

ВИЯВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Резюме. Сьогодні проблема виявлення та лікування хворих на атеросклероз, головним чином, полягає в тому, що немає всеукраїнської програми боротьби з цією хворобою, скринінгу рівня холестерину та інших факторів ризику, відсутні достатня інформованість населення з питань даного фаху та підтримка у засобах масової інформації, неефективність судинних центрів щодо зниження летальності, недостатня прихильність пацієнтів до лікування, недосягнення цільових рівнів ліпопротеїнів низької щільності та притаманний страх призначення максимальних доз статинів. В останнє десятиріччя багато даних накопичено стосовно захворювань із сімейною гіперхолестеринемією, та достойменно відомо, що поширеність їх виявилась частішою, ніж очікувалась попередньо. Сімейна гіперхолестеринемія – це спадкове захворювання, що асоціюється з раннім розвитком агресивного атеросклерозу та серцево-судинних захворювань у молодому віці, що характеризується тяжким перебігом та високою летальністю. У статті викладено оглядові дані сучасного стану епідеміології, профілактики та керування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією, акцентовано увагу на раннє виявлення хворих та скринінгу сім'ї.

Ключові слова: сімейна гіперхолестеринемія; гіполіпідемічна терапія; статини.

Сімейна гіперхолестеринемія (СГХ) – це генетичне захворювання, яке характеризується високим рівнем холестерину в крові, зокрема ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а також раннім виникненням серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1–4, 8, 10]. Залежно від успадкування цього захворювання, існує дві форми – гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГХ) та гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГСГХ) [1–3, 7, 8]. Пацієнти із СГХ зазвичай мають рівень ЛПНЩ в два рази вищий, порівняно із сібсами (брати, сестри першої лінії спорідненості), які не мають захворювання [1, 2, 8, 10]. Також відомо, що хворі із ГСГХ у віці 20–39 років мають десятикратне підвищення ризику від загальної смертності [1–3]. Пацієнти із ГоСГХ без адекватного лікування помирають до двадцятирічного віку [3, 4, 8].

Сьогодні поширеність та стан проблеми активно вивчають у країнах Європи (ScreenPro FH), поширення ГСГХ серед європейської раси становить 1:250–500 осіб, ГоСГХ 1:100 000–250 000 осіб. У хворих на гіперхолестеринемію СГХ буває в 5–10 % випадків [3, 4, 7, 10].

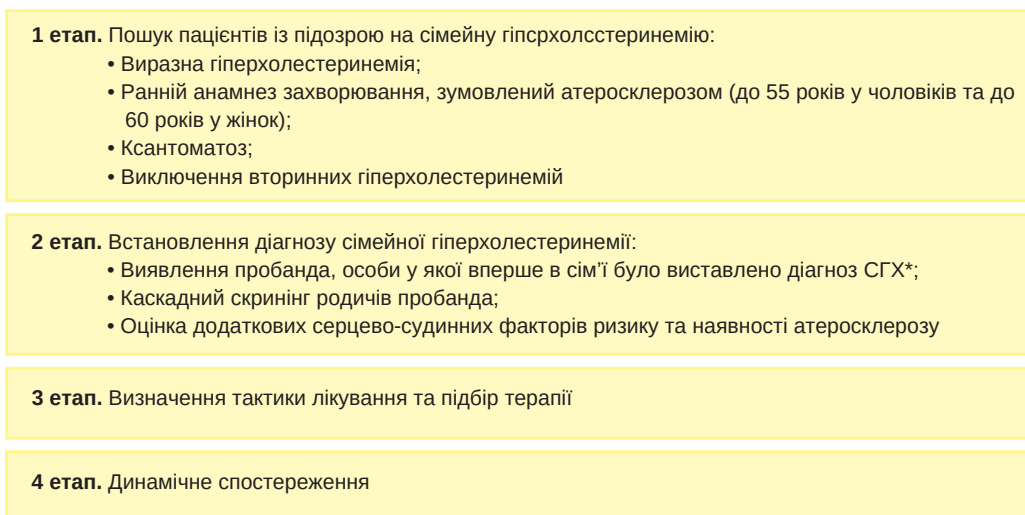
Запідозрили наявність СГХ у пацієнта з гіперхолестеринемією можна, якщо при фізикальному обстеженні було виявлено ксантоми сухожиль, незважаючи на його вік, ліпоїдну дугу рогівки чи горбисту ксантелазму у віці до 25 років [1–4, 6, 8–10]. Якщо було виявлено одну чи декілька ознак, то необхідно двічі визначити концентрацію ліпідів з проміжком часу щонайменше 10 год [1, 2, 10]. Незважаючи на те, що фізикальні ознаки захворювання мають низьку чутливість та зустрічаються не у кожного пацієнта з СГХ, але є специфічними, тому необхідно проводити ретельну пальпацію ахілового та сухожиль-розгиначів пальців кистей [1, 2, 8, 10]. Збір сімейного анамнезу з деталізацією наявності ішемічної хвороби серця (ІХС) або підвищеного загального холестерину (ЗХ) є пріоритетним, для цього використовують діагностичні критерії клінічного діагнозу сімейної гіперхолестеринемії згідно з критеріями Саймона Брума (Simon Broome), голандських критеріїв (The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)) або MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths). Далі необхідно виключити вторинні гіперхолестеринемії. Для підтвердження діагнозу використовують молекулярно-генетичне дослідження, зокрема ДНК-діагностику. Якщо пацієнтові діагностовано СГХ, то наступним етапом буде проведення каскадного скринінгу родичів хворого [1–4, 8–10].

Пацієнти із СГХ належать до осіб із високим та дуже високим ризиком серцево-судинних катастроф, тому дуже важливою є рання діагностика та адекватне лікування захворювання. Терапія СГХ є позитивною, тому даних пацієнтів необхідно регулярно обстежувати та спостерігати їх у динаміці. Першим та основним етапом терапії є немедикаментозне лікування, а саме, дієтотерапія та модифікація стилю життя, тобто підвищення фізичної активності, відмова від шкідливих звичок, зміна харчових звичок. Проспективні дослідження виявили, що дотримання дієти та регулярне фізичне навантаження сприяють зниженню смертності від серцево-судинних захворювань на 40 % [4, 10]. Медикаментозна терапія базується на застосуванні статинів, як препаратів першої лінії (інгібітори ГМК-КоА редуктази), інгібітора абсорбції холестерину (езетиміб), похідних фіброївої кислоти (фібрати), ніотинової кислоти, секвестрантів жовчних кислот (іонообмінні смоли), омега-3-поліненасичених жирних кислот та пребіотиків [1–4, 10].

Сімейну гіперхолестеринемію діагностують нечасто, та здебільшого пацієнти не знають про існування загрози раннього інфаркту міокарда (ІМ) чи гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), тому важливо ретельно вивчати усі випадки ранніх ІХС, ІМ чи ГПМК. На даний час існує алгоритм пошуку пацієнтів із підозрою на СГХ, що складається з декількох поступових етапів діагностики та ведення таких пацієнтів (рис. 1).

Діагностика Сімейна гіперхолестеринемія є моногенним захворюванням ("хвороба одного гена"), найчастіше це пов'язано з мутацією гена рецептора ЛПНЩ (LDLR, 19p 13.2), апобіллка В (2p 24-p23), пропротеїн конвертази субтилізин-кесин 9 (PCSK9, 1p 32.3), білка адаптера 1 рецептора ЛПНЩ (LDLRAP1, 1p 36 – p35) [1, 2, 5, 7, 9].

Захворювання на СГ підозрюють, якщо концентрація загального холестерину перевищує 7,5 моль/л або ЛПНЩ $\geq 4,9$ моль/л у дорослих ≥ 16 років та рівень ЗХ – 6,5 моль/л або ЛПНЩ $\geq 4,1$ моль/л у дітей та підлітків; наявність раннього розвитку ІХС у сімейному анамнезі (до 60 років у родичів першої лінії або до 50 років у родичів другої лінії) та за наявності сухожильних ксантом. Для клінічного встановлення діагнозу СГХ останнім часом більш поширено використовують критерії Саймона Брума (Simon Broome), голандських критеріїв (табл. 1, 2). При виникненні підозри на СГХ необхідно двічі визначити концентрацію ліпідів у



Примітка. * – СГХ – сімейна гіперхолестеринемія.

Рис. 1. Алгоритм виявлення та ведення хворих із сімейною гіперхолестеринемією.

Таблиця 1. Діагностичні критерії клінічного діагнозу сімейної гіперхолестеринемії згідно з критеріями Саймона Брума (Simon Broome)

Критерій	Показник	Оцінка
Генетичне дослідження	Мутація ДНК, пов'язана з сімейною гіперхолестеринемією	Категорія А
Ліпідна панель	У дорослих: ЗХ >7,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л	Категорія В
	У педіатричних хворих: ЗХ >6,7 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л	Категорія В
Дані об'єктивного спостереження	Сухожилльні ксантоми у пацієнта, або хоча б у одного родича першої або другої лінії спорідненості	Категорія С
Спадковий анамнез	Інфаркт міокарда у віці <60 років у родичів першої лінії або у віці <50 років у родичів другої лінії спорідненості	Категорія Е
	Рівень ЗХ >7,5 ммоль/л хоча б у одного родича першої або другої лінії спорідненості	Категорія Е
Достовірна СГХ	Категорія А	
	Категорія В + Категорія С	
Вірогідна СГХ	Категорія В + Категорія D	
	Категорія В + Категорія Е	

Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, СГХ – сімейна гіперхолестеринемія.

плазмі (в т.ч. холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), бажано з мінімальним проміжком – 10 год, зібрати сімейний анамнез щодо ІХС або гіперхолестеринемії, наступним етапом необхідно виключити вторинні гіперхолестеринемії (табл. 3) [1–4, 8, 10].

При підозрі на СГХ у хворого в молодому віці з гіперхолестеринемією необхідно провести цільовий скринінг – вивчити анамнез на наявність захворювань, що можуть бути зумовлені атеросклерозом, можливий диспансерний нагляд у кардіолога чи невропатолога, судинного хірурга.

Якщо в сім'ї в одного з батьків наявні фенотипові прояви СГХ, а саме, ксантомадоз чи ранній розвиток ІХС, необхідно якомога раніше обстежити всю родину, щоб виключити СГХ [1, 2, 6, 7, 9].

Важливо підкреслити, що відсутність вищевказаних ознак не виключає діагнозу СГХ, який можливо встановити без залучення молекулярно-генетичного аналізу зацікавлених генів (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1), але при наявності результатів генетичного тестування істотно полегшується робота, спрямована на проведення каскад-

ного скринінгу, який може бути корисним для планування сім'ї, а також підвищує прихильність пацієнта до лікування. Негативний генетичний тест на одну з мутацій не виключає діагнозу СГХ, тому що приблизно у 20 % мутацій у хворих даного профілю виявити не вдається [1, 4, 8].

При наявності в сім'ї одного хворого з діагнозом достовірної СГХ чи ймовірної СГХ, необхідно провести каскадний скринінг усіх родичів, починаючи з першої лінії, далі – другої та третьої. Метою каскадного скринінгу є виявлення захворювання на доклінічному етапі, а це, у свою чергу, дозволяє своєчасно провести комплекс превентивних заходів для попередження розвитку серцево-судинних катастроф [1–3, 8].

Після проведення каскадного скринінгу необхідно провести генетичний та фенотиповий скринінг родичів пробанда. Якщо за результатами генетичного тестування родичів було отримано негативний результат або немає можливості для проведення такого роду дослідження, можна використати фенотиповий скринінг. Діагностичні критерії клінічного діагнозу сімейної

Таблиця 2. Діагностичні критерії клінічного діагнозу сімейної гіперхолестеринемії згідно з критеріями Dutch Lipid Clinic Network

Група 1. Сімейний анамнез	Бал
Родичі першої лінії із встановленим фактом ІХС або	1
Родичі першої лінії із встановленим фактом підвищеного рівня ЛПНЩ >95 перцентиля для відповідного віку, статі у певній країні	1
Родичі першої лінії із сухожильними ксантомами та/або з сенильною дугою рогівкою або	2
Діти <18 років із рівнем ЛПНЩ >95 перцентиля, стандартизованого згідно зі статтю та віком, відповідно до країни	2
Група 2. Клінічний анамнез	Бал
Пацієнт має ранній початок розвитку ІХС	2
Пацієнт має ранній початок розвитку церебрального або периферійного атеросклерозу	1
Група 3. Об'єктивне обстеження	Бал
Сухожильні ксантоми	6
Сенильна дуга рогівки, у віці <45 років	4
Група 4. Біохімічні результати показників ЛПНЩ	Бал
>325 мг/дл (8,5 ммоль/л)	8
251–325 мг/дл (6,5–8,4 ммоль/л)	5
191–250 мг/дл (5,0–6,4 ммоль/л)	3
155–190 мг/дл (4,0–4,9 ммоль/л)	1
Група 5. Молекулярна діагностика (аналіз ДНК)	Бал
Мутація гена ЛПНЩ (LDLR, APOB, PCSK9)	8
Певний діагноз СГХ	>8
Ймовірна СГХ	6–8
Можлива СГХ	3–5
Малоймовірна	1–3

Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, СГХ – сімейна гіперхолестеринемія.

Таблиця 3. Вторинні причинні гіперліпідемії, що найчастіше бувають у клінічній практиці

Причина	Підвищення рівня ХС ЛПНЩ	Підвищення рівня ТГ
Дієта	Насичені або ненасичені жири, зайва маса тіла, анорексія	Зайва маса тіла, дієта з дуже низьким вмістом жирів, надлишок рафінованих вуглеводів, надмірне споживання алкоголю
Медикаментозні препарати	Діуретики, циклоспорини, глюкокортикоїди, аміодарон, імунодепресанти, високоактивна ретровірусна терапія у ВІЛ-інфікованих хворих	Пероральні естрогени, глюкокортикоїди, секвестранти жовчних кислот, інгібітори протеаз. Анаболічні стероїди, препарати ретиноевої кислоти, сиролімус, ралоксифен, тамоксифен, ББ (окрім карведилолу), тіазиди
Захворювання	Холестаза, нефротичний синдром	Нефротичний синдром, ХНН, ліподисторофія
Порушення та зміни обміну речовин	Гіпотиреоз, ожиріння, вагітність	ЦД (недостатньо контрольований), гіпотиреоз, ожиріння, вагітність, синдром Кушинга

Примітка. ББ – бета-блокатори, ВІЛ – вірус імунодефіциту людини, ХНН – хронічна ниркова недостатність, ЦД – цукровий діабет.

гіперхолестеринемії Саймона Брума (Simon Broome) продемонстрували високу чутливість (93 %) та специфічність (82 %) у дослідженнях російської популяції (рис. 2) [3].

Лікування При виявленні СГХ необхідно проінформувати пацієнта про наявність високого або дуже високого ризику виникнення серцево-судинних та цереброваскулярних катастроф, що пов'язано з розвитком атеросклерозу. Шкалу SCORE для визначення ризику серцево-судинних катастроф у пацієнтів із СГХ використовувати недоцільно. Для лікування хворих із СГХ тра-

диційно спочатку проводять корекцію факторів ризику та модифікування повсякденного життя. Корекцію факторів ризику проводять шляхом відмови від тютюнокуріння, також контроль за артеріальним тиском, індексом маси тіла, обмеження споживання продуктів, збагачених холестерином, не більше 200 мг/день холестерину та підвищення вживання продуктів, що містять рослинні стероли і станоли, що за даними досліджень можуть знизити концентрацію ЛПНЩ у людей із ГСГХ [2–4, 8, 10]. Усім пацієнтам із СГХ призначають дієтотерапію, беручи до

резу ЛПНЩ – екстракорпоральне видалення ЛПНЩ із плазми периферійної крові.

За показаннями терапію можна доповнити застосуванням еволокумабу – 420 мг 1 раз на місяць, підшкірно; якщо пацієнт перебуває на аферезі евалокумаб застосовують 1 раз на два тижні, згідно з графіком аферезу [5, 10].

На початку статинотерапії необхідне всебічне спостереження за пацієнтом та моніторинг для оцінки ефективності та переносимості лікування, а саме, визначення функціональних печінкових тестів протягом 3-х місяців

після початку лікування і через 12 місяців (якщо вони мають відхилення від норми) у разі розвитку м'язових симптомів, зокрема біль або слабкість, необхідно є перевірка КФК.

Якщо рівень печінкових трансаміназ перевищує рівень базальних показників більше 3 разів, необхідно або припинити прийом статину та перевірити печінкові проби протягом 4–6 тижнів, або зменшити дозу статину та перевірити рівень печінкових трансаміназ протягом 4–6 тижнів і розглянути можливість призначення жовчних кислот (смоли), ніотинової кислоти або фібрів [1, 2, 7, 8, 10].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Семейная гиперхолестеринемия: обследование, диагностика и лечение взрослых и детей. Клиническое руководство группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии Национальной липидной ассоциации США // Аферентная и физико-химическая медицина. – 2012. – № 1. – С. 3–9.
2. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 12–23.
3. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии / М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Т. А. Рыжкова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 4 (25). – С. 21–29.
4. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 171. – P. 309–325.
5. Nathan D. Advanced in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond / D. Nathan Wong, D. Paul Rosenblit, S. Robert Greenfield // Cardiovas. Diagn. Ther. – 2017. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. 11–20.
6. Half of century tales of familial hypercholesterolemia (FH) in Japan / Division of Clinical Lipidology, Department of Cardiology, Kanazawa University // J. Atheroscler. Thromb. – Vol. 24. – 2017. – P. 189–207.
7. Sharifi M. / Genetic architecture of Familial Hypercholesterolemia / M. Sharifi, M. Futema, S. E. Humphries // Curr. Cardiol. Rep. – Vol. 19. – 2017. – P. 19–44.
8. Diagnostic and treatment of familial hypercholesterolemia / G. K. Hovingh, M. H. Davidson, J. J. P. Kastelein, A. M. O'Connor // European Heart J. – 2013. – Vol. 34, Issue 13. – P. 962–971.
9. Clinical, Anthropometric and biochemical characteristics of patients with or without genetically confirmed familial hypercholesterolemia / A. Lorenzo, J. D. L. D Silva, C. E. James [et al.] / Arq. Bras. Cardiol. – 2018. – Vol. 110. – 2018. – P. 119–123.
10. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study / L. Klosiewicz-Latoszek, B. Cybulska, J. Bialobreska-Paluszkiwicz [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2018. – Vol. 14 (5). – 2018. – P. 962–970.

Отримано 16.08.18

Електронна адреса для листування: iegormaznichenko@gmail.com

©О. О. Yakimenko, Ye. O. Maznichenko
Odesa National Medical University

DETECTION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Summary. At present, the problem of the detection and treatment of patients with atherosclerosis is mainly due to the fact that there is no nationwide program to combat atherosclerosis, cholesterol screening and other risk factors, there is not enough adequate awareness of the population on the issues of this specialty and media support, ineffective vascular centers concerning reduction of lethality, insufficient patient adherence to the treatment, failure to reach the target levels of low density lipoprotein and inherent fear of administration the maximal doses of statins. Over the last decade, many data have been accumulated on familial hypercholesterolemia, and it is known that the prevalence of the disease has been more frequent than previously anticipated. Familial hypercholesterolemia is a hereditary disease that is associated with the early development of aggressive atherosclerosis and cardiovascular disease at young age, and is characterized by a severe course with high mortality. The paper provides an overview of the current state of epidemiology, prevention and management of patients with familial hypercholesterolemia, emphasizes the early detection of patients and screening of the family.

Key words: familial hypercholesterolemia; hypolipidemic therapy, statins.

©Е. А. Якименко, Е. А. Мазниченко

Одесский национальный медицинский университет

ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ИЗ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Резюме. На сегодняшний день проблема выявления и лечения больных атеросклерозом, главным образом, заключается в том, что нет всеукраинской программы борьбы с атеросклерозом, скрининга уровня холестерина и других факторов риска, отсутствие достаточной информированности населения по данным вопросам и поддержки в средствах массовой информации

– и неэффективность сосудистых центров по снижению летальности, недостаточная приверженность пациентов к лечению, не достижение целевых уровней липопротеинов низкой плотности и привычный страх назначения максимальных доз статинов. В последние десятилетия много данных накоплено относительно заболевания семейной гиперхолестеринемии, известно, что распространенность заболевания оказалась более частой, чем ранее ожидалась. Семейная гиперхолестеринемия – это наследственное заболевание, ассоциирующееся с ранним развитием агрессивного атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. В статье изложены обзорные данные современного состояния эпидемиологии, профилактики и менеджмента пациентов с семейной гиперхолестеринемией, акцентировано внимание на раннее выявление больных и скрининга семьи.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; гиполипидемическая терапия; статины.