изменения

нескольких генов, определяющих содержание липопротеинов. Комбинация этих нарушений обуславливает преимущественные изменения уровней ОХС, ТГ или ХС ЛПВП. Указанный тип наследования обозначают как полигенный. Как правило, повышение концентрации ХС ЛПНП, ТГ или низкое содержание ХС ЛПВП выявляют у нескольких членов семьи.

Семейная комбинированная гиперлипидемия

Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГ) – широко распространенная генетическая патология (1:100) и основная причина раннего развития атеросклероза и его осложнений. СКГ характеризуется повышением уровней ХС ЛПНП и ТГ или обоих показателей. Фенотип может быть различным даже у членов одной семьи, проявляясь изменениями содержания ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и аполипопротеина В (апоВ). СКГ часто встречается в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и множественными факторами риска (метаболическим синдромом). Это тяжелое заболевание, а его прогрессирование обусловлено взаимодействием нескольких генов,

¹ Подготовлены группой украинских и российских экспертов на основе Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий (2011) [3].

² Группа экспертов:

Тодуров Б.М. – чл.-кор. НАМН Украины, д. мед. н., ГКГЛ «Киевский городской центр сердца», кафедра кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины;
Малышев П.П. – д. мед. н., отдел проблем атеросклероза, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ;
Сусеков А.В. – д. мед. н., лаборатория клинической липидологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ;
Коновалов Г.А. – д. мед. н., проф., Центр диагностики и инновационных медицинских технологий МЕДСИ, кафедра трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова Росздрава;
Жаринов О.И. – д. мед. н., проф., кафедра кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины;
Дружина А.Н. – отделение экстракорпоральных методов лечения, ГКГЛ «Киевский городской центр сердца».

а также факторов окружающей среды. Данный диагноз в клинической практике часто не верифицируют. Однако обнаружение уровня apoB > 120 мг/дл и ТГ > 1,5 ммоль/л (133 мг/дл), а также семейного анамнеза преждевременно возникших сердечно-сосудистых событий можно использовать для выявления пациентов, которые, вероятнее всего, страдают СКГ. В настоящее время продолжается поиск генетических маркеров СКГ.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГСГ) встречается примерно у 1 из 500 лиц в европейских странах. Это доминантно наследуемое состояние. У больных лиц содержание ХС ЛПНП вдвое выше, чем у их здоровых родственников.

Клинически ГСГ у взрослого человека может быть распознана по высоким уровням ХС ЛПНП – в диапазоне 5–10 ммоль/л (~200–400 мг/дл). Обычно содержание ТГ нормальное, но иногда может быть повышено у взрослых лиц, особенно с ожирением. Для определения степени риска развития ССЗ у пациента с ГСГ недостаточны методы, которые базируются только на уравнениях многофакторного риска. Более того, риск развития ССЗ можно резко снизить в случае раннего начала лечения. Без лечения у большинства мужчин и женщин с ГСГ до достижения возраста 60 лет развивается симптомная ишемическая болезнь сердца (ИБС), а 50 % мужчин и 15 % женщин умирают.

Подозрение на наличие ГСГ возможно при раннем возникновении коронарного события у одного из членов семьи. У мужчин имеется вероятность наследования ГСГ от матери. Поскольку риск развития ИБС у женщин ниже, в этом случае событие, связанное с данным заболеванием, может возникать у пациента раньше, чем симптомы ИБС у матери. Следует учитывать, что раннее появление ССЗ у нескольких членов семьи в некоторых странах с высокой распространенностью ССЗ может быть связано с другими причинами, помимо ГСГ. Поэтому в диагностике ГСГ нельзя опираться исключительно на семейный анамнез. В то же время, повышение уровня ОХС в сочетании с наличием ИБС у мужчины в возрасте до 50 лет или у женщины в возрасте до 60 лет свидетельствует о необходимости скрининга членов семьи на наличие других причин повышенного ОХС.

Таблица 1

Диагностические критерии клинического диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [2–4]

Критерии	Баллы
Семейный анамнез	
Раннее развитие ИБС и/или уровень ХС ЛПНП > 95-го перцентиля у родственника первой линии	1
Родственник первой линии с ксантомами сухожилий и/или уровень ХС ЛПНП > 95-го перцентиля у пациента в возрасте до 18 лет	2
Клинический анамнез	
Раннее развитие ИБС	2
Раннее церебрососудистое событие / заболевание периферических сосудов	1
Физикальное исследование	
Ксантомы сухожилий	6
Корнеальная арка в возрасте до 45 лет	4
ХС ЛПНП > 8,5 ммоль/л (более 330 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (250–329 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (190–249 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–189 мг/дл)	1
Определенная ГСГ	> 8
Вероятная ГСГ	6–8
Возможная ГСГ	3–5
Нет данных о ГСГ	< 3

Корнеальные арки или наличие ксантелазм у молодых людей свидетельствуют о необходимости измерения содержания ОХС, однако они не специфичны для ГСГ. В то же время, выявление сухожильных ксантом позволяет диагностировать ГСГ. Также они возникают вследствие гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГоСГ) либо других редких нарушений липидного обмена. Наиболее часто ксантомы появляются на сухожилиях разгибателей и Ахилловом сухожилье.

Для определения фенотипа ГСГ чаще всего используют критерии MedPed и ВОЗ (табл. 1).

Скрининг в детском возрасте. При ГСГ высокие уровни ОХС определяют с момента рождения. Учитывая вероятность наличия у детей других причин высокого содержания ОХС, необ-

ходимо определять уровень ХС ЛПНП в плазме. Повышение этого показателя практически подтверждает диагноз ГСГ. До достижения 6-недельного возраста следует избегать измерения концентрации ОХС у детей, так как вследствие высокого содержания ХС ЛПВП можно не диагностировать повышение ХС ЛПНП. В дальнейшем измерение уровня ОХС является практически достаточным для установления диагноза, в отличие от взрослых.

Показатель ОХС у детей увеличивается, вплоть до достижения предпубертатного периода, после чего снижается в период быстрого роста. В дальнейшем он снова увеличивается до уровня у взрослых. Однако надо иметь в виду, что в семье, где уже есть выявленная ГСГ, дети часто соблюдают определенную диету, что затрудняет интерпретацию содержания ОХС. В таких случаях наиболее информативной может оказаться ДНК-диагностика.

Каскадный семейный скрининг с учетом фенотипа. Скрининг риска возникновения ССЗ на национальном уровне, как правило, не начинают до достижения возраста 40–50 лет. Каскадный семейный скрининг состоит в том, что у пациентов с ГСГ, посещающих липидные центры, тщательно оценивают семейный анамнез ССЗ. При выявлении в семье случая ГСГ определяют липидный профиль у всех членов семьи. Система требует создания сети липидных центров (клиник) на национальном уровне, специальной подготовки врачей общей практики, кардиологов и врачей смежных специальностей.

Генотипирование. Идентификацию мутаций, вызывающих ГСГ, выполняют в специализированных липидных клиниках и лабораториях. В случае выявления мутации в определенной семье необходимо проводить скрининговое обследование других членов семьи.

Лечение ГСГ. Ведение пациента с ГСГ включает в себя не только рекомендации относительно здорового образа жизни и назначения липидоснижающих средств. Большое значение имеет обеспечение возможности определения липидного профиля, а также доступа больных к инструментальным обследованиям, позволяющим диагностировать атеротромботическое заболевание. В идеале ведением таких пациентов должны заниматься липидные центры.

Медикаментозное лечение должно быть агрессивным, однако осторожно проводится у женщин детородного возраста. Очевидно, нет оснований определять целевые уровни ХС ЛПНП при терапии статинами, которые отличаются от таковых у других категорий больных с высокой степенью риска. В то же время, следует осозна-

вать, что даже на фоне применения максимальных доз статинов у пациентов с исходно резко повышенным содержанием ХС ЛПНП маловероятно достижение уровней $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл). В этой ситуации целью является максимальное снижение содержания ХС ЛПНП, которого достигают без побочных эффектов. Обычно требуется титрование аторвастатина либо розувастатина до максимальной дозы. Для тех лиц, у которых уровень ХС ЛПНП остается повышенным, должна рассматриваться комбинированная терапия, в том числе с применением других липидоснижающих препаратов и экстракорпоральных методов лечения.

Рекомендации по выявлению и лечению ГСГ приведены в *табл. 2*.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

ГоСГ редко встречается в европейской популяции (1 на 10 000 000 новорожденных), как правило – при наличии родственных связей с мигрантами из Азии. Если у обоих родителей имеется ГСГ, то вероятность появления ГоСГ у детей составляет 25 %. Однако, если гены гетерозиготных родителей несродненные, то у ребенка те же мутации могут не проявляться.

ГоСГ – чрезвычайно серьезное заболевание, которое без лечения приводит к смерти в подростковом или юношеском возрасте, как правило, вследствие ИБС или аортального стеноза. Возможна пренатальная оценка риска развития ГоСГ. В случае наличия ГСГ у одного из партнеров при планировании беременности необходимо определить уровень ОХС и исключить наличие ГСГ у другого партнера.

У детей с ГоСГ болезнь проявляется развитием мультифокальных ксантом сухожилий, а также оранжево-желтых подкожных ксантом на ладонях, ягодицах, в локтевых ямках, на коленях и руках, в типичных случаях – в пространствах между пальцами. Основным методом лечения, начиная с раннего возраста, является применение статинов и экстракорпоральный аферез ЛПНП, который проводится в специализированных центрах. Одним из вариантов лечения может быть трансплантация печени для обеспечения функционирования печеночных рецепторов ЛПНП.

Семейная дисбеталипопротеинемия

Данное нарушение липидного обмена встречается редко и наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание с различной степенью пене-

Таблиця 2

Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ГСГ подозревают у больных ССЗ – в возрасте менее 50 лет у мужчин и менее 60 лет у женщин, у лиц, имеющих родственников с преждевременными ССЗ, или у пациентов с семейным анамнезом ГСГ	I	C
Рекомендовано подтвердить диагноз клиническими критериями или, если есть возможность, с помощью ДНК-анализа	I	C
Семейный скрининг показан, когда у пациента диагностирована ГСГ; если есть возможность, необходимо провести каскадный скрининг	I	C
При ГСГ рекомендованы высокие дозы статинов и, если это необходимо, в комбинации с ингибиторами абсорбции холестерина и/или секвестрантами желчных кислот	I	C
Детям, имеющим родителей с ГСГ, рекомендовано: – быть обследованными как можно раньше – придерживаться правильной диеты – проводить медикаментозное лечение в позднем детстве или в подростковом возрасте	I	C
Дети с ГоСГ нуждаются в особом внимании уже с первого года жизни	I	C
Лечение направлено на достижение целевого уровня ХС ЛПНП (< 2,5 ммоль/л, или < 100 мг/дл) для пациентов с высоким риском. Для больных ССЗ в анамнезе целевое значение ХС ЛПНП составляет < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). Если целей достичь не удастся, необходима комбинированная лекарственная терапия в наибольших переносимых дозах для максимального снижения уровня ХС ЛПНП	IIa	C

трирования. Его редко наблюдают у женщин до наступления менопаузы. Большинство случаев гомозиготны по apoE2. Данный аполипопротеин является важным для печеночного клиренса остатков хиломикрон и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), он менее активно связывается с печеночными рецепторами, чем E3 и E4. Синдром часто развивается при наличии дислипидемии, ассоциированной с сахарным диабетом, ожирением или гипотиреозом.

Семейная дисбеталипопротеинемия характеризуется клиническим синдромом, при котором до лечения повышаются уровни ОХС и ТГ. У пациентов развиваются ксантомы в складках кожи, на локтях, коленях и кистях. Риск развития ИБС очень высокий, часто наблюдают ускоренное прогрессирование атеросклероза бедренной и большеберцовой артерий. Простой скрининговый тест для выявления семейной дисбеталипопротеинемии состоит в вычислении соотношения apoB и ОХС. При значении этого показателя менее 0,15 (apoB измеряют в г/л, а ОХС – в ммоль/л) имеется высокая вероятность семейной дисбеталипопротеинемии.

В целом, выявление гомозиготности по apoE2 у пациента с дислипидемией позволяет надежно подтвердить диагноз. У больных пожилого возраста с ксантомами, напоминающими таковые при дисбеталипопротеинемии, которые не являются гомозиготами по apoE2, следует оценивать содержание парапротеина.

Лечение семейной дисбеталипопротеинемии должно проводиться в специализированном липидном центре. Как правило, у таких больных эффективна терапия статинами и фибратами, часто назначаемыми в комбинации.

Семейный дефицит липопротеинлипазы

Глубокий дефект катаболизма хиломикрон и ЛПНП приводит к хиломикронемии и повышению уровня ТГ > 15 ммоль/л (1330 мг/дл). Это происходит у пациентов, которые являются гомозиготами или объединенными гетерозиготами по мутации фермента липопротеинлипазы. Похожий дефект катаболизма ТГ может быть

обумовлен наследственным дефицитом апоС2. Причиной тяжелой гипертриглицеридемии может быть также мутация гена, кодирующего другие аполипопротеины (апоСIII и апоA5) или взаимодействующие белки. Семейный дефицит липопротеинлипазы является редкой причиной тяжелой гипертриглицеридемии, вызывающей тяжелые расстройства поджелудочной железы.

Другие генетические нарушения метаболизма липопротеинов

Иногда встречаются пациенты с крайне низким содержанием ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (табл. 3). Наиболее распространенной генетической гиполлипидемией является гипобетапопротеинемия, которая доминантно наследуется и часто возникает из-за укорочения цепочки апоВ. Концентрация ХС ЛПНП в сыворотке обычно составляет 0,5–1,5 ммоль/л (<20–60 мг/дл). Как правило, это не имеет клинического значения. Более глубокий дефицит апоВ проявляется абетапопротеинемией со стеатореей, неврологическими и другими осложнениями, требующими специализированного лечения. Практически отсутствует ХС ЛПВП при заболевании Tangier; очень низкий уровень ХС ЛПНП может быть обусловлен дефицитом лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Оба заболевания ассоциированы с разнообразными клиническими синдромами и требуют специализированного лечения. Очень высокое содержание ХС ЛПВП отмечают у пациентов с дефицитом белка, обеспечивающего обратный транспорт ХС – СЕТР (cholesterol ester transfer protein). При гетерозиготной форме уровень ХС ЛПВП обычно составляет 2,0–2,4 ммоль/л (80–90 мг/дл), а при гомозиготной – 5 ммоль/л (200 мг/дл) или выше. Данная аномалия не вызывает клинических проявлений.

Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий

В настоящее время в мире рутинно применяют различные методы лечения тяжелых форм атеросклероза, такие как иммуносорбция (ИС) ЛПНП и липопротеина а (Лп(а)), каскадная плазмафильтрация (КПФ), плазмасорбция, гемосорбция, преципитация ЛПНП гепарином. Селективные процедуры реофереза сопоставимы по своей эффективности. Чаще всего в мире используют методы ИС ЛПНП и КПФ.

ИС ЛПНП применяют в мире уже более 20 лет. Процедуры проводят с интервалом 1 раз

Таблица 3

Генетические расстройства метаболизма липопротеинов

Нарушения липидного обмена	Распространенность	Уровни липопротеинов
ГСГ	1 на 500	↑ ЛПНП
ГоСГ	1 на 10 ⁶	↑↑ ЛПНП
СКГ	1 на 100/200	↑ ЛПНП, ↑ ЛПОНП, ↑ апоВ
Семейная дисбеталипопротеинемия	1 на 5000	↑↑ ЛППП и остатков хиломикроннов
Дефицит семейной липопротеинлипазы	1 на 10 ⁶	↑↑ хиломикроннов и ЛПОНП
Болезнь Tangier (анальфалипопротеинемия)	1 на 10 ⁶	↓↓ ЛПВП
Семейный дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы	1 на 10 ⁶	↓ ЛПВП

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

в неделю у больных с ГоСГ и 2–3 раза в месяц у больных с ГСГ. Данный метод лечения позволяет селективно удалять из плазмы крови пациента атерогенные ЛПНП, а также Лп(а), сохраняя при этом в плазме необходимые организму белки, ферменты, гормоны, витамины, ЛПВП. Большое количество неконтролируемых исследований связано с этическими трудностями рандомизации больных с ранним и быстро прогрессирующим атеросклерозом. Имеются данные о высокой эффективности афереза ЛПНП при ГоСГ и других формах семейной дислипидемии, по сравнению с медикаментозной терапией. Длительная терапия (в течение 1,5–2 лет) у больных с тяжелыми формами семейной дислипидемии снижает уровень ХС ЛПНП на 50–65 %, повышает концентрацию ХС ЛПВП в среднем на 24 %, позволяет снизить содержание фибриногена, вязкость крови, восстановить функцию эндотелия сосудов [1]. В результате тридцатилетнего опыта лечения детей с ГоСГ в мире методом афереза ЛПНП не выявлено каких-либо отклонений умственного и физического развития, состояния иммунитета, гормонального и биохимического профиля, гематологических показателей.

КПФ выполняют путем отделения плазмы на сепараторе клеток крови. Затем она протека-

ет через плазменный фильтр и разделяется на концентрат, содержащий ЛПНП, Лп(а), триглицериды, фибриноген, а также плазмафильтрат. В последнем содержатся все остальные компоненты плазмы крови меньшего размера, в том числе ЛПВП и иммуноглобулин G, которые вместе с эритроцитами возвращаются пациентам. В отличие от ИС ЛПНП, КПФ является менее селективным вмешательством, что имеет преимущества у лиц с ИБС и повышенной вязкостью крови. Метод КПФ технически проще и менее дорогостоящий, чем ИС.

Наряду с улучшением биохимического профиля, у многих больных наблюдают регресс кожных ксантом, прекращение или существенное снижение частоты приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. По результатам селективной коронарографии, более чем в 80 % случаев отмечают стабилизацию и даже регресс атеросклеротического процесса. Отмечено отсутствие новых стенозов. Процедуры хорошо переносятся и не вызывают каких-либо серьезных осложнений.

Аферез ЛПНП у детей

Своевременное начало лечения методами афереза ЛПНП предотвращает развитие ИБС у

детей, страдающих тяжелыми формами семейной дислипидемии. Детям до 10 лет нельзя проводить терапию статинами из-за их системного действия и опасности повлиять на стероидогенез, поэтому аферез ЛПНП, не имеющий системного влияния на организм, является безальтернативным видом лечения ГоСГ у детей. Основное условие: ребенок должен иметь вес не менее 20 кг.

Аферез ЛПНП у беременных

Применение афереза ЛПНП показано беременным с рефрактерной семейной дислипидемией, учитывая противопоказания к назначению статинов у этой категории больных.

Организационные аспекты афереза ЛПНП

В Германии, Великобритании и США аферез ЛПНП рекомендуют при ГоСГ либо выраженной гиперхолестеринемии, если диета и максимальная лекарственная терапия не позволили достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Страховые компании покрывают расходы на аферез ЛПНП, также как и на проведение гемодиализа [1].

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр.– М., 2009.
2. Catapano A.L., Reiner Z., Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force the management of dyslipidaemias of the ESC and EAS // *Atherosclerosis*.– 2011.– Vol. 217 (Suppl.).– P. S1–S44.
3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. The ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 1769–1818.
4. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2.– Geneva: WHO, 1999.