

Материал поступил в редакцию: 07-07-2015

Материал принят к печати: 27-07-2015

УДК 616.1; 616.61

# Extracorporeal removal of LDL in the treatment of familial hypercholesterolemia

Abduzhappar Gaipov<sup>1</sup>, Saule Abseitova<sup>2</sup>, Dmitriy Maliykh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of extracorporeal blood correction, JSC "National Scientific Medical Center", Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup>Department of Cardiology, JSC "National Scientific Medical Center", Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, JSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

Familial hypercholesterolemia is inherited genetic disease characterized by high cholesterol levels in the blood and high risk of cardiovascular disease. There are mutations in the LDL-receptor gene, so the diseases have specifically high levels of low-density lipoproteins. Combination of non-drug therapies in with lipid-lowering drugs does not often reach to the steady normalization of the lipid profile. However, in Kazakhstan available method for extracorporeal removal of LDL is Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation (HELP therapy). The main step of the process is selective precipitation of LDL with heparin, different values of pH and immunoabsorption membrane filtration. This mini review discussed diagnostic approach of familial hypercholesterolemia and indications to HELP therapy.

**Key words:** Familial hypercholesterolemia – atherosclerosis - hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors – Lipoproteins LDL apheresis

*J Clin Med Kaz* 2015; 2(36):15-22

**Автор для корреспонденции:** Малых Дмитрий Андреевич, кафедра внутренних болезней, АО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, г.Астана, ул. Бейбитшилик 49А. Телефон: +77753747265 Email: maliykh.dima@gmail.com

## ЖАНҰЯЛЫҚ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНДІ ЕМДЕУ КЕЗІНДЕ ТЫҒЫЗДЫҒЫ ТӨМЕН ЛИПОПРОТЕИДТЕРДІ ЭКСТРАКОРПОРАЛДЫ ЖОЛМЕН АЛЫП ТАСТАУ

Гайпов А.Э.<sup>1</sup>, Әбseitова С.Р.<sup>2</sup>, Малых Д.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Экстракорпоралды гемокоррекция бөлімі, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup>Кардиология бөлімі, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup>Ішкі аурулар кафедрасы, «Астана медициналық университеті» АҚ, Астана, Қазақстан

Жанұялық гиперхолестеринемия – жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларының даму қауіп-қатерін жоғарылататын холестериннің қан құрамында көлемінің артуымен жүретін генетикалық ауру. Бұл ауруда ТТЛП рецепторы генінде мутация болғандықтан көп жағдайда қандағы ХС-ТТЛП мөлшері жоғарылайды. Қазіргі таңда жанұялық гиперхолестеринемияның диагностикасы мен қосарланған емі бойынша өзекті сұрақтар бар. Медикаментозды емес ем мен қан құрамындағы липидтерді төмендетуге арналған препараттарды қолдану липидті профильді реттеуге мүмкіндік бере бермейді. Бүгінде Қазақстанда ХС-ТТЛП-терді экстракорпоралды түрде алып тастаудың жолы, яғни, HELP терапия (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation) емі қолжетімді. Бұл әдіс кезінде гепарин, рН-дің әр түрлі көрсеткіштері қолданылады да, соның нәтижесінде қан сарысуында ТТЛП-дің селективті тұнуы болады. Ал ол өз кезегінде мембранды сүзгілеу арқылы алып тастылады. Берілген әдебиеттік шолуда жанұялық гиперхолестеринемияның негізгі диагностикалық жолдары мен HELP терапияны қолдануға көрсеткіштер айтылған.

**Маңызды сөздер:** жанұялық гиперхолестеринемия – атеросклероз - ГМГ-КоА редуктаза ингибиторлары - ТТЛП аферезасы

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ УДАЛЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Гайпов А.Э.<sup>1</sup>, Абseitова С.Р.<sup>2</sup>, Малых Д.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отдел экстракорпоральной гемокоррекции, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

<sup>2</sup>Отдел кардиологии, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

<sup>3</sup>Кафедра внутренних болезней, АО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

Семейная гиперхолестеринемия - наследственное генетическое заболевание, при котором происходит повышение уровня холестерина в крови, что приводит к высокому риску раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с тем, что происходит мутация в гене рецептора ЛПНП, при данном заболевании в основном в крови повышается уровень ХС-ЛПНП. На современном этапе актуальным остается вопрос диагностики семейной гиперхолестеринемии и эффективной комбинированной терапии. Применение немедикаментозных методов лечения в сочетании с гиполипидемическими препаратами не всегда приводят к стабильной нормализации липидного профиля. Сегодня в Казахстане доступен метод экстракорпорального удаления ХС-ЛПНП – HELP терапия (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation). При этом используется гепарин и различные значения pH, в результате чего в плазме крови происходит селективное осаждение ЛПНП, которые затем удаляются посредством мембранной фильтрации. В данном обзоре обсуждены основные диагностические подходы семейной гиперхолестеринемии и показания к применению HELP терапии.

**Ключевые слова:** Семейная гиперхолестеринемия – атеросклероз - ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы - аферез ЛПНП

## Актуальность

Нарушения липидного обмена являются одним из важнейших факторов развития и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов [1]. Начальные стадии атерогенеза в раннем возрасте характеризуется бессимптомным течением до определенного периода времени. Клинически выраженные проявления атеросклероза свидетельствуют о далеко зашедшей стадии заболевания с поражением различных сосудистых бассейнов в виде инфаркта миокарда, мозгового инсульта и т.д. [2]. Семейная гиперхолестеринемия (далее - СГХ) является наследственным заболеванием, в результате генетических нарушений происходит повышение уровня холестерина в крови, что приводит к высокому риску раннего развития атеросклероза в сосудах сердца, мозга, почек и в других органах [2-3]. Болезнь называется семейной, так как высокий холестерин крови передается из поколения в поколение и вызывает проявление болезни уже в молодом возрасте [1]. Механизмы наследования и причины раннего атеросклероза в некоторых семьях изучены недостаточно, также как и возможности и перспективы лечения данного заболевания.

В доступной нам литературе отсутствует данные о заболеваемости и распространенности СГХ в Казахстане, хотя в клинической практике часто встречаются пациенты с семейным анамнезом сердечнососудистых заболеваний и высокими липидами крови. Гетерозиготная СГХ весьма распространенное заболевание встречается в европейской популяции с частотой от 1:200 до 1:500 человек, следовательно, в расчете на наше население это 34000 человек (спекулятивный расчет). Гомозиготная СГХ в европейской популяции встречается редко (от 1:160000 до 1:1000000 человек), однако у жителей Азии данное заболевание встречается с более высокой частотой, чем в обычной популяции [4-5]. Распространенность СГХ среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями очень высока. По данным Европейских регистров, доля пациентов с СГХ среди кардиологических пациентов мужского и женского пола составляет 7,5-8,3% и 11,1% соответственно [6-7].

СГХ отличается высокой смертностью, особенно это характерно для гомозиготной формы [8-9]. При последней, уровень холестерина повышается до 16,8–26,9 ммоль/л (650-1000 мг/дл), ксантомы появляются к 4 году жизни и пациенты чаще умирают от сердечно-сосудистых заболеваний уже к 20 годам жизни. При гетерозиготных формах, холестерин повышается до 6,4–14,2 ммоль/л (250-550 мг/дл), ксантомы появляются к 20 годам жизни, при этом развивается распространенный атеросклероз к 30 годам. Липид-снижающие препараты недостаточно эффективны: при гомозиготной форме СГХ уровень липидов низкой плотности снижается на 10%, а при гетерозиготной форме - от 25 до 49% [10]. Поэтому, прогрессирующие случаи СГХ, не отвечающие на медикаментозную терапию, требуют более агрессивного лечения с применением экстракорпоральных методов гемокоррекции [11].

Таким образом, в Казахстане недостаточно изученными остаются пациенты с гиперхолестеринемией, что возможно связано с отсутствием настороженности для данной патологии в детской педиатрической практике, а так же недостаточным знанием критериев постановки диагноза семейной гиперхолестеринемии. Целью данного

исследования явилось краткий обзор диагностики и лечения СГХ из доступных зарубежных рекомендаций и обсуждение альтернативных методов терапии с применением экстракорпорального метода удаления липидов низкой плотности.

## Терминология

В последние годы в клиническую практику внедрен более точный термин - дислипотеинемия (ДЛП), который включает в себя не только расстройства, связанные с высокими или низкими уровнями липопротеинов, но и нарушения их композиционного состава [12]. Клиническое значение этих расстройств связано с непосредственным влиянием на атерогенез и прежде всего на развитие ишемической болезни сердца [13-14]. В то же время такие заболевания, как панкреатит и жировая болезнь печени, также обусловлены ДЛП, в связи с чем, ДЛП делятся на первичные и вторичные. Первичные ДЛП чаще всего являются следствием генетического дефекта в процессах синтеза или деградации липопротеинов. При дальнейшей дифференциации моногенные заболевания с доминантным или рецессивным способами наследования отделяют от многофакторных форм с более сложными механизмами наследования.

Липопротеины делятся на пять основных классов в зависимости от состава липидов, апопротеинов, плотности, размера и электрофоретической подвижности:

- хиломикроны;
  - липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП);
  - липопротеины промежуточной плотности (ЛППП);
  - липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП)
- т.н. «атерогенный холестерин». ЛПНП переносят холестерин из гепатоцитов к другим клеткам организма [15-16]. Превышение нормального значения ХС-ЛПНП может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП)
- переносят холестерин от клеток обратно в печень, и, следовательно, предотвращают развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Липидный состав отдельных фракций липопротеинов очень разный и характеризуется разным атерогенным потенциалом, с возрастом отмечается физиологическое повышение уровней холестерина и триглицеридов в плазме крови. Самый точный способ разделения и оценки количественного состава липопротеинов – ультрацентрифугирование в градиенте плотности. Этот метод - «золотой стандарт», но ввиду его затратности, мало применим в лечебной практике.

Кроме того, выделяют триглицериды – это одна из основных форм сохранения жиров в организме, источник энергии. Триглицериды, в комплексе с холестерином, образуют липиды плазмы [16].

## Диагностика семейной гиперхолестеринемии

Базовая диагностика нарушений липидного профиля заключается в количественном определении уровней общего холестерина и триглицеридов в сыворотке натощак. Патологические результаты требуют подтверждения через несколько недель. Повторное исследование должно быть дополнено определением ХС-ЛПВП и расчетом ХС-ЛПНП

по формуле Фридвальда (в ммоль/л или мг/дл): ХС-ЛПНП = ОХС – (ХС-ЛПВП + ТГ/2,2) [17-18].

Скорость прогрессирования заболевания непредсказуема, кроме того, в основе острых клинических проявлений атеросклероза, таких как острый коронарный синдром, мозговой инсульт и гангрена, лежит дестабилизация

атеромы с последующим тромбообразованием [19].

Первичная дислипотеинемия у родственников первой степени родства, а также преждевременное начало заболеваний, обусловленных атеросклерозом, - абсолютные показания к проведению липидной диагностики. При этом в одной и той же семье можно выявить самые различные

**Таблица 1** Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Липидные показатели	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤47,5	≤4,0
ХС-ЛПНП	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХС-ЛПВП	Муж - >1,0	Муж - >1,0	Муж - >1,0	Муж - >1,0
	Жен - >1,2	Жен - >1,2	Жен - >1,2	Жен - >1,2
ТГ	≤1,7	≤1,7	≤1,7	≤1,7

\* ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, муж – мужчины, жен - женщины.

нарушения липидного обмена с разным атерогенным профилем. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза оптимальные уровни липидных показателей крови зависят от степени индивидуального сердечно-сосудистого риска (Таблица 1) [3].

В отношении диагностики семейной гиперхолестеринемии важен тот факт, что данное заболевание, во-первых, вызвано мутацией гена рецептора ЛПНП, во-вторых, наследуется аутосомно-доминантным путем [20]. Проявления семейной гиперхолестеринемии зависят от вида наследования: гомозиготное, гетерозиготное. Очень редко встречающаяся гомозиготная форма имеет 2 мутантных аллеля в локусе рецептора ЛПНП, однако, у таких лиц уровень холестерина обычно наблюдается в пределах 16,8–26,9 ммоль/л (при норме не более 6,2 ммоль/л в популяции), ксантоматоз проявляется уже к 4–м годам жизни и смерть от ишемической болезни сердца развивается к 20 годам. У лиц с гетерозиготной формой имеется один аллель, который может провоцировать появление СГХ, примерно половина рецепторов ЛПНП остается активной, уровень холестерина составляет примерно 6,4-14,2 ммоль/л, ксантоматоз развивается к 20 годам, атеросклероз – к 30 годам [8-9].

Главным критерий семейной гиперхолестеринемии является уровень холестерина в крови выше 8-12 ммоль/л. Сложность в том, что высокий уровень холестерина сам по себе не вызывает каких-либо симптомов. И к слову, при семейной гиперхолестеринемии холестерин в крови повышен уже с рождения, это подтверждается путем исследования пуповинной крови при рождении ребенка [21]. В остальных случаях диагноз обычно ставится на обнаружении очень высокого уровня холестерина крови среди членов одной семьи и, как правило, не вызывает сомнений, если уровень общего холестерина больше 9

ммоль/л. У таких пациентов появляются дополнительные внешние признаки этого заболевания, причем которые могут заметить сами пациенты или окружающие. К примеру, об отложении холестерина в сухожилиях - ксантомы и в области век - ксантелазмы.

Сухожильные ксантомы, более специфичный признак СГХ, начинают появляться уже в возрасте 20 лет и встречаются у 70% взрослых пациентов, они могут располагаться на разгибательных поверхностях кистей рук и ахилловых сухожилий. Ксантелазмы век и липоидные дуги роговицы менее специфичные признаки данного заболевания. У больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемией образуются багровые сухожильные ксантомы и оранжево-желтые подкожные плоские или бугристые ксантомы на ягодицах, в локтевых ямках, на коленных и руках обычно в межпальцевых промежутках [1-2]. Ишемическая болезнь сердца проявляется рано: в 4-5 декадах жизни у лиц мужского пола и на 10 лет позже у лиц женского пола. Преждевременные случаи развития инфаркта миокарда могут быть связаны с гетерозиготной СГХ. Уровни ХС-ЛПНП у пациентов с гетерозиготной СГХ могут быть в пределах от 5 до 10 ммоль/л и увеличиваются с возрастом, уровень ХС-ЛПВП обычно снижен, уровень триглицеридов может быть слегка повышен. Таким образом, СГХ следует заподозрить при наличии высокой гиперхолестеринемии, обусловленной ХС-ЛПНП, и если при этом имеются сухожильные ксантомы [1-2].

## Диагностические критерии гетерозиготной и гомозиготной формы СГХ

Для выявления фенотипа, характерного для семейной гетерозиготной СГХ предлагается использовать критерии MedRed и ВОЗ (Таблица 2) [22].

Narada-Shiba и соавторы (Япония), предлагают диагностические критерии гетерозиготной формы СГХ в зависимости от возраста пациентов до 15 лет (Таблица 3) у детей и у взрослых (Таблица 4) после 15 лет [23].

**Гомозиготная СГХ** диагностируется на основании

**Таблица 2**

Диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии согласно MedPed и ВОЗ

	Критерий	Оценка
Наследственный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раннее развитие ССЗ и/или уровень Х-ЛПНП выше 95-ой центили у ближайшего родственника;</li> <li>• Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника и/или уровень Х-ЛПНП выше 95-ой центили у детей младше 18 лет</li> </ul>	1
		2
Клинический анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания</li> <li>• Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных /периферических артерий</li> </ul>	2
		1
Физикальное обследование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сухожильные ксантомы</li> <li>• Дуга роговицы у пациента младше 45 лет</li> </ul>	6
		4
Уровень Х-ЛПНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;8,5 ммоль/л (больше ~ 330 мг/дл)</li> <li>• 6,5-8,4 (~ 250-329 мг/дл)</li> <li>• 5 5,0-6,4 ммоль/д (~ 190-249 мг/дл)</li> <li>• 3 4,0-4,9 ммоль/л (~ 155-189 мг/дл)</li> </ul>	8
		5
		3
		1
Определенная СГ		Оценка >8
Предположительная СГ		Оценка 6-8
Возможная СГ		Оценка 3-5
Нет диагноза		Оценка <3

\*ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, Х-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Х-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, СГ- семейная гиперхолестеринемия.

таких клинических признаков, как уровень общего холестерина  $\geq 600$  мг/дл ( $\geq 15,4$  ммоль/л), наличие ксантом на коже, раннего развития ИБС в детстве, и наличие гетерозиготной СГХ в семейном анамнезе родителей.

**Таблица 3**

Диагностические критерии гетерозиготной формы СГХ у детей

Диагностические критерии
1. Гиперхолестеринемия: предварительный уровень ЛПНП $\geq 140$ мг/дл ( $\geq 3,62$ ммоль/л). Когда уровень общего холестерина $\geq 220$ мг/дл ( $\geq 5,69$ ммоль/л), тогда необходимо измерить уровень ЛПНП
2. Семейный анамнез СГХ или ранний ИБС у родственников второй степени родства

Примечание: У детей с гетерозиготной формой СГХ отсутствуют такие симптомы как сухожильные ксантомы, поэтому наличие этих симптомов в их семье очень важно. Так как уровень ЛПНП колеблется с возрастом

детей, требуется его частый контроль. Наличие ИБС у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет считается ранним развитием ИБС.

**Таблица 4**

Диагностические критерии гетерозиготной формы СГХ у взрослых (от 15 лет и старше)

Диагностические критерии
1. Гипер ЛПНП холестеринемия (предварительный уровень ЛПНП $\geq 180$ мг/дл ( $\geq 4,66$ ммоль/л))
2. Сухожильные ксантомы (сухожильные ксантомы на плече, локтях, колени и/или в ахилловых сухожилиях) или узловые ксантомы на коже
3. Семейный анамнез СГХ или ранний ИБС у родственников второй степени родства

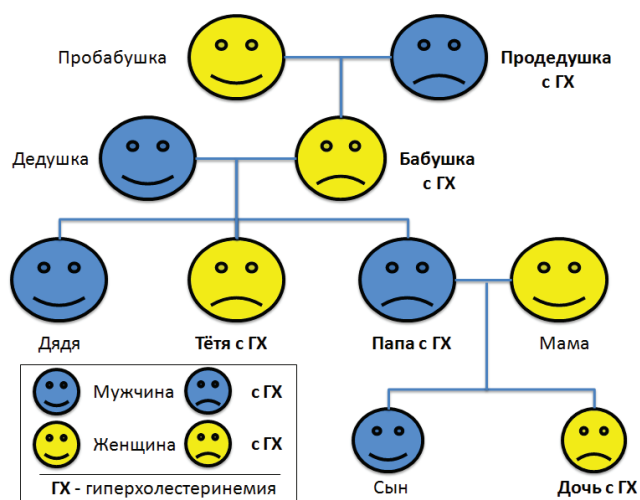
Примечание: Диагноз должен быть выставлен после исключения возможной вторичной гиперлипидемии. Пациенты, соответствующие 2 пункту должны рассматриваться как СГХ. Когда подозревается СГХ, чтобы поставить диагноз, должны быть проведены генетические тесты. Узловые ксантомы на коже не включают в себя окологлазные ксантомы. Пациентов с утолщением ахиллова сухожилия ( $\geq 9$  мм) на рентгенографии

следует рассматривать как имеющие ксантомы. Если уровень ЛПНП  $\geq 250$  мг/дл ( $\geq 6,47$  ммоль/л), то следует решительно предполагать СГХ. Во время лекарственной терапии, начальный уровень должен быть использован в качестве опорного значения. Наличие ИБС у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет считается ранним развитием ИБС. При установке диагноза СГХ семья пациента также должна быть обследована.



Кожные ксантомы в детстве более характерны для этого заболевания. Во многих случаях, эти пациенты первоначально обращаются к дерматологам. Когда трудно отличить гомозиготную форму СГХ от тяжелой гетерозиготной формы, можно поставить окончательный диагноз на основании обнаружения пониженной активности генов, кодирующих синтез рецепторов ЛПНП в фибробластах/лимфоцитах (20% или менее от нормальной активности), мутация генов ApoB или фермента пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) (24-25).

Если при неоднократном измерении выявляется нормальное содержание холестерина в крови, то это свидетельствует о том, что семейной гиперхолестеринемии у данного пациента нет и она не появится в течение всей его жизни, и данный индивидуум передаст своим детям



**Рисунок 2.** Процедура экстракорпорального удаления липидов низкой плотности с применением HELP терапии

нормальный ген ЛПНП-рецепторов. Преимущество генетического метода еще в том, что мы можем выявить детей, у которых еще нет данной патологии, но есть ген, который может вызвать ее, чтобы провести профилактические мероприятия.

Следующий метод - метод семейного скрининга, основанный на выявлении заболеваний с установленным диагнозом семейной гиперхолестеринемии у ближайших родственников. В рисунке 1 продемонстрировано возможные варианты наследования болезни.

Тщательно собранный семейный анамнез может убедительно показать наличие преждевременной ИБС, гиперхолестеринемии и сухожильных ксантом примерно у половины родственников первой степени родства (родители, родные сестры и братья). Тщательное обследование родственников в таких случаях обязательно, так как половина из них потребует агрессивной гиполипидемической терапии. Возможна пренатальная диагностика данного заболевания. При планировании беременности партнеру человека с известным заболеванием также необходимо проверить уровень холестерина для исключения наличия у него наследственной гиперхолестеринемии, чтобы уменьшить риск рождения ребенка с более серьезной гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии [26].

## Лечение семейной гиперхолестеринемии

Лечение семейной гиперхолестеринемии комплексное, направленно на снижение высокого уровня холестерина и риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Для данной категории пациентов строгий отказ от курения, снижение избыточной массы тела, управление сопутствующими заболеваниями, таких как – артериальная гипертензия и сахарный диабет, так как присутствие этих факторов значительно повысит риск развития сердечно-сосудистой патологии при высоком уровне холестерина в крови [3].

Основные принципы немедикаментозного лечения:

- диета, богатая фруктами и овощами, с низким содержанием твердых жиров и общего жира;
- регулярная физическая нагрузка, как минимум 30 минут ежедневно, она не только снижает уровень холестерина, но и предотвращает развитие сахарного диабета, нормализует вес. Эта рекомендация является очень важной в лечении данного заболевания;
- отказ от курения, поскольку никотин и другие вредные вещества сигареты повреждают кровеносные сосуды, способствуя образованию атеросклероза. Отказ от курения на 36% снижает сердечно-сосудистую смертность независимо от пола, возраста и национальности [27].

Лекарственная терапия должна проводиться довольно интенсивно, но с осторожностью у женщин детородного возраста. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза для лечения семейной гиперхолестеринемии рекомендуется использовать препараты группы ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА (статины) в высоких дозах, при необходимости в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина и/или секвестрантами желчных кислот [3].

Лечение должно быть пожизненным с целью снижения уровня ХС-ЛПНП менее 3,0 ммоль/л у лиц с умеренным риском, менее 2,5 ммоль/л у лиц с высоким риском и менее 1,8 ммоль/л у лиц с очень высоким риском (например, ИБС). Рекомендуется титрование аторвастатина или розувастатина до достижения максимальной дозы. При невозможности достичь целевых значений максимального снижения уровня ХС-ЛПНП следует добиваться при помощи комбинированного использования лекарственных средств в переносимых дозах. Следует отметить, что при использовании лекарственных препаратов в максимальных дозах у пациентов с особенно высоким исходным уровнем ХС-ЛПНП нельзя ожидать снижения этого показателя до значений < 1,8 ммоль/л, нужно ориентироваться на максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП, которого удастся достичь без развития нежелательных явлений. Тем не менее, статины являются относительно безопасными препаратами даже при применении максимально рекомендованной дозы, при этом частота побочных эффектов обычно менее 5%. Редко может наблюдаться поражение печени (поэтому необходимо 1 раз в 3-6 месяцев проверять с помощью лабораторных анализов функцию печени) или мышц [3, 23].

## Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности

Альтернативное лечение СГХ - Н.Е.Л.Р терапия (селективный аферез ХС-ЛПНП). Как уже отмечалось выше, соблюдение диеты и применение статинов могут

значительно снизить уровень холестерина у больных с семейной гиперхолестеринемией. Но те пациенты, которые имеют сразу 2 гена, ответственные за развитие данной патологии (т.н. гомозиготы) скорее всего, будут либо менее, либо совсем не восприимчивы к медикаментозной терапии. Поэтому, впервые в 1975 году был применен метод удаления холестерина через плазмы аппаратным путем, так называемым – терапевтическим плазмаферезом. Однако данный метод не только удаляет холестерин, он также удаляет и другие необходимые вещества, содержащиеся в плазме человека. Это и вызвало необходимость разработать более селективные методы удаления холестерина [11].

В настоящий момент в мире существует несколько методов избирательного (селективного) удаление холестерина, особенно ХС-ЛПНП. Из них в Казахстане доступен один метод – экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности. Метод основан по механизму каскадной плазмафильтрации, липопреципитации и плазмосорбции. При этом используется гепарин и различные значения рН, в результате этого в плазме крови происходит селективное осаждение ЛПНП, которые удаляются посредством мембранной фильтрации, а плазма очищается от гепарина и возвращается в кровь пациента. В литературе чаще встречается термин Н.Е.Л.Р терапия (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation) (Рисунок 2) [28].

Цель данной терапии состоит в снижении общего усредненного уровня холестерина на 45-55%, ХС-ЛПНП на 40-60%, ЛП (А) на 40-60%.

На сегодняшний день опубликовано множество критериев лечения. Критерии для назначения и проведения Н.Е.Л.Р терапии, рекомендованные различными международными организациями и основанные на многочисленных исследованиях [11].

Следующие показания для проведения одобрены FDA (Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов):

- функциональные гомозиготы с ХС-ЛПНП > 13



**Рисунок 2.** Процедура экстракорпорального удаления липидов низкой плотности с применением HELP терапии

ммоль/л

- функциональные гетерозиготы без диагностического сердечно-сосудистого заболевания, но ХС-ЛПНП > 7,77 ммоль/л

- функциональные гетерозиготы, но с диагностированными сердечно - сосудистыми заболеваниями, и ХС-ЛПНП > 5,18 ммоль/л.

Показания Международной экспертной группы по СГХ (Испания) включают:

- гомозиготы СГХ и гетерозиготы с симптомами ишемической болезни сердца, у которых ХС-ЛПНП > 4,2 ммоль/л или уменьшается на < 40% несмотря на максимальное медицинское вмешательство.

Критерии Немецкого федерального комитета врачей и фондов медицинского страхования включают:

- гомозиготы ХСГ и тяжелую гиперхолестеринемия, при которой максимальная диета и медикаментозное лечение в течении более чем 1 года не помогли в достаточной степени понизить холестерин.

Критерии HEART-UK включают (Великобритания):

- гомозиготы ХСГ, у которых ХС-ЛПНП уменьшен на < 50% и/или > 9 ммоль/л медикаментозным лечением;

- гетерозиготы ХСГ или генетическая предрасположенность, подтвержденная объективными признаками прогрессирования ИБС и ХС-ЛПНП > 5,0 ммоль/л или уменьшается на < 40% на медикаментозное лечение;

- прогрессирующая ИБС, тяжелая гиперхолестеринемия, и ЛП (а) > 3,3 ммоль/л, у которых ХС-ЛПНП остаются высокими, несмотря на медикаментозное лечение;

Критерии Европейского общества атеросклероза:

- невозможность достичь уровня ЛП (а) менее чем 2,77 ммоль/л. (5,6,8).

Лечение также могут получать пациенты без СГХ, но с очень высоким ХС-ЛПНП, не отвечающие на традиционную терапию или не переносящие ее. Во время беременности, уровень ХС-ЛПНП у людей с СГХ может повышаться до критического уровня, что может поставить под угрозу маточно-плацентарное кровоснабжение. В Японии министерство здравоохранения, утвердило применение селективного афереза ХС-ЛПНП при периферических сосудистых заболеваниях (10 процедур не менее 8 недель) по классификации Фонтена II и выше (перемежающаяся хромота 2 стадии и выше), или когда хирургическое лечение недоступно или традиционная терапия не является эффективными.

Остановимся на противопоказаниях к проведению экстракорпорального удаления ХС-ЛПНП:

- Непереносимость экстракорпорального кровообращения;
- Пациенты (дети) весом менее 20 кг;
- Кровоточивость или невозможность использования гепарина;
- Аллергия на компоненты процедуры;
- Выраженные нарушения гемодинамики, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия, аневризма аорты, декомпенсированные пороки сердца.

Отметим, что все методы лечения должны быть в применены комплексно, гармонично дополняя друг друга с минимальным риском развития побочных эффектов и направленные главным образом на улучшение качества жизни пациентов.

Приводим предварительные результаты нашего

собственного исследования [29] в применении данной методики при лечении гиперхолестеремии у 23 пациентов, из них 13 пациентов с ишемической болезнью сердца (группа ИБС), и 10 пациентов с нефротическим синдромом (группа НС), где до проведения одной процедуры афереза ХС-ЛППН и после нее через 12 часов у каждого пациента проводилось определение уровня общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, уровень триглицеридов (ТГ), получили ниже приведенные данные. После проведения одной процедуры Н.Е.Л.Р терапии значительно снизился уровень общего холестерина: снижение до  $54,1 \pm 16,5\%$  ( $p = 0,008$ ) в ИБС группе и  $36,0 \pm 8,96\%$  ( $p = 0,018$ ) в группе НС. Значение ХС-ЛПНП снизился на  $47,50 \pm 14,09\%$  ( $p = 0,012$ ) в группе ИБС и на  $30,1 \pm 8,96\%$  в НС, при  $p = 0,066$ . Уровень ТГ снизился в среднем на  $64,6 \pm 31,3\%$  ( $p = 0,012$ ) в группе ИБС и  $55,9 \pm 18,9\%$  ( $p = 0,042$ ) у пациентов с НС. Несмотря на селективное удаление ХС-ЛПНП при ЛПНП - аферезе, мы также наблюдали удаление ХС-ЛПВП в группе ИБС на  $56,6 \pm 23,5\%$  ( $p = 0,028$ ) и в группе НС до  $55,0 \pm 9,12\%$  ( $p = 0,066$ ) [29].

Методика экстракорпорального удаление липидов низкой плотности был одобрен и официально разрешен к применению в клиниках Казахстана на заседании экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерстве здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12 декабря 2014 года (протокол №6) [30].

Таким образом, несмотря на довольно тяжелое течение семейной гиперхолестеринемии и прогрессирующее развитие атеросклероза и его осложнений, сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов лечения с альтернативной экстракорпоральной поддержкой может стать реальной возможностью для лечения такой категории пациентов, что позволит контролировать развитие осложнений и значительно улучшить качество жизни наших пациентов. Необходимо дальнейшее изучение проблемы семейной гиперхолестеринемии в Казахстане, с целью ранней диагностики и профилактики отдаленных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

## Литература

1. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review, *Ann Pediatr Cardiol*, 2014, No.7(2), pp.107-117.
2. Narverud I, Retterstol K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review, *Atherosclerosis*, 2014, No.235(2), pp.299-309.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, No.32(14), pp.1769-1818.
4. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening, *Curr Atheroscler Rep*, 2015, No.17(2), p.482.
5. Shi Z, Yuan B, Zhao D, Taylor AW, Lin J, Watts GF. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population, *Int J Cardiol*, 2014, No.174(3), pp.834-836.
6. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Raber L, Stefanini GG, Klingenberg R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes, *Eur Heart J*, 2015, No. 4.
7. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K, 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, No.241(1), pp.169-175.
8. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study, *BMJ*, 2001, 28, No.322(7293), pp.1019-1023.
9. Seguro F, Bongard V, Berard E, Taraszkiwicz D, Ruidavets JB, Ferrieres J. Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population, *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, No.11.
10. Dann EJ, Shamir R, Mashlach T, Shaoul R, Badian A, Stravets T, et al. Early-onset plasmapheresis and LDL-apheresis provide better disease control for pediatric homozygous familial hypercholesterolemia than HMG-CoA reductase inhibitors and ameliorate atherosclerosis, *Transfus Apher Sci*, 2013, No.49(2), pp.268-277.
11. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue, *J Clin Apher*, 2013, No.28(3), pp.145-284.
12. Choluj B, Votruba T, Kormuth E. Hyperlipidemia, dyslipoproteinemia and apolipoproteinopathia--classification and risk of atherosclerosis. Part I: Principles of classification and methods of dyslipoproteinemia determination, *Acta Univ Carol Med (Praha)*, 1991, No.37(3-4), pp.91-105.
13. Kwiterovich PO, Jr. Dyslipoproteinemia and other risk factors for atherosclerosis in children and adolescents, *Atherosclerosis*, 1994, No.108 (Suppl), pp.55-71.
14. Bajkov A, Kanskaja N, Pozdnjakova I. Dislipoproteinemija i disproteinemija pri boleznjah serdca (Dislipoproteinemia and Dysproteinemia for heart disease), *International Journal*, 2010, No.12(2), p.145.
15. Stone MC, Thorp JM, Mills GL, Dick TB. Diagnosis and classification of abnormal lipoprotein patterns, *Clin Chim Acta*, 1971, No.31(2), pp.333-354.
16. Vogt HB. Hyperlipoproteinemias: Part I. Lipoprotein classification and abnormalities, *S D J Med*, 1991, No.44(2), pp.43-46.
17. Niedbala RS, Schray KJ, Foery R, Clement G. Estimation of low-density lipoprotein by the Friedewald formula and by electrophoresis compared, *Clin Chem*, 1985, No.31(10), pp.1762-1763.
18. Kapoor R, Chakraborty M, Singh N. A Leap above Friedewald Formula for Calculation of Low-Density Lipoprotein-Cholesterol, *J Lab Physicians*, 2015, No.7(1), pp.11-16.
19. Youngblom E, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. 1993.
20. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia, *Nat Clin Pract Cardiovasc*



---

---

*Med*, 2007, No.4(4), pp.214-225.

21. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with a molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, No.17(11), pp.3332-3337.
22. Organization WH. Familial Hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998: World Health Organization, Human Genetics Program; 1999.
23. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia, *J Atheroscler Thromb*, 2012, No.19(12), pp.1043-1060.
24. Sjouke B, Hovingh KG, Kastelein JJ, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives, *Curr Opin Lipidol*, 2015, No. 16.
25. Allard D, Amsellem S, Abifadel M, Trillard M, Devillers M, Luc G, et al. Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia, *Hum Mutat*, 2005, No.26(5), p.497.
26. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management, *Cardiol Ther*, 2015, No.4(1), pp.25-38.
27. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review, *JAMA*, 2003, No.2;290(1), pp.86-97.
28. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system, *Klin Wochenschr*; 1987, 16, No.65(4), pp.161-168.
29. Gaipov A, Nogaibayeva A, Zharmukhanbet L, Orazbayev G, Malykh D, Popova N, et al., editors. Short-term Effect Of LDL-Apheresis On Lipid Profile Of Patients With Nephrotic Syndrome And Coronary Artery Disease: A Comparative Data. World Congress of Nephrology 2015, 13-17 March, Cape Town, South Africa; 2015.
30. Tuganbekova SK, Gajpov AJe. Jekstrakorporal'noe udalenie lipidov nizkoj plotnosti (Extracorporeal removal of low density lipid). Klinicheskij protokol operativnogo i diagnosticheskogo vmeshatel'stva, protokol №6. Astana: «Respublikanskij centr razvitija zdavoohranenija» Ministerstva zdavoohranenija i social'nogo razvitija Respubliki Kazahstan ot 12 dekabnja, 2014. p. 10.