

# Методы выявления и оценка риска осложнений при наследственно обусловленных нарушениях липидного обмена во врачебной практике. Обзор литературы

Н.Н. Суворова

ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения Москвы

## Methods for identifying and risk assessment of complications in hereditary disorders of lipid metabolism in medical practice. Literature review

N.N. Suvorova

City Polyclinic No. 62 of the Moscow City Health Department

### Аннотация

Дислипидемия относится к одним из ведущих модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В современной литературе накапливаются сведения о роли генетических факторов в патогенезе дислипидемий. Семейная гиперхолестеринемия является моногенным заболеванием с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования и сопровождается преждевременным развитием и прогрессированием атеросклероза, повышением риска смертности, как правило, в молодом возрасте. Существующие диагностические алгоритмы выявления семейной гиперхолестеринемии позволяют достичь минимальных рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний и обеспечить лучшую терапевтическую стратегию. Использование методик секвенирования следующего поколения в диагностике генетической патологии и дальнейшее накопление данных о предикторах дислипидемий - важные научные направления, целью которых является разработка стратегии раннего начала лечения до появления первых клинических проявлений заболевания и в конечном итоге увеличение продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, дислипидемии, холестерин, липопротеиды низкой плотности, генетический анализ.

### Abstract

Dyslipidemia is one of the leading modifiable risk factors for cardiovascular diseases. In the modern literature, information about the role of genetic factors in the pathogenesis of dyslipidemia is accumulated. Familial hypercholesterolemia is a monogenic disease with a predominantly autosomal dominant inheritance and is accompanied by premature development and progression of atherosclerosis, increased mortality risk, usually at a young age. Existing diagnostic algorithms for the detection of familial hypercholesterolemia make it possible to achieve minimal risks of cardiovascular diseases and provide the better therapeutic strategy. The use of next-generation sequencing in the diagnosis of genetic pathology and the further accumulation of data on predictors of dyslipidemia are important scientific directions, the purpose of which is developing an early treatment strategy before the first clinical manifestations of the disease and ultimately increasing life expectancy.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, dyslipidemia, cholesterol, low-density lipoproteins, genetic analysis.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. По данным Росстата за 2016 г., смертность от ССЗ составила 616 на 100 000 населения, а абсолютные потери — около 900 000 человек. К ведущим модифицируемым факторам риска, способствующим развитию сердечно-сосудистой патологии, относится дислипидемия [1, 2]. Постоянное накопление информации о патогенезе заболеваний, относимых к группе дислипидемий, привело к пониманию того, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенная моногенная дислипидемия. Ее определяют, как аутосомно-доминантное заболевание, связанное с нарушением метаболиз-

ма липопротеидов, характеризующееся повышением уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [3]. Предполагается, что большая часть случаев СГХС вызваны патологическими вариантами генов ЛПНП-рецепторов (LDLR), аполипопротеина В (АПОВ) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининовой типа 9 (PCSK9) [4]. Считается, что патогенные варианты одного из этих генов выявляются примерно у 70% больных, у которых в соответствии с критериями СГХС она устанавливается как имеющаяся определенно, и у 20% с фенотипически вероятным/возможным диагнозом СГХС. В то же время существенное увеличение числа данных и удешевление диагностики в связи с появлением методик секвенирования следующего поколения де-

лает очевидным тот факт, что в ближайшее время этот список будет существенно расширен.

По некоторым данным [5], в разных популяциях частота встречаемости СГХС колеблется от 1:500 до 1:200 случаев. Результаты многочисленных исследований подтверждают тот факт, что в этой группе лиц атеросклероз начинается существенно раньше, что приводит к повышению смертности в раннем возрасте [6]. Моногенная дислипидемия лежит в основе примерно 15% инфарктов миокарда, произошедших в возрасте до 55 лет.

Несмотря на значимую распространенность СГХС и доступность эффективных методов лечения, это заболевание остается недиагностированным и нелеченным. Согласно некоторым оценкам, СГХС диагностируется не более чем в 20% случаев и лишь малой части этих больных проводится надлежащее лечение.

СГХС — это аутосомно-доминантное заболевание, наследуемое с так называемым эффектом дозы гена, при котором у пациентов с гомозиготной формой заболевания имеется более выраженная симптоматика, чем с гетерозиготной [7]. Во множестве случаев, обозначенных как «гомозиготная СГХС», причиной болезни на самом деле является совокупность гетерозиготных мутаций, что может определять терапевтическую стратегию.

Тяжесть клинической картины «гомозиготной» СГХС зависит не от того, истинна ли гомозиготность, а от того, в какой степени специфическая мутация препятствует метаболизму ЛПНП у конкретного пациента. Другие генетические изменения, которые вызывают не столь значительное повышение уровня холестерина, ЛПНП, также могут влиять на концентрацию ЛПНП у пациентов с СГХС и способствовать повышению сердечно-сосудистого риска [8, 9].

Гетерозиготные пациенты с СГХС имеют высокий уровень ЛПНП с рождения, более высокий риск раннего начала ишемической болезни сердца. У таких пациентов при отсутствии лечения часто встречаются сухожильные ксантомы и часто имеется семейный анамнез гиперхолестеринемии.

Для своевременного обнаружения больных семейной формой дислипидемии наиболее актуальным на сегодняшний день является создание диагностической системы — алгоритма выявления, что позволит сформировать скоординированную схему действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленную на устранение или сведение к минимуму рисков развития ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности.

Критерии голландской сети липидных клиник

Критерии		Баллы
Семейный анамнез	Родственники 1-й степени родства с ранней ИБС	1
	Родственники 1-й степени родства с ЛПНП > 95 перцентиля (с учетом возраста, пола и страны)	1
	Родственники 1-й степени	2
	Дети до 18 лет с повышенным уровнем ЛПНП	2
Анамнез больного	Ранняя ИБС	2
	Ранняя ЦВБ или периферический атеросклероз	1
Осмотр	Сухожильные ксантомы	6
	Липоидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет	4
Уровень ЛПНП, ммоль/л	> 8,5	8
	6,5-8,4	5
	5,0-6,4	3
	4,0-4,9	1
Генетическое тестирование		
	Выявление известной мутации гена LDLR, APOB или PCSK9	8

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

История создания диагностических алгоритмов выявления семейной гиперхолестеринемии связана с разработкой рекомендаций группами американских и европейских экспертов. В настоящее время для диагностики семейной гиперхолестеринемии чаще используются следующие критерии: британские (Simon Broom Registry), голландские (DLCN — Dutch Lipid Clinic Network) и американские (MEDPED — Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) [6, 10-12]. Британские и голландские критерии основаны на фенотипических, семейных анамнестических данных и генетических признаках. В зависимости от комбинации этих факторов, согласно голландским критериям, диагноз семейной гиперхолестеринемии может быть определенным, вероятным и возможным (табл. 1), согласно британским (Simon Broom Registry) — определенным и вероятным (табл. 2). Голландские критерии получили более широкое признание благодаря своей простоте и полноте. Одним из преимуществ голландских критериев является то, что они выявляют генный дефект, который приводит к СГХС, что в свою очередь обеспечит пациенту с СГХС лучшую терапевтическую стратегию.

Таблица 2

**Критерии регистра SimonBroome**

Критерий
Определенная семейная гиперхолестеринемия: Общий холестерин более 7.5 ммоль/л или ЛПНП более 4.9 ммоль/л у взрослых Общий холестерин более 6.7 ммоль/л или ЛПНП более 4.0 ммоль/л у детей до 16 лет
В сочетании с
Сухожильными ксантомами у родственников 1-й или 2-й степени родства
Или
Наличие патологического варианта в одном из генов (LDLR, PCSK9 или APOB)
Возможная семейная гиперхолестеринемия: Общий холестерин более 7.5 ммоль/л или ЛПНП более 4.9 ммоль/л у взрослых Общий холестерин более 6.7 ммоль/л или ЛПНП более 4.0 ммоль/л у детей до 16 лет
В сочетании с
Семейным анамнезом инфаркта миокарда в возрасте до 50 лет (у родственников 2-й степени родства) или до 60 лет (у родственников 1-й степени родства)
Или
Семейный анамнез повышенного уровня общего холестерина более 7.5 ммоль/л у взрослых родственников 1-й или 2-й степени родства или более 6.7 ммоль/л у детей в возрасте до 16 лет

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Таблица 3

**Диагностические критерии системы MEDPED (США) для выявления семейной гиперхолестеринемии**

Возраст, годы	Общий холестерин у родственников 1-й степени родства, ммоль/л	Общий холестерин у родственников 2-й степени родства, ммоль/л	Общий холестерин у родственников 3-й степени родства, ммоль/л	Общий холестерин в популяции, ммоль/л
< 20	5.7	5.9	6.2	7.0
20-29	6.2	6.5	6.7	7.5
30-39	7.0	7.2	7.5	8.8
≥ 40	7.5	7.8	8.0	9.3

Критерии MEDPED наиболее просты для использования, в его основе для постановки диагноза имеет значение только уровень холестерина, стандартизированный по степени родства и возрасту пациента (табл. 3).

Выявление индексного случая (пациент с установленным диагнозом СГХС) связано с проведением так называемого целевого скрининга, под которым понимают оценку на предмет наличия заболевания у больных родственников, состояние которых может быть обусловлено наличием семейной гиперхолестеринемии. Прежде всего, здесь идет речь о больных с ранними проявлениями атеросклероза – острым коронарным синдромом (ОКС), атеротромботическим инсультом и т.д. у мужчин в возрасте до 55 лет, у женщин до 60. При этом границы возраста весьма условны и в разных случаях используются разные значения. Среди больных, у которых инфаркт миокарда развился в возрасте до 45 лет, частота обнаружения семейной гиперхолестеринемии может достигать 9% [13]. Этот факт подтверждается результатами нескольких исследова-

ний в различных странах. Так, в Японии среди больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, при применении критериев Японской ассоциации атеросклероза частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии составляет 5,7% [14]. В регистре EUROSPIRE IV среди перенесших ОКС в возрасте до 50 лет частота встречаемости тех, у кого в соответствии с критериями сети Голландских липидных клиник число баллов превышало 5, составила 15,4%, тех, у кого диагноз не вызывал сомнений (более 8 баллов), оказалось 1,7% [15]. Еще в одном европейском исследовании среди 1451 больного, перенесшего ОКС в раннем возрасте, тех, у кого число баллов по шкале сети Голландских липидных клиник превысило 5, оказалось около 5% [16]. Среди населения Китая доля лиц с наличием определенного или вероятного диагноза семейной гиперхолестеринемии среди «молодых» больных с инфарктом миокарда составляет 7,1% [17]. «Ужесточение» возрастного критерия ранней ишемической болезни сердца приводит к увеличению доли больных с семейной формой ги-

перхолестеринемии. Так, при анализе группы из 320 больных, возраст которых не превышал 35 лет, а повод для госпитализации был ОКС с подъемом сегмента *ST*, у 65 (20,3%) в соответствии с критериями сети Голландских липидных клиник был установлен диагноз определенная/вероятная семейная гиперхолестеринемия и еще у 163 (50,9%) число баллов давало возможность заподозрить заболевание (установлен диагноз возможная семейная гиперхолестеринемия) [18].

Развитием данного подхода является алгоритм, предложенный на основе клинического анализа данных лиц, подвергшихся коронароангиографии. Среди этой группы больных учет возраста выявления заболевания и выраженного повышения ЛПНП позволяет установить семейную форму гиперхолестеринемии в 1 случае из 44 больных, прошедших обследование [19]. Следует отметить, что данные были получены исключительно путем клинической оценки больных. Как правило, поиск патологических вариантов генов, вовлеченных в развитие семейной гиперхолестеринемии, если и проводился, то ограничивался поиском уже известных мутаций у больного, в связи с чем реальная частота заболевания до сих пор остается поводом для дискуссий.

Еще один диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на семейную гиперхолестеринемию предложен М. Mytilinaiou и соавт. [20]. Его отличительной чертой является четко сформулированная этапность диагностического поиска, что делает этот алгоритм более применимым в реальной врачебной практике. Сам алгоритм состоит из трех основных шагов. Первый шаг — предположение о наличии семейной гиперхолестеринемии — данные, которые врач получает на приеме пациента. К ним относятся сбор анамнестических сведений (наличие у пациента или его родственников атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте моложе 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин), результаты осмотра (наличие сухожильных ксантом), данные лабораторной диагностики (повышение уровня ЛПНП > 5 ммоль/л у взрослых или > 4 ммоль/л у детей). После выдвижения предположения о наличии у пациента СГХС врач переходит ко второму шагу, целью которого является подтверждение диагноза СГХС. Во-первых, выполняется оценка пациента по клиническим критериям (Simon-Broome, MEDPED и другим), во-вторых проводится генетическое тестирование. При подтверждении диагноза СГХС происходит переход к третьему шагу — семейному скринингу (авторы рекомендуют проводить скрининг в специализированных липидных центрах).

При использовании генетического анализа (48 известных мутаций гена *LDLR*) частота выявления этой формы семейной гиперхолестеринемии среди больных с «ранним» инфарктом миокарда (у лиц не старше 50 лет) составляет 1,3% против 0,2% в общей популяции [21]. Однако очевиден тот факт, что в подобный анализ не попадают лица с мутациями, не вошедшими в число известных, и больные с поражением других генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии.

При проведении анализа экзота трех генов (*LPLR*, *APOB* и *PCSK9*) целевым секвенированием следующего поколения патологические варианты выявляются примерно в половине случаев при обследовании лиц с определенной/вероятной семейной гиперхолестеринемией. При этом по данным китайских исследователей 67 вариантов были выявлены впервые [22]. Накопление таких данных привело к тому, что была сформулирована концепция «полигенной» гиперхолестеринемии. Участниками «глобального липидного консорциума» было идентифицировано 157 локусов, генетическая вариабельность которых ассоциирована с уровнем холестерина, ЛПНП и риском раннего развития атеросклероза [23]. Очевидно, что такое генетически обусловленное изменение уровня липидов крови может определять разнообразие проявлений СГХС как у имеющих определенный моногенный вариант заболевания, так и в отсутствие значимого дефекта.

Изучение проблемы семейной гиперхолестеринемии привело к появлению новых, эффективных групп гиполипидемических препаратов, таких как ингибиторы микросомального триглицеридпереносящего белка (МТТР) (ломитапид) и ингибиторы *PCSK9* (алирокумаб, эволокумаб) [24]. Эффективность этих препаратов была подтверждена в ходе крупных рандомизированных клинических исследований, что позволило внедрить эти препараты в рутинную практику лечения больных с СГХС [25, 26]. По состоянию на момент написания статьи в России зарегистрированы алирокумаб и эволокумаб. Высокая эффективность новых препаратов в лечении СГХС делает проведение генетического тестирования еще более актуальным. Согласно последним исследованиям, лидирующими странами, использующими генетическое тестирование как пациентов с СГХС, так и их семей, являются Нидерланды, Норвегия, Канада, Австралия и Новая Зеландия, в то время как Россия, США и многие другие страны проводят его лишь в редких случаях [27].

Учитывая возможность применения новых препаратов с доказанной эффективностью, необходимо активное внедрение диагностических алгоритмов диагностики СГХС в рутинную кли-

ническую практику еще на амбулаторном этапе, поскольку начало активного лечения больного СГХС до первых клинических проявлений атеросклероза может существенно повлиять на продолжительность его жизни.

### Литература

1. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112-123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
3. Bruikman C.S., Hovingh G.K., Kastelein J.J.P. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Cur. Opin. Cardiol*. 2017; 32(3): 262-266. doi: 10.1097/hco.0000000000000385.
4. Castro A., Johnston T., Hoang L. et al. Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipid*. 2018; 12(2): 26-527. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.017.
5. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart. J.* 2016; 37(17): 1384-1394. doi: 10.1093/eurheartj/ehv028.
6. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Inter. J. Cardiol*. 2014; 171(3): 309-325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
7. Sjouke B., Kusters D., Meeike K. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart. J.* 2015; 36(9): 560-565. doi: 10.1093/eurheartj/ehu058.
8. Do R., Stitzel N.O., Won H-H. et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015; 518(7537): 102-106. doi: 10.1038/nature13917.
9. Futema M., Shah S., Cooper J.A. et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin. Chem*. 2015; 61(1): 231-238. doi: 10.1373/clinchem.2014.231365.
10. Goldberg A., Hopkins P., Toth P. 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. Lipid*. 2011; 5(3): 133-140. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.001.
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10(2): 72-79 [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukharchuk V.V., Kononov G.A., Meshkov A.N. et al. Diagnostics and treatment of a family hypercholesterolaemia. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2017; 10(2): 72-79. In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.
12. 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; 34(45): 3478-3490. doi: 10.1093/eurheartj/eh1273.
13. Koivisto U.M., Hämäläinen L., Taskinen M.R. et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among young north Karelian patients with coronary heart disease: a study based on diagnosis by polymerase chain reaction. *J. Lipid Res*. 1993; 34(2): 269-277.
14. Ohmura H., Fukushima Y., Mizuno A. et al. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Intern. Heart J.* 2017; 58(1): 88-94. doi: 10.1536/ihj.16-188.
15. De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): 169-175. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809.
16. Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2015; 36(36): 2438-2445. doi: 10.1093/eurheartj/ehv289.
17. Li S., Zhang Y., Zhu C-G. et al. Identification of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction: A Chinese cohort study. *J. Clin. Lipid*. 2016; 10(6): 1344-1352. doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.013.
18. Rallidis L.S., Triantafyllis A.S., Tsirebolos G. et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*. 2016; 249: 17-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023.
19. Zafrir B., Shapira C., Lavie G. et al. Identification and characterization of severe familial hypercholesterolemia in patients presenting for cardiac catheterization. *J. Clin. Lipid*. 2016; 10(6): 1338-1343. doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.010.
20. Mytilinaiou M., Kyrou I., Khan M. et al. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Frontiers in pharmacology*. 2018; 9: 707. doi: 10.3389/fphar.2018.00707.
21. Wallace D.F., Subramaniam V.N. Non-HFE haemochromatosis. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13(35): 4690-4698. doi: 10.3748/wjg.v13.i35.4690.
22. Li J-J., Li S., Zhu C-G. et al. Familial Hypercholesterolemia Phenotype in Chinese Patients Undergoing Coronary Angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2017; 37(3): 570-579. doi: 10.1161/atvbaha.116.308456.
23. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S. et al. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature Genetics*. 2013; 45(11): 1274-1283. doi: 10.1038/ng.2797.
24. Ahn C.H., Choi S.H. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabet. Metabol. J.* 2015; 39(2): 87-94. doi: 10.4093/dmj.2015.39.2.87.
25. Horwich T.B., Fonarow G.C. Measures of obesity and outcomes after myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(5): 469-471. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792689.
26. McDonagh M., Peterson K., Holzhammer B., Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2016; 22(6): 641-653. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.6.641.
27. Nordestgaard B.G., Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur. Heart J.* 2017; 38(20): 1580-1583. doi: 10.1093/eurheartj/ehx136.

Для корреспонденции/Corresponding author  
Суворова Наталья Николаевна / Suvorova Natalia  
SuvorovaNN1@zdrav.mos.ru

Конфликт интересов отсутствует