

Катеренчук І. П.¹, д-р мед. наук, проф.

Вакуленко К. Є.², канд. мед. наук, доц.

Мякінькова Л. О.¹, канд. мед. наук, доц.

Шаблій Л. М.², лікар-кардіолог

¹Кафедра внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

²Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер, Полтава, Україна

Сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія: клінічний випадок

Резюме. У статті наведено клінічний випадок сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії з розвитком у пацієнтки гострого інфаркту міокарда з подальшим проведенням аортокоронарного шунтування. Особливістю цього випадку є також те, що мати пацієнтки у молодому віці померла від інфаркту міокарда, а сестра у 15-річному віці – від серцевої патології. У двох дочок пацієнтки виявлено сімейну гіперхолестеринемію, з приводу якої призначено гіполіпідемічну терапію. Проведено аналіз літератури щодо діагностики і лікування сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії.

Ключові слова: сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія, інфаркт міокарда, діагностика, лікування.

Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – найбільш поширене домінантно успадковане захворювання людини [2], яке найчастіше викликається домінантною мутацією втрати функції в гені, що впливає на ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), які видаляють ЛПНЩ з плазми крові [17], у результаті чого з народження рівень холестерину ЛПНЩ значно підвищується. Сімейна гіперхолестеринемія прискорює розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо ішемічної хвороби серця (ІХС), клінічна маніфестація якої зазвичай спостерігається після 10 і до 40 років [10, 19].

Скринінг дозволяє рано виявити пацієнтів з СГ [4, 11, 18], що, своєю чергою, допомагає проводити профілактичні заходи, включаючи корекцію способу життя, прийом медикаментозних засобів, які знижують рівень холестерину в крові, та корекцію інших факторів ризику ССЗ [15].

Встановлено, що в світі є понад 15 млн осіб з СГ, але виявлено тільки 10 % з них, адекватне лікування проводиться лише у 5 % [10, 12, 13, 19].

Для ліквідації цього значного пробілу в профілактиці ССЗ Міжнародний фонд СГ організував серію дискусій серед експертів з метою виробити гармонізоване керівництво з лікування СГ. Офіційна презентація та неофіційні консультації відбулися на XVI Міжнародному симпозіумі з атеросклерозу (XVI International Symposium on Atherosclerosis, Сідней, 2012 р.) на семінарах, присвячених доказовій базі з лікування, скринінгу і ДНК-діагностики, лікування дітей, нових методів лікування, економіки охорони здоров'я, регіональних відмінностей у лікуванні та моделей надання медичної допомоги. Модератори семінарів визначили і сформулювали консенсус на основі публікацій даних досліджень, клінічного досвіду, думок експертів та інших міжнародних керівництв з лікування СГ [6]. Останнім часом у різних країнах розробля-

ються міжнародні та національні консенсуси щодо вдосконалення діагностики і лікування сімейної гіперхолестеринемії [3, 7, 8, 14, 20].

Разом з тим діагностика і терапія цієї патології в Україні потребують свого вдосконалення, оскільки інколи сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія виявляється лише з розвитком інфаркту міокарда, свідченням чого є наведений клінічний випадок.

Пацієнтка М., 34 роки, прибиральниця, госпіталізована бригадою швидкої медичної допомоги у відділення інтервенційної радіології Полтавської обласної клінічної лікарні 11.04.2016 року з діагнозом «ІХС: гострий інфаркт міокарда» з метою проведення коронарографії та подальшого стентування коронарних артерій.

Захворіла раптово 09.04.2016 року, коли вперше виник гострий біль у ділянці серця, підвищився артеріальний тиск до 170/95 мм рт. ст. (в анамнезі артеріальна гіпертензія – останні 5 років), протягом 2 днів за медичною допомогою не зверталася, однак 11.04.2016 р. у зв'язку з підсиленням болю та вираженою тахікардією викликала бригаду швидкої медичної допомоги, яка після запису електрокардіограми (ЕКГ) транспортувала хвору до медичного закладу.

За результатами проведених обстежень:

- загальний аналіз крові: еритроцити – $4,44 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 116 г/л, лейкоцити – $7,0 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 48 %, еозинофіли – 1 %, лімфоцити – 37 %, моноцити – 13 %, швидкість осідання еритроцитів – 17 мм/год;

- загальний аналіз сечі: світло-жовта, прозора, 1017, білок – 0,22 г/л, еритроцити – 2–4 в полі зору, лейкоцити – 4–6 в полі зору;

- коагулограма: фібриноген – 3,11 г/л, протромбіновий час – 10,6 с, протромбіновий індекс – 103 %, активований частковий тромбoplastиновий час – 26 с, міжнародне нормалізоване відношення – 1,05;

- біохімічний аналіз крові: загальний білок – 68 г/л; білірубін: загальний – 10,8 мкмоль/л, пряий – 2,4 мкмоль/л, непряий – 8,4 мкмоль/л; креатинін – 64,0 мкмоль/л; сечовина – 3,5 ммоль/л; аланінамінотрансфераза – 14 МО/л; аспартатамінотрансфераза – 26 МО/л; холестерин – 13,1 ммоль/л.

У відділенні інтервенційної радіології 14.04.2016 року хворій проведено коронарографію з наступним висновком: стенози: 40 % стовбурю лівої коронарної артерії (ЛКА), 80 та 70 % у проксимальному відділі передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії, 80 % у проксимальному відділі а. intermedia, 75 % у проксимальному відділі ЛКА, 60 % у середньому відділі ЛКА.

Через розповсюдженість атеросклеротичного ураження коронарних судин стентування коронарних артерій не проводили, було рекомендовано консультацію кардіохірурга з метою вирішення питання про аортокоронарне шунтування (АКШ).

У відділенні інтервенційної радіології пацієнтка приймала аспірин кардіо 100 мг 1 раз на добу, розувастатин (крестор) 40 мг на ніч, лопірол 75 мг 1 раз на добу, бісопролол 2,5 мг 1 раз на добу, арікстру 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу і нолпазу 40 мг 1 раз на добу.

У результаті проведеного лікування стан хворої покращився, зменшились явища серцевої недостатності, стабілізувався артеріальний тиск (АТ) на рівні 130/80 мм рт. ст., зникли напади за грудинного болю.

Для подальшого лікування хвору 15.04.2016 року було переведено у Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер з діагнозом: «ІХС: го-

стрий (09.04.2016 року) з зубцем Q інфаркт міокарда передньо-перетинково-верхівково-бокової стінки лівого шлуночка. Дифузний кардіосклероз. Синусова тахікардія (11.04.2016 року). Коронарографія (14.04.2016 року), серцева недостатність (СН) І ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду (ФВ) 56 %, ехокардіоскопія (ЕхоКС) від 12.04.2016 року), функціональний клас (ФК) II. Гіпертонічна хвороба III ст., 2 ст., дуже високий ступінь ризику».

При детальному обстеженні хворої, аналізі медичної документації було з'ясовано:

- за результатом лабораторного дослідження, проведеного 5 років тому, наявного у медичній картці, холестерин крові був 10 ммоль/л;
- мати пацієнтки у віці 50 років померла від інфаркту міокарда;
- рідна сестра пацієнтки у 15-річному віці померла «від тромбу у серці» (зі слів пацієнтки).

Однак найбільш важливою особливістю було те, що на тілі пацієнтки виявлено специфічні утворення, які одним із консультантів обласної лікарні було розцінено як оmozолілість на шкірі кистей і ступнів.

Нами при обстеженні пацієнтки було виявлено горбкуваті ксантоми у ділянці колінного суглоба (рисунок 1), ксантоми (тверді пухлиноподібні утворення) та сухожильні ксантоми на ступнях (рисунок 2) й сухожильні ксантоми на кистях рук (рисунок 3).



Рисунок 1
Горбкуваті ксантоми (*xanthoma tuberosum*) у ділянці колінного суглоба



Рисунок 2
Ксантоми на ступнях (тверді пухлиноподібні утворення) та сухожильні ксантоми



Рисунок 3
Сухожильні ксантоми на кистях рук

Нами ці утворення були розцінені як прояви сімейної гетерозиготної гіперліпідемії, у зв'язку з чим пацієнтці повторно було проведено ліпідограму та отримано такі результати: холестерин – 10,1 ммоль/л, тригліцериди – 1,43 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) – 1,48 ммоль/л, ЛПНЩ – 7,13 ммоль/л, індекс атерогенності – 5,82.

Пацієнтці було проведено підрахунок балів за Голландськими діагностичними критеріями для встановлення гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії. Сума становила 17 балів, що підтверджувало діагноз.

Пацієнтці був встановлений діагноз: «Первинна сімейна гіперхолестеринемія. Ішемічна хвороба серця: гострий (09.04.2016 року) з зубцем Q інфаркт міокарда передньо-перетинково-верхівково-бокової стінки лівого шлуночка. Дифузний кардіосклероз. Синусова тахікардія (11.04.2016 року). Коронарентрикулографія (14.04.2016 року). Стенози: 40 % стовбуру лівої коронарної артерії, 80 та 70 % у проксимальному відділі передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії, 80 % у проксимальному відділі a.intermedia, 75 % у проксимальному відділі ЛКА, 60 % у середньому відділі ЛКА, СН I ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 56 %, ЕхоКС від 12.04.2016 року) ФК II. Гіпертонічна хвороба III ст., 2 ст., дуже високий ступінь ризику».

Оскільки у пацієнтки 2 дочки, 1998 і 2003 року народження, було запропоновано визначити у них показники ліпідного обміну. За результатами обстеження:

– дочка В., 1998 р. н. – холестерин загальний – 8,35 ммоль/л, тригліцериди – 1,4 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів високої щільності – 1,45 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності – 6,6 ммоль/л, індекс атерогенності – 4,7.

– дочка В., 2003 р. н. – холестерин загальний – 10,0 ммоль/л, тригліцериди – 0,82 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,73 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 8,2 ммоль/л, індекс атерогенності – 4,7.

Дочки пацієнтки вважають себе здоровими, ніяких скарг не виказують, будь-яких ознак захворювання на тілі не виявлено.

З метою проведення аортокоронарного шунтування пацієнтку було направлено у державну установу «Інститут серця МОЗ України», де вона перебувала на стаціонарному лікуванні з 12.05.2016 року по 23.05.2016 року.

За результатами проведених обстежень було встановлено діагноз: «Сімейна первинна гіперхолестеринемія. Гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка від 09.04.2016 року. Стенозуючий атеросклероз коронарних артерій. Атероматоз аорти. Недостатність мітрального клапана II ст. Гіпертонічна хвороба III ст., СН I ст.». Проведено оперативне втручання 13.05.2016 року – аортокоронарне шунтування АКШ-2, мамарокоронарне шунтування. Після операційний період проходив без особливостей.

У державній установі «Інститут серця МОЗ України» пацієнтка приймала клопідогрель, кардіомагніл, біспролол, лінекс, верошпирон, каптоприл, фуросемід, контролок, цефоктам, диклофенак, анальгін, димедрол, глюкозу, калію хлорид, крестор і після виписки була рекомендована така терапія – біспролол 2,5 мг 1 табл. вранці, постійно, під контролем пульсу; каптоприл 25 мг по ¼ табл. 3 рази на добу, постійно, під контролем АТ; кардіомагніл 75 мг 1 табл. 1 раз на добу, після сніданку, постійно; клопідогрель 75 мг по 1 табл. 1 раз на добу, ввечері, протягом 6 міс.; крестор 20 мг по 1 табл. 1 раз на добу, на ніч, постійно. Контроль ліпідограми 1 раз на 3 міс. (холестерин загальний не більше 4,0 ммоль/л, ЛПНЩ – до 1,8 ммоль/л); лактофільтрум по 1 табл., німесил по 1 пак. 2 рази на добу протягом 15 днів, нольпаза 20 мг по 1 табл. на ніч, 14 днів, трифас кор. 5 мг по 1 табл. 1 раз на добу вранці, 1 місяць, ципринол 500 мг 1 табл. 2 рази на добу, протягом 10 днів.

Контроль у ДУ «Інститут серця МОЗ України» через 6 місяців.

Після виписки з ДУ «Інститут серця МОЗ України» пацієнтка продовжила курс реабілітації у кардіологічному відділенні Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру протягом 10 днів, після чого у задовільному стані виписана з стаціонару.

КОМЕНТАР ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Сімейна гіперхолестеринемія – спадкове аутосомно-домінантне порушення метаболізму ліпопротеїнів, що характеризується високим вмістом у плазмі крові ліпопротеїнів низької щільності, наявністю шкірних і сухожилкових ксантом і високим ризиком раннього розвитку ІХС. Сімейна гіперхолестеринемія може бути обумовлена мутаціями декількох генів: гена рецептора ЛПНЩ – LDLR, гена аполіпопротеїну В-100 – APOB, гена PCSK9, який кодує конвертазу. Зміни в цих генах мають домінуючий тип успадкування і проявляються клінічно як гетеро- і гомозиготні форми СГ, а зміни в генах LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 мають рецесивний тип спадкування і клінічно проявляються тільки як гомозиготна форма СГ.

Сімейна гіперхолестеринемія – небезпечне захворювання, без лікування у таких хворих відзначається ранній та агресивний розвиток атеросклерозу (3–4 декада життя), ранні інфаркти, інсульти, розвиток стенозу аорти і раптова смерть. За образним висловом датського ліпідолога John Kastelein, без лікування у хворих з сімейною гіперліпопротеїнемією (ГЛП) прогноз такий же поганий, як і у хворих зі СНІДом.

Перше повідомлення про випадок сімейної гіперхолестеринемії було у 1914 році (таблиця 1).

Таблиця 1
Коротка історична довідка про сімейну гетерозиготну гіперхолестеринемію

Рік	Подія
1914	Уперше про сімейну гіперхолестеринемію як захворювання вказав Schmidt [9]
1938	Сімейну гіперхолестеринемію вперше було детально описано норвезьким ученим Muller як «вроджену помилку метаболізму», яка призводить до високого рівня холестерину крові та інфаркту міокарда (ІМ) у молодих [17]
60-ті роки ХХ століття	Khachadurian показав, що захворювання проявляється у вигляді двох клінічних форм: менш важкою гетерозиготною і важкою гомозиготною [9]
1985	Американські вчені Brown і Goldstein удостоєні Нобелівської премії в галузі фізіології і медицини за роботи з регуляції метаболізму холестерину в організмі людини та з'ясування причини розвитку СГ. В їхніх класичних роботах було показано, що СГ викликається мутацією гена ЛПНЩ-рецептора [9]

Епідеміологія

У більшості досліджуваного населення гетерозиготна СГ трапляється приблизно в 1 : 500 чол., але не в усіх виявляються відповідні симптоми. Гомозиготна СГ – приблизно в 1 : 1 000 000 випадків.

Мутації ЛПНЩ частіше трапляються серед певних груп населення. У зв'язку з генетичним феноменом, відомим як «ефект засновника», вони були утворені невеликою групою людей, один або кілька з яких були носіями мутацій. Африканці, франко-канадці, ліванські християни і фіни мають високі показники особливих мутацій, які роблять СГ надто притаманною цим групам.

Відповідно до «ефекту засновника», найчастіше хворі СГ трапляються в канадській провінції Квебек (1 : 270), Нідерландах (1 : 200), серед литовських євреїв Ашкеназі (1 : 67), Південній Африці (1 : 72–100), ліванців (1 : 85), Фінляндії (1 : 441). До 80 % хворих сімейною ГЛП не знають про своє захворювання (дані міжнародної організації The Familial Hypercholesterolemia Foundation). Найбільш оптимістичні дані з діагностики/лікування хворих з СГ наявні лише в декількох країнах. У Нідерландах діагностовано приблизно 71 % хворих з сімейною ГЛП, Норвегії – 43 %, Ісландії – 19 %, Швейцарії – 13 %, Великобританії – 12 %, Іспанії – 6 %, Бельгії – 4 %, Словаччині та Данії – по 4 %, Південній Африці – 3 %.

Клінічні особливості гетерозиготної форми СГ

Клінічні критерії гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії включають у себе: високий рівень загального ХС і ХС ЛПНЩ плазми крові, сімейний анамнез гіперхолестеринемії (ГХС) (особливо випадки ГХС у дітей), відкладення холестерину в екстравакулярні тканини у вигляді ксантом сухожиль або ліпоїдна дуга рогівки і ранній розвиток ІХС у пацієнта чи його родичів.

Специфічною діагностичною ознакою СГ вважаються ксантоми сухожиль. Ці ознаки практично не трапляються при інших захворюваннях. Найбільш частою локалізацією ксантом є ахіллове сухожилля і сухожилля-розгиначів пальців кистей (в області п'ястно-фалангових суглобів). При ретельному розпитуванні у хворих можна виявити в анамнезі тендовагініти. Ксантоми ахіллового сухожилля часто виявляються вже при огляді у вигляді нерівності контурів сухожиль, їх потовщення, несиметричності, горбистості. Ксантоми тилу кистей зазвичай мають вузликову або веретеноподібну форму. У деяких випадках (при невеликих розмірах) ксантоми можна виявити тільки при пальпації. Хоча сухожильні ксантоми патогномонічні для СГ, вони є малочутливим

маркером захворювання з частотою, яку можна приблизно оцінити за формулою «вік мінус 10» [16].

Що стосується дуги рогівки і ксантелазм, то вони більш специфічні для гетерозиготної СГ у осіб молодше 45 років, а в похилому віці ці ознаки рідше асоціюються з порушеннями ліпідного обміну (рисунок 4).



Рисунок 4
Ксантоми і ліпоїдна дуга рогівки (<http://sirdsunveseliba.lv/>)

Сьогодні не існує будь-яких єдиних міжнародних критеріїв клінічного діагнозу СГ, хоча трьома незалежними дослідницькими групами (США, Великобританії та Нідерландів) розроблено власні діагностичні ознаки, які використовуються в науково-практичних цілях у цих та низці інших країн. Можливо, для практичного застосування найбільш зручною з них є схема, запропонована голландськими авторами. Вона враховує клініко-біохімічні дані, а також результати аналізу дезоксирибонуклеїнової кислоти, якщо такий аналіз проводився. Цей підхід значно спрощує діагностику захворювання, так як значимість тих чи інших критеріїв оцінюється в балах (таблиця 2). Показано, що при сумі > 8 балів і більше у 80 % хворих можна було виявити мутацію гена [1].

Добре відомо, що хворі з СГ представляють унікальну популяцію осіб з високим ризиком розвитку ранньої ІХС. Дослідження, проведені серед цих пацієнтів ще до появи ефективних гіполіпемічних препаратів, зокрема статинів, показали, що без специфічного (тобто гіполіпемічного) лікування ІХС у гетерозигот чоловічої статі маніфестує в середньому в 40-річному віці, а жіночої статі – на 10–15 років пізніше. При гетерозиготній СГ за відсутності лікування шанс перенести інфаркт міокарда у віці до 30 років становить у чоловіків 5 %, у жінок – < 1 %, до 50 років – 50 і 15 %, до 60 років – 85 і 50 % відповідно. Таким чином, виживання в таких сім'ях, особливо серед чоловіків, істотно знижене. У популяції пацієнтів з ранньою ІХС частота гетерозиготної СГ різко підвищена, приблизно в 20–30 разів. Вважається, що СГ є найчастішою причиною ранньої ІХС унаслідок дефекту окремого гена, відповідального приблизно за 5 % усіх випадків ІМ у пацієнтів віком до 60 років. Незважаючи на те, що СГ є моногенним захворюванням, швидкість розвитку атеросклеротичного ураження артерій у різних пацієнтів іноді істотно відрізняється. Суттєва різниця в термінах появи і тяжкості атеросклеротичних ускладнень відзначена навіть серед носіїв однієї і тієї ж мутації.

Таблиця 2

Голандські діагностичні критерії для діагностики гетерозиготної форми сімейної гіперхолестеринемії (the FH) (Dutch Upid Network Criteria (DLCNC). Підрахунок балів для встановлення діагнозу гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії

Сімейний анамнез			Бали
А. Перший ступінь спорідненості у поєднанні з раннім розвитком (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років) патології коронарних артерій і судин			1
Б. Перший ступінь спорідненості у поєднанні з ХС ЛПНЩ > 95 перцентилів для кожної статі та будь-якого віку			
або			
А. Родичі першого ступеня споріднення: ксантоматоз сухожиль і/або ліпоїдна дуга рогівки			2
Б. Діти молодше 18 років у поєднанні з рівнем ХС ЛПНЩ > 95 перцентилів для кожної статі та будь-якого віку			
Клінічний анамнез			
А. Пацієнт з раннім розвитком (чоловіки і жінки віком < 55 і < 60 років відповідно) патології коронарних артерій			2
Б. Пацієнт з раннім розвитком (чоловіки і жінки віком < 55 і < 60 років відповідно) патології артерій головного мозку або периферичних судин			1
Фізикальне обстеження			
А. Ксантоматоз сухожиль			6
Б. Ліпоїдна дуга рогівки у віці < 45 років			4
Лабораторні дослідження			
Показник	ммоль/л	мг/дл	
А. ХС ЛПНЩ	> 8,5	> 330	8
Б. ХС ЛПНЩ	6,5–8,4	250–329	5
В. ХС ЛПНЩ	5,0–6,4	190–249	3
Г. ХС ЛПНЩ	4,0–4,9	155–189	1
Вміст рівня ЛПВЩ і тригліцеридів відповідає нормі			
Аналіз ДНК			
А. Функціональна мутація гена рецептора до ліпопротеїдів низької щільності			8
Діагноз сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії			
Певний – > 8 балів			
Імовірний – 6–8 балів			
Можливий – 3–5 балів			

Таким чином, розвиток ССЗ при СГХС визначається не тільки тим, якою мірою порушений рецептор-опосередкований катаболізм ЛПНЩ у даного пацієнта, але і наявністю інших факторів ризику, які асоціюються з розвитком атеросклерозу в загальній популяції, тобто куріння, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та ін.

Останніми роками було показано, що роль факторів ризику можуть відігравати і поширений поліморфізм інших генів, які пов'язані з метаболізмом ЛПНЩ, і навіть поліморфізм генів, що пов'язані з ліпідним обміном. Такі генетичні фактори особливо асоціюються з гемостазом, запаленням, метаболізмом ліпопротеїнів, самостійно або в комбінації з середовищними факторами, здатними істотно збільшувати ризик ІХС навіть у пацієнтів зі спадковою ГХС.

Гетерозиготна форма сімейної гіперхолестеринемії часто залишається невиявленою до дорослого стану, поки не розвивається серцево-судинна недо-

статність. У таких хворих відзначаються гіперхолестеринемія, ліпоїдна дуга на рогівці, ксантелазми або холестеринові відкладення в шкірі, ксантоми сухожиль (тильна поверхня кисті, ліктьовий суглоб, шпори і колінні сухожилля). До 50 років у 50 % чоловіків – гетерозигот по сімейній гіперхолестеринемії – розвивається ішемічна хвороба серця (на 20 років раніше, ніж у інших людей). У жінок – гетерозигот по сімейній гіперхолестеринемії – перші ознаки ішемічної хвороби серця з'являються на 9–10 років раніше, ніж у чоловіків.

Прискорене відкладення холестерину на стінках артерій призводить до атеросклерозу, який є основною причиною серцево-судинних захворювань.

Найпоширенішою проблемою при СГ є розвиток ішемічної хвороби серця (атеросклероз коронарних артерій, що постачають серце кров'ю) у більш ранньому віці, ніж можна було б очікувати в загальній популяції. Це може призвести до стенокардії (стиснення в грудях при фізичному навантаженні) або серцевого нападу. Рідше страждають артерії головного мозку, що може призвести до транзиторної ішемічної атаки (короткі епізоди слабкості в одній стороні тіла або нездатність говорити), а іноді до ішемічного інсульту. Периферичний облітеруючий ендартеріїт відбувається в основному у людей з СГ, які курять, що може викликати біль в литкових м'язах при ходьбі та під час відпочинку (кульгавість) і проблемами, пов'язаними зі зменшенням кровопостачання ніг (наприклад, гангрена).

Якщо ліпіди почали проникати в аортальний клапан або висхідну аорту, потовщення стінок аорти може призвести до звуження просвіту. Надклапанний аортальний стеноз може проявлятися більш ніж у половини гомозиготних пацієнтів, у той час як гетерозиготні рідше бувають ураженими. Аортальний стеноз характеризується задишкою, болем у грудях, тимчасовими запамороченнями або втратою свідомості й часто симптоми нагадують стенокардію. З віком збільшується ризик захворювання атеросклерозом і у тих, хто курить, має діабет, високий кров'яний тиск і сімейну історію серцево-судинних захворювань.

Рівень холестерину часом може бути встановлений під час рутинного медичного обстеження для медичного страхування або проходження медоглядів при працевлаштуванні. Лікар може призначити дослідження крові (розгорнуту ліпідограму), коли спостерігаються зовнішні фізичні ознаки, такі як ксантелазма, ксантома, роговична дуга, розвиваються симптоми серцево-судинних захворювань або хтось із членів сім'ї мав СГ.

Результати аналізу, відповідні гіперліпопротеїнемії типу IIa за класифікацією Фредріксона, як правило, супроводжуються підвищеним рівнем загального холестерину, помітним підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності, нормальним рівнем ліпопротеїдів високої щільності і нормальним рівнем тригліцеридів. Ліпопротеїни низької щільності, як правило, вище 95-ти перцентилів, тобто 95 % здорового населення буде мати більш низький рівень ЛПНЩ, хоча у хворих з апо-В мутаціями ЛПНЩ є нижче цього рівня у 25 % випадків. Рівень холестерину може бути значно вище у пацієнтів з СГ, які страждають ожирінням.

У разі виявлення ізольованих високих рівнів ЛПНЩ і клінічних критеріїв (інколи дещо відрізняються залежно від країни) повинні проводитися генетичні тести мутацій ЛПНЩ-рецепторів і апо-В мутацій. Мутації виявляються у 50–80 % випадків, а ті, що не мають мутацій, часто мають більш високий рівень тригліцеридів і в дійсності можуть мати й інші причини для високого рівня холестерину, такі як комбінована гіперліпідемія у зв'язку з метаболічним синдромом.

Хоча економічно ефективним підходом для пацієнтів вважається пошук випадків захворювання СГ серед членів сімей, відомі й інші запропоновані стратегії, такі як загальна перевірка у віці від 16 років. Останній підхід може

бути менш рентабельним у короткостроковій перспективі (5–10 років), проте для довгострокової перспективи такі дослідження були б надзвичайно ефективними, адже вдалося б виявити носіїв відповідних генів і займатися ранньою профілактикою захворювання.

Особливості лікування гетерозиготної форми СГ

Терапія СГ складається з двох компонентів: немедикаментозного – покликано вирішити питання вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, і медикаментозного – спрямованого на зниження ХС ЛПНЩ і досягнення його оптимального рівня.

Немедикаментозні заходи включають у себе дотримання дієти, регулярну помірну фізичну активність, повне припинення куріння і підтримання маси тіла на оптимальному рівні.

Дієта є найважливішим елементом терапії, і хворий повинен дотримуватися її протягом усього життя. Загальні вимоги до гіполіпідемічної дієти: частка насичених тваринних жирів не повинна перевищувати 7 % від загальної калорійності; поліненасичених жирів – 10 %, мононенасичених жирів – 10 %. На частку вуглеводів припадає 50–60 % від загальної калорійності, а на частку білка – 13–15 % калорійності денного раціону. Хворим рекомендується вживати більше продуктів, що містять грубу клітковину, щодня включати в раціон харчування свіжі фрукти та овочі, молочні продукти з низьким вмістом жиру, вживати тільки нежирне м'ясо, два-три рази на тиждень м'ясо замінювати морською рибою. Тваринні жири рекомендується вживати в гранично обмеженій кількості, віддаючи перевагу жирам рослинного походження (соняшникова та оливкова олія). Останнім часом важливе місце в дієті хворих з СГ приділяють призначенням рослинних стеролів і станолів, які, будучи рослинними ліпідами, здійснюють сприятливий ефект на концентрацію ХС ЛПНЩ у плазмі крові за рахунок конкурентного інгібування абсорбції ХС в тонкому кишечнику. Було показано, що призначення рослинних стеролів/станолів (1,5–2,0 г у день) дітям з СГ призводило до зниження концентрації ХС ЛПНЩ на 10–15 % [12].

Фахівцями з лікувального харчування розроблено харчові продукти у вигляді маргаринів і кисломолочних продуктів, збагачених цими рослинними ліпідами. До інших корисних продуктів, які можуть бути рекомендовані хворим з СГ, належать: вівсянка, цільні злаки, виноград, лляна олія, горіхи і часник.

Однак більшість хворих з СГ потребують призначення медикаментозної терапії, яка дозволяє знизити рівень ХС ЛПНЩ на 40–50 %, що недосяжно при дотриманні тільки дієти. Призначають засоби, що вибірково знижують рівень ХС ЛПНЩ, до яких належать статини (інгібітори гідроксиметилглютарил-коензим А редуктази – ферменту, що регулює швидкість біосинтезу холестерину з ацетату), секвестранти жовчних кислот (іонообмінні смоли) та езетіміб – селективний інгібітор абсорбції холестерину в стінці тонкого кишечника. Інші гіполіпідемічні засоби (нікотинова кислота і фібрати) слід призначати додатково до терапії статинами тільки у випадках супутньої гіпертригліцеридемії.

Статини є препаратами першого ряду в лікуванні СГ. У багатьох рандомізованих дослідженнях було доведено їх ефективність щодо зниження серцево-судинних ускладнень і смертності у різних категоріях хворих. Рандомізованих досліджень, в яких би результати гіполіпідемічної терапії у хворих СГ оцінювалися по кінцевих точках, не існує, проте було проведено клінічні дослідження, в яких результати оцінювалися по сурогатних точках, таких як динаміка атеросклерозу в коронарних артеріях, товщина комплексу інтима-медія в сонних

артеріях, проби з реактивною гіперемією. Усі ці дослідження продемонстрували безсумнівну ефективність призначення статинів хворим з СГ.

Розувастатин є найбільш сильним на сьогодні гіпохолестеринемічним засобом. Він дозволений до клінічного застосування в дозах від 10 до 40 мг. Рівень ХС ЛПНЩ за призначення розувастатину в зазначених дозах знижується на 40–58 %, тобто значно більшою мірою, ніж за призначення інших статинів.

Езетіміб – гіполіпідемічний препарат, який пригнічує абсорбцію харчово-го і біліарного холестерину в тонкому кишечнику за рахунок зниження транспорту ХС через стінку кишечника. Монотерапія езетімібом супроводжується зниженням ХС ЛПНЩ у сироватці крові всього лише на 15–17 %. Однак при комбінації езетімібу зі статинами ефективність терапії істотно зростає. Так, додавання 10 мг езетімібу до 10–20 мг симвастатину призводить до такого ж ефекту, як призначення 80 мг симвастатину. Такий же ефект спостерігається при комбінуванні езетіміба з усіма іншими статинами.

Комбінація статинів з езетімібом відкриває ширші можливості для ефективно-ї корекції гіперхолестеринемії у хворих з СГ, без побоювання отримати побічні ефекти, які спостерігаються при монотерапії статинами у високих дозах.

Фібрати і нікотинава кислота для лікування СГ в якості монотерапії не застосовуються і призначаються тільки у випадках, коли гіперхолестеринемія поєднується з гіпертригліцеридемією або низькою концентрацією ХС ЛПВЩ.

При лікуванні дорослих з гетерозиготною СГ рекомендовано 50 % зниження рівня ХС ЛПНЩ з досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $\leq 2,5$ ммоль/л (без ІХС) і $\leq 1,8$ ммоль/л (за наявності ІХС та інших факторів ризику). Досягнення цієї мети можливе за умови чіткого дотримання низькохолестеринової дієти й при застосуванні середніх і високих доз статинів (аторвастатин 40–80 мг/добу або розувастатин 20–40 мг/добу як з езетімібом 10 мг/добу, так і без нього). Можлива комбінована терапія статинів з фібратами, що посилюють секрецію жовчних кислот, з ніацином або пробуколом. Перед лікуванням необхідно визначити активність печінкових трансаминаз (АСТ і АЛТ), креатинфосфокінази; потрібен періодичний моніторинг цих показників з частотою один раз у 2–3 місяці.

Екстракорпоральна терапія в лікуванні СГ

Це дуже важливий компонент гіполіпідемічної терапії, особливо, коли йдеться про хворих, рефрактерних до статинів, або тих, кому вони протипоказані. Перш за все, йдеться про вагітних жінок і дітей з важкими формами СГ. З екстракорпоральних методів застосовують плазмаферез або селективну сорбцію ХС ЛПНЩ з плазми крові. Плазмаферез порівняно простий у технічному виконанні, не настільки витратний, як методи селективної сорбції. Однак у силу своєї невибірковості з видалення різних компонентів плазми плазмаферез повинен супроводжуватися застосуванням високовартісних замішувачів розчинів, зокрема 5 % розчину альбуміну. Селективна сорбція ХС ЛПНЩ (імуноферез, каскадна плазмодіфільтрація) дозволяє проводити процедуру без замішувачів розчинів.

Слід зауважити, що в той час, коли статинів ще не було, у хворих з СГ застосовували хірургічне лікування, зокрема метод часткового ілеошунтування, у результаті якого блокувалося всмоктування ХС у просвіті кишечника. Цей метод давав хороші результати зі зниження рівня холестерину, однак післяопераційний період супроводжувався у багатьох випадках важкими побічними явищами у вигляді профузних проносів, розвитку анемії через порушення всмоктуваності вітаміну В12 і фолієвої кислоти. Впровадження статинів у клінічну практику дозволило відмовитися від хірургічного втручання.

Не виправдали сподівань, які на них поклалися, методи трансплантації печінки і генної терапії, оскільки досягнутий при їх застосуванні ефект був короточасним, а необхідний у таких випадках прийом імуносупресивних і цитостатичних препаратів призводив до розвитку важких побічних реакцій у вигляді відторгнення трансплантованого органу або розвитку рабдоміолізу.

На Європейському конгресі кардіологів у Лондоні (2015 р.) було зроблено попереднє повідомлення про ефективність алірокумабу у лікуванні сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії.

Алірокумаб – інгібітор білка PCSK9, належить до нового класу моноклональних антитіл, що знижують секрецію холестерину. Механізм його дії базується на блокуванні дії білка PCSK9, який збільшує кількість рецепторів до ліпопротеїдів, таким чином збільшуючи поглинання ЛПНЩ з кровотоку.

Незважаючи на високу початкову концентрацію ЛПНЩ, алірокумаб знижував концентрацію ЛПНЩ до менш, ніж 1,8 ммоль/л на 24-му тижні дослідження у 63 % пацієнтів, що брали участь у клінічних дослідженнях FH1 і FH2, а також у 56 % пацієнтів, що брали участь у дослідженнях HIGH FM і LONG TERM.

Ці дані є обнадійливими і відкривають нові горизонти у терапії хворих з сімейною гетерозиготною гіперхолестеринемією.

ВИСНОВКИ

1. Сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда у осіб молодого віку.
2. Ознаками клінічної маніфестації та своєчасної діагностики сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії можуть бути горбкуваті та сухожильні ксантоми на тлі підвищених загального холестерину та індексу атерогенності.
3. При виявленні сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії необхідно проводити вивчення показників ліпідного обміну у батьків та дітей пацієнта і своєчасно призначати гіполіпемічну терапію для запобігання розвитку кардіоваскулярних подій.

Katerenchuk I. P.¹, Doctor of Medical Science, Professor

Vakulenko K. Ye.², Candidate of Medical Science, Assistant Professor

Miakinkova L. O.¹, Candidate of Medical Science, Assistant Professor

Shabliy L. M.², cardiologist

¹Department of Internal Medicine no. 2 with occupational diseases of Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava, Ukraine

²Regional Clinical Cardiological Centre of Poltava, Poltava, Ukraine

Familial heterozygous hypercholesterolemia: a clinical case

Summary. The article describes clinical case of familial heterozygous hypercholesterolemia that ruled to the onset of acute myocardial infarction followed by coronary artery bypass surgery.

The present signs of familial heterozygous hypercholesterolemia (such as elevated concentration of cholesterol in blood, xantomes, tendinea xantomes, tuberous xantomes of skin) were not proper evaluated by primary care physicians but diagnosis was established only after the onset of acute myocardial infarction and estimated atherosclerotic stenosis of coronary arteries.

The peculiarity of this case is the fact that mother of this patient have died at a young age because of myocardial infarction. Her sister died at age of 15 by heart disease. In two daughters familial hypercholes-

terolemia was revealed, which managed by lipid-lowering therapy. The analysis of the literature dedicated to the diagnosis and management of family heterozygous hypercholesterolemia was performed.

Keywords: heterozygous familial hypercholesterolemia, myocardial infarction, diagnosis, treatment.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abifadel M. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia / M. Abifadel, M. Varret, J. P. Rabès, [et al.] // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 34. – P. 154–156.
2. Austin M. A. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolaemia: a HuGE prevalence review / M. A. Austin, C. M. Hutter, R. L. Zimmern, S. E. Humphries, [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160. – P. 407–420.
3. Daniels S. R. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / S. R. Daniels, S. S. Gidding, S. D. de Ferranti // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 30–37.
4. Goldberg A. C. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / A. C. Goldberg, P. N. Hopkins, P. P. Toth, [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 133–140.
5. Goldberg A. C. Future issues, public policy, and public awareness of Familial Hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / A. C. Goldberg, J. G. Robinson, W. C. Cromwell, [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 46–51.
6. Harada-Shiba M. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia / M. Harada-Shiba, H. Arai, S. Oikawa, [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2012. – Vol. 19. – P. 1043–1060.
7. Hopkins P. N. Familial Hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / P. N. Hopkins, H. H. Toth, C. M. Ballantyne, [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 9–17.
8. Ito M. K. Management of Familial Hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / M. K. Ito, M. P. McGowan, P. M. Moriarty // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 38–45.
9. Marks D. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia / D. Marks, M. Thorogood, H. A. W. Neil, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 168. – P. 1–14.
10. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris / C. Müller // *Acta Med. Scand.* – 1938. – Vol. 89. – P. 75–84.
11. Identification and management of familial hypercholesterolaemia : clinical guideline / The National Collaborating Centre for Primary Care. – London : National Institute for Health and Care Excellence, 2008. – Vol. 71. – 45 p.
12. Neil H. A. W. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study / H. A. W. Neil, T. Hammond, R. Huxley, [et al.] // *Br. Med. J.* – 2000. – Vol. 321. – P. 148.
13. Pijlman A. H. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands / A. H. Pijlman, R. Huijgen, S. N. Verhagen, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209. – P. 189–194.
14. Robinson J. G. Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / J. G. Robinson, A. C. Goldberg // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 18–29.
15. Santos R. D. Brazilian guidelines to familial hypercholesterolaemia (FH) / R. D. Santos, A. C. M. Gagliardi, H. T. Xavier, [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2012. – Vol. 99. – P. 1–28.
16. Soria L. F. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100 / L. F. Soria, E. H. Ludwig, H. R. G. Clarke, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 587–591.
17. Soutar A. K. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia / A. K. Soutar, R. P. Naoumova // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 4. – P. 214–225.
18. Watts G. F. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia / G. F. Watts, D. R. Sullivan, N. Poplawski, [et al.] // *Atheroscler. Suppl.* – 2011. – Vol. 12. – P. 221–263.
19. Familial hypercholesterolaemia: report of a WHO consultation / World Health Organization. – Paris, 1997. – 63 p.

20. Familial hypercholesterolaemia: report of a second WHO consultation / World Health Organization. – Geneva, 1998. – 42 p.

REFERENCES

1. Abifadel M., Varret M., Rabès J. P. (2003) Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.*, vol. 34, pp. 154–156.
2. Austin M. A., Hutter C. M., Zimmern R. L., Humphries S. E. (2004) Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolaemia: a HuGE prevalence review. *Am. J. Epidemiol.*, vol. 160, pp. 407–420.
3. Daniels S. R., Gidding S. S., de Ferranti S. D. (2011) Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, vol. 5, pp. 30–37.
4. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P. (2011) Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, vol. 5, pp. 133–140.
5. Goldberg A. C., Robinson J. G., Cromwell W. C., Ross J. L., Ziajka P. (2011) Future issues, public policy, and public awareness of Familial Hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, vol. 5, pp. 46–51.
6. Harada-Shiba M., Arai H., Oikawa S. (2012) Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 19, pp. 1043–1060.
7. Hopkins P. N., Toth H. H., Ballantyne C. M., Rader D. J. (2011) Familial Hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, vol. 5, pp. 9–17.
8. Ito M. K., McGowan M. P., Moriarty P. M. (2011) Management of Familial Hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, vol. 5, pp. 38–45.
9. Marks D., Thorogood M., Neil H. A. W., Humphries S. E. (2003) A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, vol. 168, pp. 1–14.
10. Müller C. (1938) Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med. Scand.*, vol. 89, pp. 75–84.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) *Identification and management of familial hypercholesterolaemia, clinical guideline*. London: National Institute for Health and Care, vol. 71, 45 p.
12. Neil H. A. W., Hammond T., Huxley R., Matthews D. R., Humphries S. E. (2000) Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *Br. Med. J.*, vol. 321, 148 p.
13. Pijlman A. H., Huijgen R., Verhagen S. N., Imholz B. P., Liem A. H., Kastelein J. J., Abink E. J., Stalenhoef A. F., Visseren F. L. (2010) Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*, vol. 209, pp. 189–194.
14. Robinson J. G., Goldberg A. C. (2011) Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, vol. 5, pp. 18–29.
15. Santos R. D., Gagliardi A. C. M., Xavier H. T. (2012) Brazilian guidelines to familial hypercholesterolaemia (FH). *Arq. Bras. Cardiol.*, vol. 99, pp. 1–28.
16. Soria L. F., Ludwig E. H., Clarke H. R. G. (1989) Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 86, pp. 587–591.
17. Soutar A. K., Naoumova R. P. (2007) Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, vol. 4, pp. 214–225.
18. Watts G. F., Sullivan D. R., Poplawski N. (2011) Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler. Suppl.*, vol. 12, pp. 221–263.
19. World Health Organization (1997) *Familial hypercholesterolaemia: report of a WHO consultation*. Paris: World Health Organisation, 63 p.
20. World Health Organization (1999) *Familial hypercholesterolaemia: report of a second WHO consultation*. Geneva: World Health Organisation, 42 p.

Статья поступила в редакцию 23.06.2016 г.