

Сімейна гіперхолестеринемія: етіопатогенез, діагностика, лікування та стан проблеми в Україні

О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Н.М. Чулаєвська, К.О. Тімохова

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – одне з найпоширеніших автосомно-домінантно спадкових захворювань людини. Найчастіше СГ викликається домінантною мутацією гена, відповідального за синтез мембранних рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які видаляють ЛПНЩ із плазми крові. У результаті в осіб з мутацією цього гена з народження значно підвищено рівень холестерину ЛПНЩ у крові. СГ опосередковує прискорений розвиток серцево-судинних захворювань атеросклеротичної природи, особливо ішемічної хвороби серця (ІХС), тому рівень серцево-судинної смертності в популяції таких хворих надзвичайно високий. У статті сконцентрована увага на тому, що основна загроза цих змін ліпідного спектра полягає в ранній і швидкій ініціації атеросклеротичних уражень коронарних судин: у пацієнтів із гетерозиготною СГ із рівнем загального холестерину 8–15 ммоль/л ІХС зазвичай розвивається у віці до 55 та 60 років, тоді як у гомозиготних пацієнтів із рівнем загального холестерину 12–30 ммоль/л ІХС маніфестує на початку життя, і якщо їх не лікувати, то смерть настає вже у віці до 20 років. Наведено характеристику основних генетичних змін при СГ і частоти їх виявлення в популяції. Представлено визначення варіантів клінічного скринінгу при СГ: таргетного, опортуністичного, універсального, каскадного, а також розгорнутий алгоритм діагностики СГ за критеріями Мережі голландських ліпідних клінік (Dutch Lipid Clinic Network – DLCN). Представлено основні принципи немедикаментозного та трикорокового медикаментозного лікування СГ. Також у статті наведено клінічний випадок гомозиготної СГ із урахуванням особливостей перебігу захворювання, результатів лабораторних та інструментальних досліджень та поетапного лікування у відділі дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Представлено епідеміологічні дані проведеного українського популяційного дослідження щодо можливої поширеності СГ в Україні. Надано попередній аналіз Українського реєстру хворих із СГ як національного фрагмента міжнародного реєстру ScreenProFH та європейсько-го реєстру EAS-FHSC.

Ключові слова: сімейна гіперхолестеринемія, клінічний скринінг, діагностика, ліпідознижувальна терапія.

Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – одне з найпоширеніших автосомно-домінантно спадкових захворювань людини. Найчастіше СГ викликається домінантною мутацією гена, відповідального за синтез мембранних рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які видаляють ЛПНЩ із плазми крові. У результаті в осіб з мутацією цього гена від народження значно підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у крові. СГ опосередковує прискорений розвиток серцево-судинних

захворювань (ССЗ) атеросклеротичної природи, особливо ішемічної хвороби серця (ІХС), тому рівень серцево-судинної смертності в популяції таких хворих надзвичайно високий [6].

Уперше клінічні ознаки цього захворювання були докладно описані С. Muller у 1938 р. Сьогодні майже щотижня з'являються нові публікації про ті чи інші аспекти СГ, і їх кількість постійно зростає протягом останніх років. Це може відображати не тільки наше краще розуміння СГ та тих проблем для громадського здоров'я, які вона спричиняє, а й

Мітченко Олена Іванівна, д. мед. н., проф.,
зав. відділу дисліпідемій
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: olenamitchenko54@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 2 серпня 2019 р.

той факт, що в цей час розробляється велика кількість нових методів зниження рівня ліпідів [6]. Водночас існує об'єктивна проблема недостатньої діагностики та несвочасного початку лікування СГ. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду для СГ окремий код не виділено, що призводить до «приховування» цього захворювання під кодами E.78.0 та E.78.2 і робить ненадійним підрахунки кількості осіб, у яких діагностовано цей стан.

СГ – це генетичне захворювання, яке характеризується високими рівнями в плазмі крові ХС ЛПНЩ від народження [2], що призводить до прискороеного атерогенезу та клінічних виявів передчасного захворювання судин. Цей автосомно-домінантний стан обумовлений мутаціями в генах, що кодують LDL-рецептор, аполіпопротеїн В100 (apoB) або пропротеїнову конвертазу субтелізин/кексин 9-го типу (PCSK9). Історично загальну поширеність СГ оцінювали приблизно як 1:500, але більш пізні дані [3] свідчать, що вона перебуває в межах 1:200 – 1:250 випадків у популяції. Проте останнім часом з'явилося багато публікацій щодо навіть більшої поширеності хворих із критично підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ, наприклад у Франції. Водночас відповідно до очікуваної поширеності показник реального виявлення СГ варіюється від 70 % у Нідерландах до < 5 % у більшості країн [7]. Слід зазначити, що і ці цифри ґрунтуються на розрахунковій поширеності 1:500, і, як наслідок, показники виявлення ще гірші, з огляду на недавнє припущення щодо можливої поширеності 1:250. Що ж стосується нашої країни, то відповідно до результатів українського популяційного дослідження, проведеного в

м. Дніпро у 2009–2013 рр., поширеність можливої СГ у дорослій міській популяції за самим лише критерієм рівня ХС ЛПНЩ понад 5 ммоль/л досягає в середньому 8,1 %, що, можливо, зумовлено залученням до підрахунку хворих із вторинними дисліпідеміями [1]. Поряд із цим результати європейського дослідження EUROASPIRE-IV, в якому брали участь провідні клінічні та наукові українські центри, свідчать про те, що серед хворих з ІХС в Україні цей показник очікувано значно більший і дорівнює 12,7 % [1].

Основна загроза цих змін ліпідного спектра полягає в тому, що в пацієнтів із гетерозиготною СГ із рівнем загального холестерину (ЗХС) 8–15 ммоль/л (310–580 мг/дл) ІХС зазвичай розвивається у віці до 55 та 60 років, тоді як у гомозиготних пацієнтів із рівнем ЗХС 12–30 ммоль/л (460–1160 мг/дл) ІХС маніфестує на початку життя, і якщо їх не лікувати, то вони можуть померти вже у віці до 20 років (рис. 1). При цьому багато людей та сімей із СГ залишаються непоміченими серед величезної кількості осіб з будь-якими виявами атеросклерозу та ІХС, що спричинені іншими факторами ризику, і, як наслідок, СГ може бути недостатньо виявленою та недооціненою у випадках генетично-зумовлених підвищених рівнів холестерину.

Етіопатогенез та генетика сімейної гіперхолестеринемії

Розвиток СГ обумовлено дефектами генів білків, що беруть участь у метаболізмі ліпопротеїнів, у результаті яких порушується захоплення клітинами ЛПНЩ-частинок і в крові підвищується рівень ХС ЛПНЩ [4, 5].

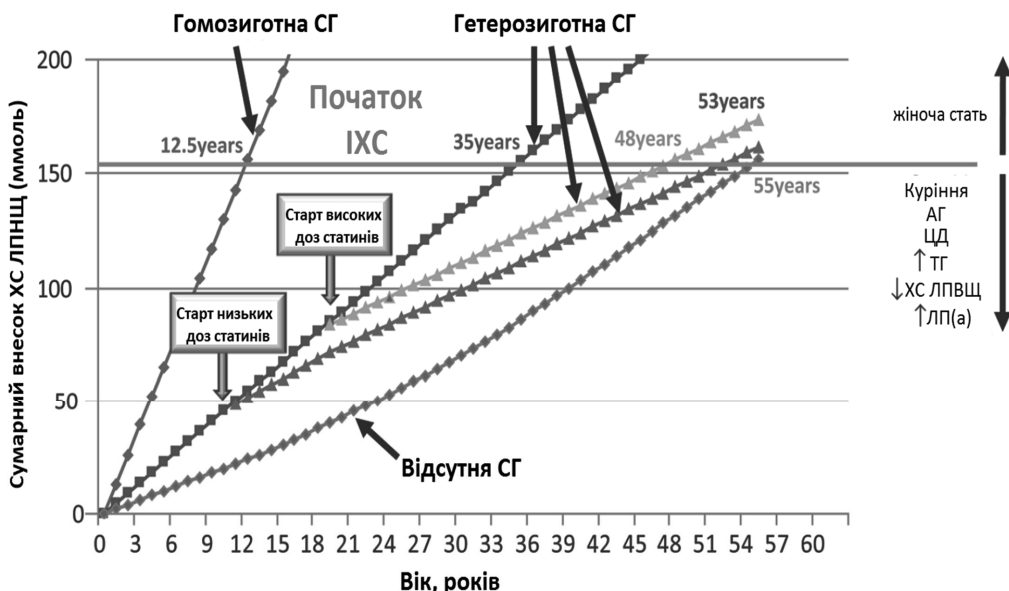


Рис. 1. Сімейна гіперхолестеринемія зумовлює ранній початок атеросклерозу та ІХС.

Найчастіша генетична причина СГ – це народжена й успадкована від батьків мутація в гені рецептора ліпопротеїнів низької щільності (LDLR), який розташований головним чином на поверхні гепатоцитів і відіграє ключову роль у зв'язуванні й виведенні з кровоплину циркулюючих ЛПНЩ-частинок. На сьогодні відомо понад 1600 мутацій LDLR, здатних порушити функцію рецептора і викликати розвиток СГ. Мутації в гені LDLR обумовлюють 85–90 % випадків СГ.

Друга за частотою причина – мутація в гені аполіпопротеїну В (ароВ), що кодує аполіпопротеїн В100 та входить до складу ЛПНЩ-частинок і відповідальний за зв'язування ЛПНЩ із рецептором. У результаті мутацій у гені майже половина ЛПНЩ-частинок не здатна зв'язатися із LDLR. Мутації гена ароВ відповідальні за 5–10 % випадків СГ. Проте зазначено, що носії мутацій гена LDLR мають вищий рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ і більш виражені вияви атеросклерозу артерій, ніж носії мутацій гена ароВ.

Третій ген, мутації в якому здатні призводити до розвитку СГ, – це ген PCSK9, що кодує пропротеїнову конвертазу субтилізин/кексин типу 9 – серинову протеазу, що бере участь у руйнуванні LDLR. Мутації, що призводять до посилення функціональної активності PCSK9, викликають підвищене руйнування LDLR, у результаті чого зменшується кількість рецепторів на поверхні клітини і розвивається СГ. Крім того, мутації, які посилюють функціональну активність PCSK9, здатні стимулювати синтез печінкою ліпопротеїнів, що містять ароВ, що також посилює розвиток СГ. Мутації гена PCSK9 трапляються від 1 до 5 % випадків СГ.

Четвертим відомим варіантом, що зумовлює формування СГ, є мутація в генах LDLRAP1, або в генах, що кодують білок-адаптер рецептора до

ЛПНЩ, який виявляється в рецесивному вигляді й може спрацьовувати лише в гомозиготній формі СГ. Поряд із зазначеними генетичними змінами відомо про безліч інших генетичних мутацій, дослідження значущості яких наразі триває.

Термінологія. Гетерозиготною СГ є стан, при якому дефектний ген передається від одного з батьків, а гомозиготною СГ – стан, при якому дефектний ген передається від обох батьків. Деякі рідкісні суб'єкти – це «подвійні гетерозиготи», які несуть мутації у двох із згаданих чотирьох генів і, як правило, призводять до проміжного між ними фенотипу між гетерозиготною та гомозиготною СГ [2].

Водночас при визначенні генетичного профілю хворого немає фатальності, оскільки, як зазначено на рис. 2, існує правило так званого «зсунутого сендвіча», коли збіг між генетичним діагнозом та клінічними виявами спостерігається лише у 75 %, при цьому у 25 % клінічні вияви не підтверджуються генетичними аналізами і у 25 % виявлені генетичні зміни не підтверджуються клінічними ознаками, що, можливо, зумовлено взаємодією із захисними генами-антидотами.

Відповідно до сучасної концепції розвитку атеросклерозу, згідно із ліпідно-інфільтраційною теорією, формування атеросклеротичної бляшки обумовлено надходженням у субендотеліальний простір артеріальної стінки як нативних, так і окиснених (модифікованих) ХС ЛПНЩ [6]. Що вищий рівень останніх у плазмі крові, то інтенсивніший перебіг цього процесу. Більше того, при тривалому існуванні високих рівнів ХС ЛПНЩ у крові ймовірність окиснення частинок зростає. Враховуючи той факт, що хворі на СГ характеризуються тривалою експозицією високого рівня ЛПНЩ у крові, це обумовлює ранній розвиток і швидке прогресування атеросклерозу. Крім того,

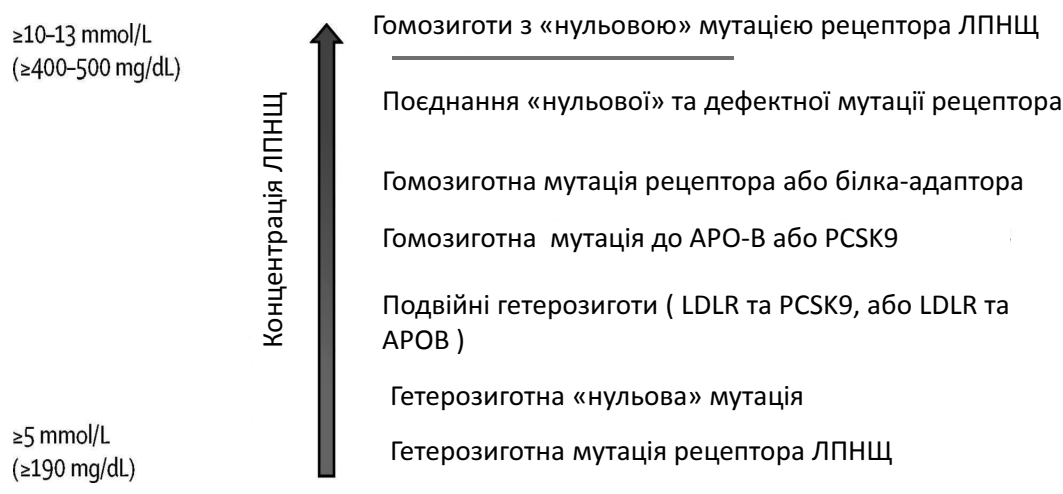


Рис. 2. Паралелізм між зростанням концентрації ХС ЛПНЩ та генними мутаціями.

Таблиця

Критерії сімейної гіперхолестеринемії за Dutch Lipid Clinic Network

Критерії	Бали
1. Сімейний анамнез Ранній розвиток ССЗ (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років) у родичів першого рівня спорідненості, або ХС ЛПНЩ > 95-го перцентиля в родичів першого рівня спорідненості Сухожилльні ксантоми та/або корнеальна дуга в родичів першого рівня спорідненості або в дітей віком < 18 років із ХС ЛПНЩ > 95-го перцентиля	1 2
2. Анамнез хвороби Пацієнт із раннім (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років) розвитком коронарного атеросклерозу Пацієнт із раннім (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років) розвитком церебрального або периферійного захворювання судин	2 1
3. Дані об'єктивного обстеження Сухожилльні ксантоми Корнеальна дуга у віці до 45 років	6 4
4. Рівні ХС ЛПНЩ ≥ 8,5 ммоль/л (≥ 325 мг/дл) 6,5–8,4 ммоль/л (251–325 мг/дл) 5,0–6,4 ммоль/л (191–250 мг/дл) 4,0–4,9 ммоль/л (155–190 мг/дл)	8 5 3 1
5. Аналіз ДНК Функціональна мутація рецептора ЛПНЩ, апоВ або гена PCSK9	8

Виберіть лише один варіант у кожній групі, відповідно найвищий.
Діагноз (діагностика базується на загальній кількості балів): «встановлена» СГ – більше 8 балів; «ймовірна» СГ – 6–8 балів; «можлива» СГ – 3–5 балів.

на розвиток атеросклерозу у хворих із СГ впливають ті ж фактори ризику, що і в осіб без СГ: фактори, що модифікуються (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, низька фізична активність, ожиріння), і ті, що не модифікуються (чоловіча стать, вік, обтяженість сімейного анамнезу та індивідуального анамнезу щодо ССЗ).

Скринінг хворих із сімейною гіперхолестеринемією

Скринінг, або попереднє визначення пацієнтів з підозрою на СГ, базується на: скринінгу фенотипу хворого (сухожилльні ксантоми, корнеальна дуга рогівки, ксантелазми); генетичному скринінгу та клінічному скринінгу (за критеріями Dutch Lipid Clinic Network, Simon Broome, MEDPED) [2].

Варіантами клінічного скринінгу при СГ є:

А. Таргетний (цільовий) скринінг.

Пошук хворих із СГ серед дорослих із передчасним розвитком ССЗ (у віці до 50 років у чоловіків і до 60 років у жінок).

Б. Опортуністичний скринінг.

Дослідження рівня ХС ЛПНЩ (скоригованого за статтю та віком) у всіх дорослих та дітей, які звертаються до медичних установ первинної ланки.

В. Універсальний скринінг.

Проводиться в ідеалі в осіб віком менше 20 років і до початку статевого дозрівання. Наприклад: у всіх немовлят у пологовому будинку визначається рівень ХС ЛПНЩ (така практика розпочата в Словенії).

Г. Каскадний скринінг.

Поетапна ідентифікація пацієнтів із СГ серед членів сім'ї пробанда, тобто першої особи в сім'ї, де була виявлена СГ.

Останній, тобто каскадний, скринінг є найбільш обґрунтованим і застосовується найчастіше, зокрема і в Україні.

Серед кого ж слід проводити скринінг при СГ?

Пацієнти повинні бути визначені відповідно до таких критеріїв:

1) ЗХС у плазмі крові ≥ 8 ммоль/л (≥ 310 мг/дл) у дорослої людини або в дорослого члена сім'ї, або $> 6,7$ ммоль/л (> 260 мг/дл) у дітей віком < 16 років;

2) передчасний розвиток ІХС у суб'єкта або члена сім'ї;

3) сухожилльні ксантоми в суб'єкта або члена сім'ї;

4) раптова передчасна серцева смерть у члена сім'ї.

Встановлення діагнозу сімейної гіперхолестеринемії

Найбільш рекомендованими до застосування при діагностиці СГ є критерії Мережі голландських ліпідних клінік (Dutch Lipid Clinic Network – DLCN) [2, 3] (таблиця).

Таким чином, діагностика СГ спирається на п'ять критеріїв: сімейний анамнез, клінічний анамнез передчасного розвитку ІХС, фізикальне обстеження на наявність ксантом та кореальної дуги рогики, дуже високий рівень ХС ЛПНЩ (≥ 8 ммоль/л (≥ 310 мг/дл) у дорослої людини або в дорослого члена сім'ї, або більше 6,7 ммоль/л (> 260 мг/дл) у дітей віком менше 16 років при повторних вимірюваннях та/або причинну мутацію, виявлену за допомогою молекулярних генетичних досліджень.

Вторинні причини гіперліпідемії повинні бути заперечені шляхом визначення печінкових ферментів, функції нирок і гормонів щитоподібної залози, при відсутності гіперглікемії або альбумінурії. Ультразвукове дослідження Ахіллового сухожилля збільшує частоту виявлення ксантом. Рівні тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності зазвичай не змінені, при цьому наявність гіпертригліцеридемії не заперечує діагноз СГ, проте мають бути зазначені можливі причини гіпертригліцеридемії.

Лікування сімейної гіперхолестеринемії

Пацієнти із СГ повинні бути обов'язково поінформовані про те, що вони належать до групи високого або дуже високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, зумовлених атеросклерозом.

Традиційні шкали (наприклад, європейську шкалу SCORE або Фремінгемську шкалу, яку використовують у США) для прогнозування серцево-судинного ризику у хворих із СГ застосовувати не можна. При виявленні СГ необхідно якнайшвидше розпочати комплексне лікування, що дозволить відтермінувати маніфестацію атеросклеротичного ураження та клінічних виявів ІХС [3, 6].

Цільові рівні ХС ЛПНЩ у разі ліпідознижувального лікування при СГ:

$< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) – для дорослих без ССЗ та цукрового діабету;

$< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) – за наявності ССЗ та цукрового діабету;

$< 3,5$ ммоль/л (< 135 мг/дл) – для дітей до 18 років.

Терапія має бути довічною і вимагає постійного лікарського контролю (рис. 3).

Немедикаментозна терапія

Модифікація способу життя і корекція традиційних для загальної популяції факторів ризику є неодмінною умовою ефективного лікування СГ незалежно від віку. Якщо СГ діагностовано з дитинства, особливо при гомозиготній формі, слід контролювати і при необхідності коригувати стан вуглеводного обміну, щитоподібної залози, уникати ожиріння. У дорослому віці обов'язковою є відмова від куріння, а поряд із корекцією вуглеводного обміну, щитоподібної залози це також контроль (при необхідності медикаментозний) артеріального тиску, зниження індексу маси тіла до значень не більше 25 кг/м^2 , дозоване фізичне навантаження під контролем частоти скорочень серця і артеріального тиску для боротьби з гіподинамією. У осіб

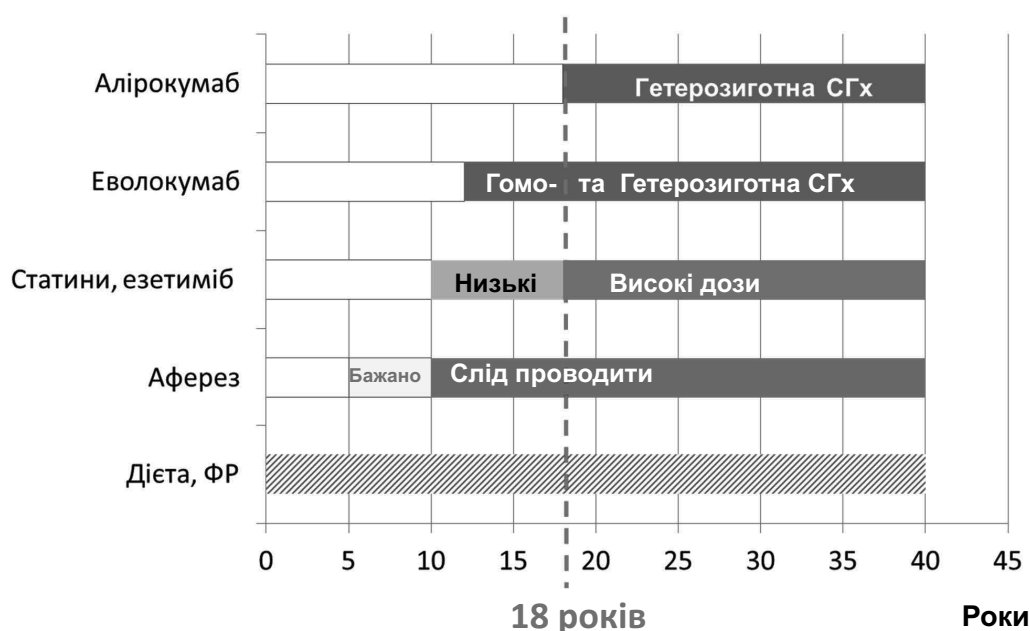


Рис. 3. Схема лікування сімейної гомо- та гетерозиготної гіперхолестеринемії.

із СГ слід обмежувати вживання насичених жирів і трансжирів. Кількість холестерину з їжі не повинна перевищувати 200 мг на добу.

У разі діагностування гомозиготної СГ, відповідно до європейських рекомендацій 2016 р., дітям з 5 років бажано, а з 10 років слід проводити терапевтичний аферез (ЛПНЩ-аферез) – екстракорпоральне видалення ХС ЛПНЩ із плазми крові кожні 1–2 тижні у спеціалізованих клініках. При так званій «нульовій мутації», коли у хворого практично немає рецепторів до ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів, це лікування є єдиною можливістю знизити рівень ХС ЛПНЩ у крові й уникнути серцевої смерті ще в дитинстві.

Медикаментозне лікування

Сучасний протокол медикаментозного лікування гомозиготної та гетерозиготної СГ, як і ліпідознижувальна терапія всіх хворих з високим та дуже високим ризиком, має вигляд трикрокового вирішення проблеми досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ:

1-й крок: статинотерапія в низьких дозах має призначатися з 10 років, а з 18 років – тільки в максимальних переносних дозах найбільш ефективних статинів (аторвастатин, розувастатин);

2-й крок: при недосягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ до статинотерапії слід додавати езетиміб (селективний інгібітор абсорбції холестерину в тонкому кишечнику) в дозі 10 мг на добу;

3-й крок: при недосягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ до статинотерапії та езетимібу слід додавати інгібітори PCSK9. Відповідно до сучасних європейських та міжнародних рекомендацій з 12 років при гомозиготній СГ призначається інгібітор PCSK9 – еволокумаб підшкірно 140 мг кожні два тижні, а при гетерозиготній СГ із 18 років можна призначати інгібітори PCSK9 еволокумаб підшкірно 140 мг та алірокумаб підшкірно 150 мг кожні два тижні. Обидва препарати на теперішній час добре зарекомендували себе у світі, вони обидва вже зареєстровані в Україні, а перший із них, еволокумаб, з осені 2019 р. надійде в аптечну мережу.

Останніми роками ведуться розробки нових інгібіторів PCSK9, які ін'єкційно вводяться хворому від 1 разу на 3–6 міс, але для широкого застосування вони ще не рекомендовані. Розроблені також нові медикаментозні препарати, такі як Ломітапід (схвалений FDA, EMA) та Міпомерсен (схвалений FDA).

Ломітапід – це пероральний інгібітор МТР (microsomal triglyceride transfer protein – мікросомальний білок, який переносить тригліцериди). МТР локалізується в ендоплазматичному ретикулумі клітин печінки і кишечника та переносить тригліцериди, які слугують субстратом синтезу і

секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності, які є попередниками синтезу ХС ЛПНЩ.

Міпомерсен – антисмисловий 20-мірний олігонуклеотид, який зв'язується з месенджером комплементарної послідовності РНК, що кодує білок апоВ, перешкоджаючи, таким чином, біосинтезу апоВ, що значно знижує продукцію і секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності.

Обидва ці препарати, як Ломітапід, так і Міпомерсен, занадто дорого коштують і мають багато побічних ефектів, тому широкого застосування не здобули.

Клінічний випадок гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії

Показовим клінічним прикладом є випадок сімейної гомозиготної гіперхолестеринемії у хворій Д., 1977 року народження, яка спостерігається у відділі дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з грудня 2016 р. з приводу діагнозу: ІХС, стенокардія напруження III функціонального класу, кардіосклероз, постійна форма фібриляції передсердь, тахістолічний варіант, атеросклероз коронарних артерій (коронароентрикулографія 2015 р., багатосудинний гемодинамічно значущий атеросклероз: передня міжшлуночкова гілка, обвідна гілка лівої коронарної артерії, права коронарна артерія – 80–90 %). Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Виражена мітральна недостатність. Трикуспідальна недостатність. Гідроторакс. Гідроперикард. Асцит. Серцева недостатність ІІБ стадії. ІV функціональний клас за NYHA.

У клінічній картині множинні ксантоми на руках і ногах з'явилися у віці 4 років. Уперше рівень ЗХС 21,7 ммоль/л визначено у 1989 р. у віці 12 років. Проведено гемосорбцію. Гіполіпідемічний ефект був нетривкий. Сімейна історія – старша сестра, із ксантоматозом та аналогічним рівнем ЗХС, раптово померла підлітком на дискотеці. На автопсії в сестри – атеросклероз коронарних судин і кальцифікація клапанів аорти. Хвора Д. у віці 17 років (у 1994 р.) мала рівень ЗХС 15,6 ммоль/л і рівень ХС ЛПНЩ 15,5 ммоль/л. Лікувалася на той час періодично ентеросорбентом і фібратами. Стан хворої різко погіршився у 2014 р., коли в процесі стрімких пологів клінічно маніфестували мітральна недостатність і легенева гіпертензія. У 2015 р. за даними коронарографії діагностовано атеросклеротичне ураження коронарних артерій зі стенозом 80–90 %. Від проведення аортокоронарного шунтування (АКШ) у 2015 р. утрималася. На момент надходження до відділу дисліпідемій у грудні 2016 р. та повторно у січні 2017 р. стан хворої був тяжким, сильна задуха, при найменшому напруженні, на ЕКГ – фібриляція передсердь,



Рис. 4. Хвора Д., 39 років. Кальциноз деформованих мітрального та аортального клапанів, кальцифікація передньої міжшлуночкової гілки ЛКА та ПКА.

асцит, застій у легенях. Легенева гіпертензія – 100–115 мм рт. ст. За даними комп'ютерної томографії – виражений атеросклероз і кальцифікація всіх коронарних судин і клапанів серця (рис. 4). Хвору в лютому 2017 р. було скеровано до хірургічного стаціонару, де їй провели АКШ, пластику лівого передсердя, заміну аортального та мітрального клапанів. Проте рівні ліпідів плазми крові на тлі монотерапії статинами і відсутності езетимібу, який у 2017 р. зник з фармацевтичного ринку в Україні, стали стрімко зростати і становили: ЗХС 21,39 ммоль/л і ХС ЛПНЩ 19,66 ммоль/л.

Саме з цього клінічного випадку розпочалася тісна співпраця з ініціативи відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з провідними клініками Європи та США і залучення українських хворих із СГ до міжнародних науково-дослідницьких протоколів лікування гомозиготної СГ, в яких сучасне дороге лікування із використанням інгібіторів PCSK9 стало доступним для українських хворих безкоштовно. На сьогодні хвора отримує комбінацію статина та ін'єкції інгібітора PCSK9. Рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ зараз майже нормалізовано.

З метою стандартизації та уніфікації діагностичних і лікувальних підходів у 2017 р. започатковано створення Українського реєстру хворих із СГ. На цей час Український реєстр як національний фрагмент пацієнтів із СГ увійшов до міжнародного реєстру ScreenProFH та європейського реєстру

EAS-FHSC [7] із залученням регіональних ліпідних центрів в Україні, в якому беруть участь 5 наукових баз: 2 центри в Києві, 2 центри в Харкові та 1 центр в Івано-Франківську. На травень 2019 р. в Український реєстр хворих із СГ увійшов 171 пацієнт із СГ, діагноз котрим було верифіковано за критеріями Мережі голландських ліпідних клінік (DLCN), у 18 хворих із ХС ЛПНЩ понад 13 ммоль/л було встановлено гомозиготну СГ і підтверджено генетично в 15 випадках. Клінічний діагноз гетерозиготної СГ встановлюється на основі сімейного анамнезу гіперхолестеринемії або розвитку ранніх ССЗ, анамнезу пацієнта щодо ССЗ, а також на підставі рівня ХС ЛПНЩ понад 5 ммоль/л за відсутності дестабілізованої коморбідної патології, яка може бути підгрунтям вторинних дисліпідемій.

Особливістю Українського реєстру із СГ можна вважати значне переважання в ньому жінок (76,0 %), чоловіки становили 24,0 % хворих. Характерними ознаками дорослого контингенту хворих є відносно молодий вік пацієнтів ((42,2±2,3) року в чоловіків, (46,9±1,5) року в жінок) та наявність сімейного анамнезу захворювання (ранній розвиток ССЗ у родичів 1-ї лінії) та гіперхолестеринемії в родичів, що виявляються в 100 % у чоловіків та в 95,0 % у жінок. У всіх пацієнтів відзначено ранній розвиток ССЗ (в чоловіків – у віці менше 55 років, у жінок – у віці менше 60 років). Навіть для відносно молодого віку пацієнтів із СГ характерним є 100 % виявлення атеросклерозу сонних артерій та статистично значуще більші значення товщини комплексу інтима – медіа загальної сонної артерії ((1,70±0,09) мм).

ВИСНОВКИ

Враховуючи той факт, що серцево-судинні захворювання спричиняють близько 67 % смертей в Україні, а поширеність гіперхолестеринемій, виявлених нами в українському популяційному дослідженні, становить 70 % дорослого населення, то проблема дисліпідемій і, особливо, проблема сімейних гіперхолестеринемій, як найбільш загрозливого варіанта змін ліпідного спектра є актуальною в Україні, як і в цілому світі. Максимальна поінформованість лікарів і пацієнтів, а також впровадження діагностичних та лікувально-профілактичних програм щодо сімейних гіперхолестеринемій у МОЗ України може значно поліпшити стан здоров'я населення.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект статті, аналіз клінічного випадку, написання статті – О.М.; огляд літератури – О.М., В.Р., Н.Ч., К.Т.

Література

1. Митченко Е.И., Мамедов М.Н., Колесник Т.В., Деев А.Д. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 4.– С. 76–83.
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (Issue 45).– P. 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehv273.
3. Catapano A., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (Issue 39).– P. 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35 (Issue 32).– P. 2146–2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
5. Landmesser U., Chapman J., Farnier M. et al., European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk // Eur. Heart J.– 2017.– Vol. 38 (Issue 29).– P. 2245–2255. doi: 10.1093/eurheartj/ehw480.
6. Vallejo-Vaza A.J., Kondapally Seshasaib S.R., Kastelein J.P. et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms // Atherosclerosis.– 2015.– Vol. 243 (Issue 1).– P. 257–259. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021.
7. Vallejo-Vaza A.J., De Marco M., Stevens C. A.T. et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) // Atherosclerosis.– 2018.– Vol. 277.– P. 234–255

Семейная гиперхолестеринемия: этиопатогенез, диагностика, лечение и состояние проблемы в Украине

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, Н.Н. Чулаевская, Е.А. Тимохова

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – одно из наиболее распространенных, аутомно-доминантно наследственных заболеваний человека. Чаще всего СГ вызывается доминантной мутацией гена, ответственного за синтез мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), которые удаляют ЛПНП из плазмы крови. В результате у лиц с мутацией данного гена с рождения значительно повышен уровень холестерина ЛПНП в крови. СГ опосредует ускоренное развитие сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому уровень сердечно-сосудистой смертности в популяции таких больных очень высок. В статье сконцентрировано внимание на том, что основная угроза этих липидных нарушений заключается в ранней и быстрой инициации атеросклеротических поражений коронарных сосудов: у пациентов с гетерозиготной СГ с уровнем общего холестерина 8–15 ммоль/л ИБС обычно развивается в возрасте до 55 и 60 лет, тогда как у гомозиготных пациентов с уровнем общего холестерина 12–30 ммоль/л ИБС манифестирует в начале жизни, и если остается нелеченной, то смерть наступает уже в возрасте до 20 лет. Охарактеризованы основные генетические нарушения при семейной гиперхолестеринемии и частота их выявления в популяции. Приведены определения вариантов клинического скрининга при СГ: таргетного, оппортунистического, универсального, каскадного. Представлен развернутый вид диагностики СГ по критериям сети голландских клиник (Dutch Lipid Clinic Network – DLCN). Освещены основные принципы немедикаментозного и трехшагового медикаментозного лечения СГ. Также приведен клинический случай гомозиготной СГ с учетом особенностей течения заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований и поэтапного лечения в отделе дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Представлены эпидемиологические данные проведенного Украинского популяционного исследования относительно возможной распространенности СГ в Украине. Приведен предварительный анализ Украинского реестра больных с СГ в качестве национального фрагмента международного регистра ScreenProFH и Европейского регистра EAS-FHSC.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, клинический скрининг, диагностика, липидснижающая терапия.

Familial hypercholesterolemia: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and state of the problem in Ukraine**O.I. Mitchenko, V.Y. Romanov, N.M. Chulaevska, K.O. Timokhova**

National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common, inherited autosomal dominant diseases. Most often, FH is caused by dominant mutation of the gene, responsible for the synthesis of low density lipoprotein (LDL) membrane receptors that remove LDL from the blood plasma. As a result, individuals with a mutation of this gene from birth have a significantly increased level of cholesterol LDL in the blood. FH mediates the accelerated development of cardiovascular disease of atherosclerotic genesis, especially coronary heart disease (CHD), so the level of cardiovascular mortality in the population of such patients is extremely high. The article focuses on the fact that the main threat of these lipid disorders is the early and rapid initiation of atherosclerotic lesions of coronary vessels: in patients with heterozygous FH with a total cholesterol level of 8–15 mmol/l, CHD usually manifests up to 55 and 60 years, whereas in homozygous patients with a total cholesterol level of 12–30 mmol/l, CHD manifests at the start of their life and if left untreated, death occurs by the age of 20 years. The major genetic disorders in familial hypercholesterolemia and the frequency of their detection in the population are characterized. There are definitions of clinical screening options for FH: targeted, opportunistic, universal, cascading. A comprehensive view of the diagnosis of FH according to the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) is provided. The basic principles of non-medication and three-step medication treatment of FH are presented. The article presents a clinical case of the homozygous FH taking into account the peculiarities of the disease course, the results of laboratory and instrumental studies and step-by-step treatment in the department of dyslipidemia of M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine. The epidemiological data of the Ukrainian population survey on the possible prevalence of FH in Ukraine are presented. The preliminary analysis of the Ukrainian registry of patients with FH as a national fragment of the international ScreenProFH Registry and the European Register EAS-FHSC is provided.

Key words: familial hypercholesterolemia, clinical screening, diagnosis, hypolipidemic therapy.