

Клинический разбор
14 декабря 2020 года

Ежов М.В.
ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ

Липидная теория атеросклероза
Н.Н. Аничкова (1885-1964)

«Без холестерина нет атеросклероза»

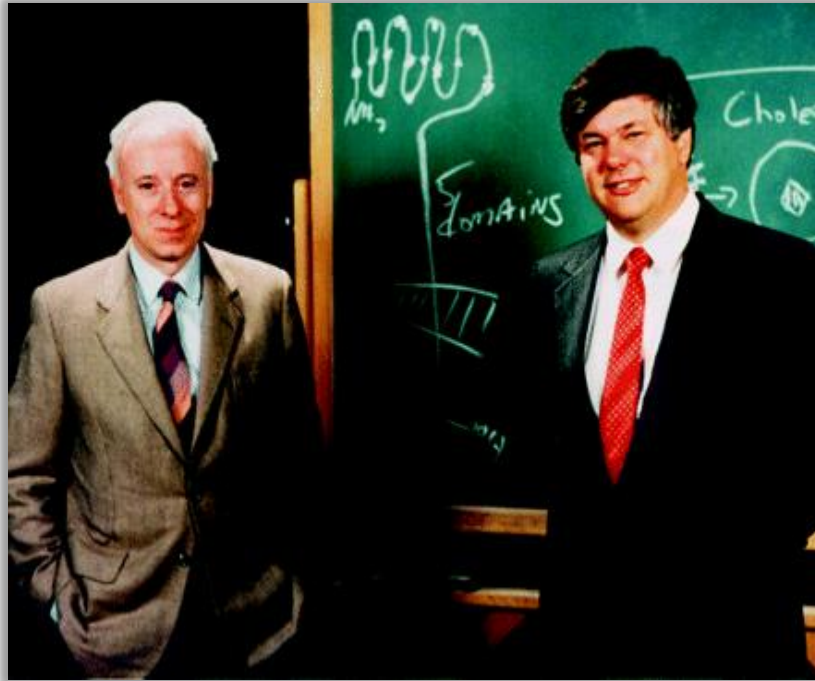
Н.Н. Аничков

медицине XX века.



*Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei
experimenteller Cholesterinsteatose, 1913*

Нобелевская премия по физиологии и медицине 1985 г.



Joseph L. Goldstein, Michael S. Brown

Proc. Nat. Acad. Sci. USA
Vol. 70, No. 10, pp. 2804-2808, October 1973

Familial Hypercholesterolemia: Identification of a Defect in the Regulation of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity Associated with Overproduction of Cholesterol

(cholesterol synthesis/hyperlipidemia/low-density lipoproteins/enzyme regulation/coronary heart disease)

JOSEPH L. GOLDSTEIN AND MICHAEL S. BROWN

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



The LDL Receptor
Joseph L. Goldstein and Michael S. Brown

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.
2009; 29: 431-438

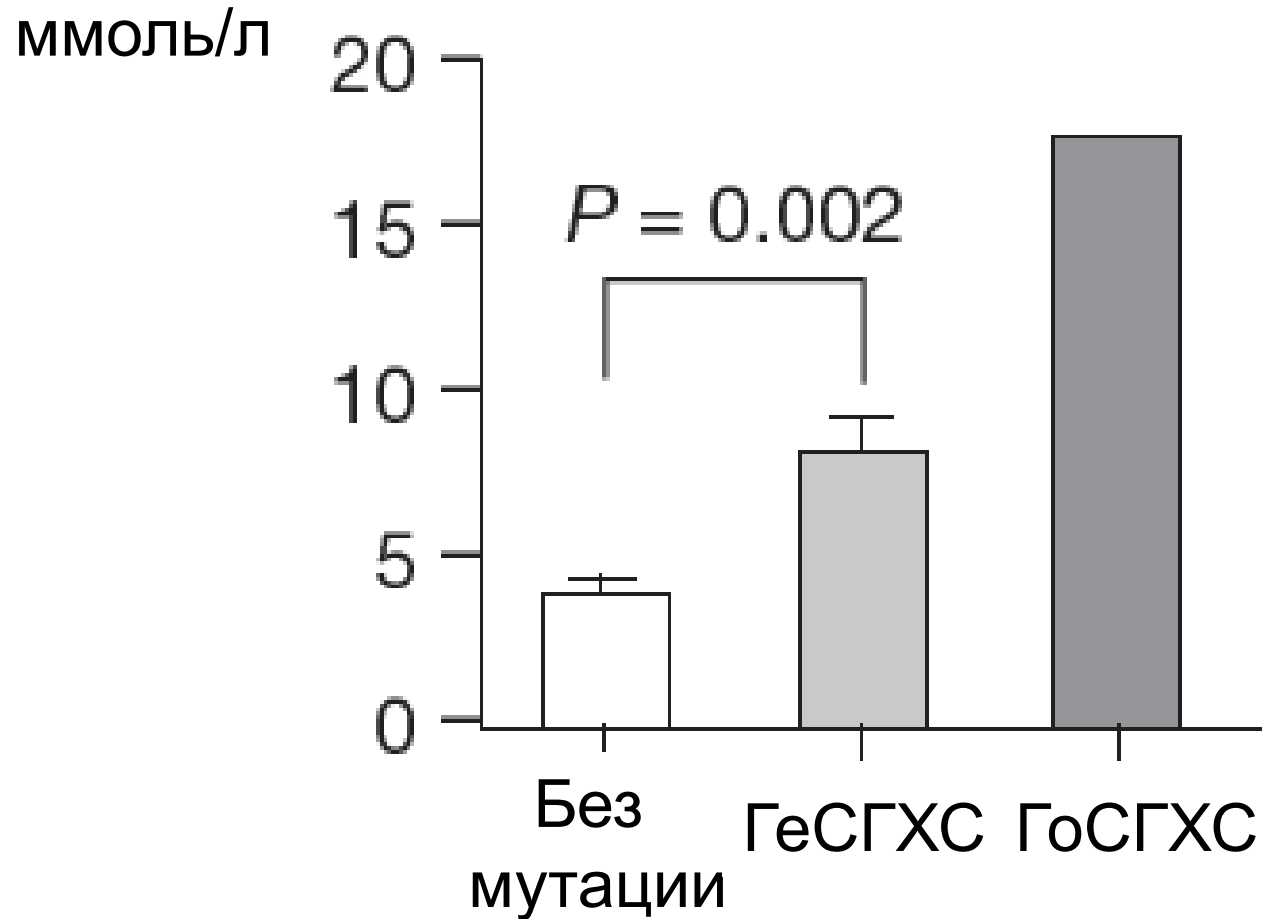
Семейная гиперхолестеринемия

- Аутосомно-доминантное наследственное заболевание с крайне высоким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности в крови
- Моногенное заболевание (болезнь одного гена)
- Основная причина – мутация в гене:
 - рецептора ЛНП (*LDLR, 19p13.2*)
 - апобелка В (*APOB, 2p24-p23*)
 - пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (*PCSK9, 1p32.3*)
 - белка адаптора 1 рецептора ЛНП (*LDLRAP1, ARH*)

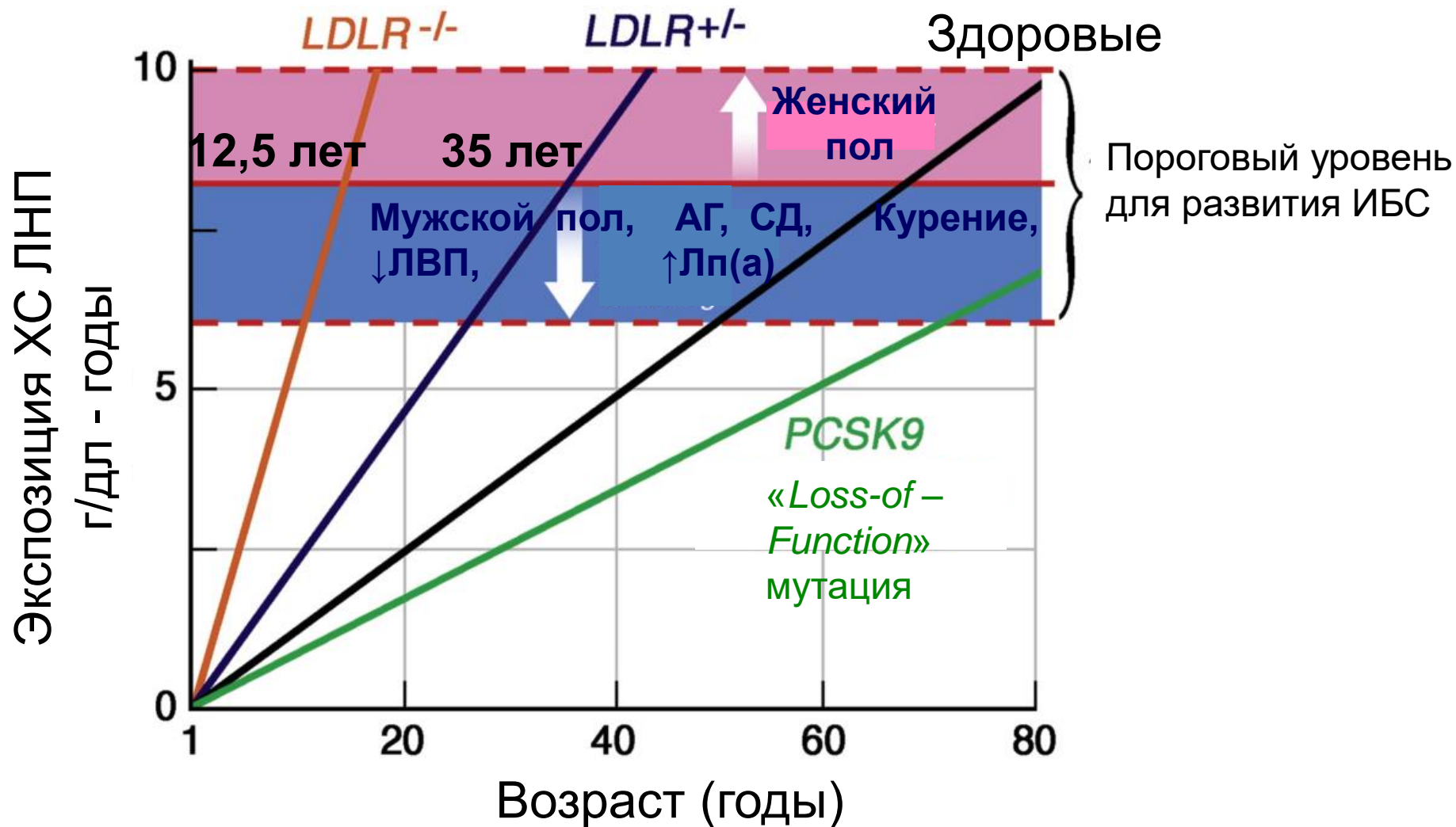
<http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/>

<http://ghr.nlm.nih.gov/gene>

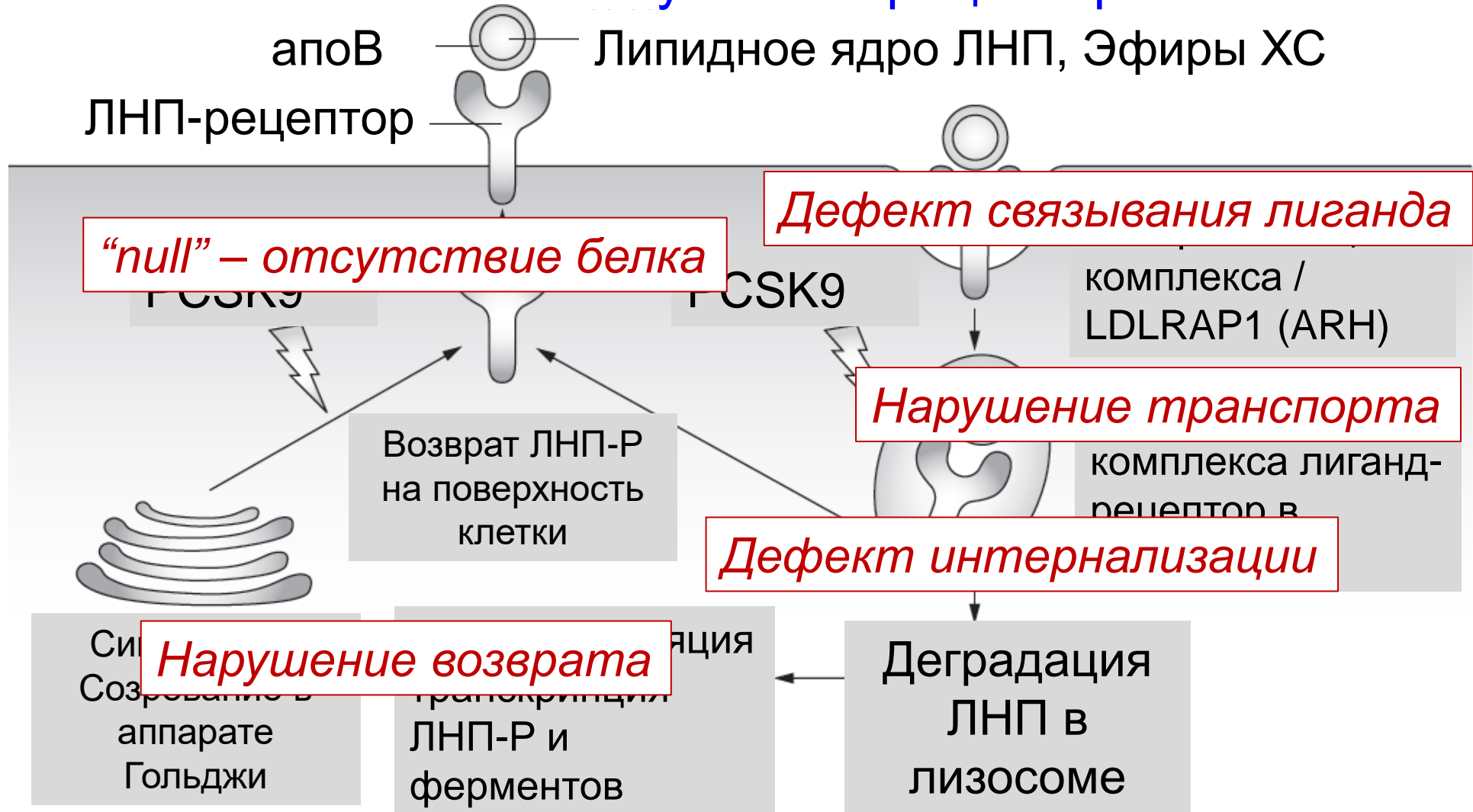
Средний уровень холестерина при и без СГХС



Риск ИБС для больных ГоСГХС, ГеСГХС, здоровых

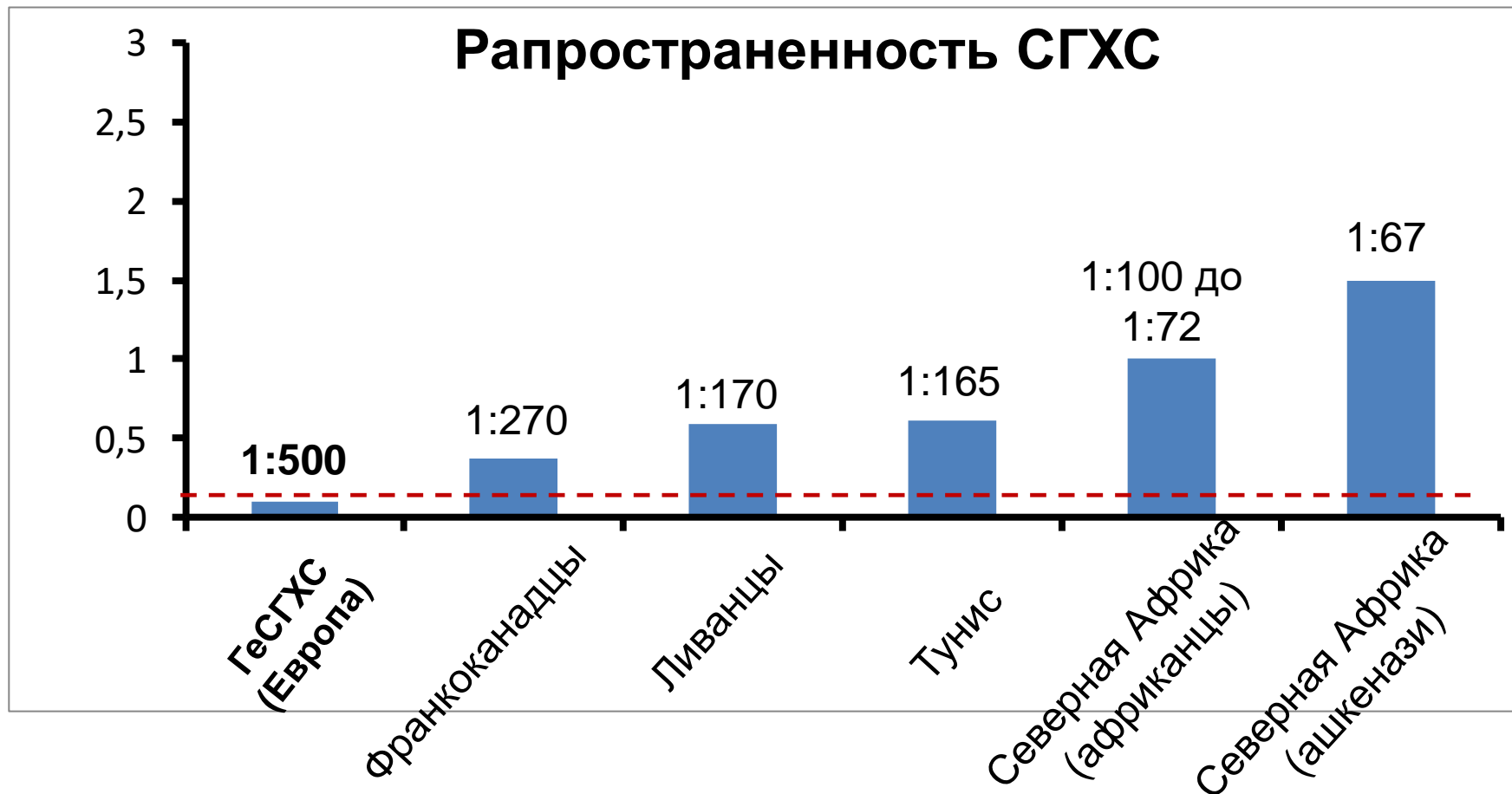


Внутриклеточный гомеостаз холестерина: жизненный путь ЛНП-рецептора



В отдельных популяциях распространенность
СГХС в 8 раз выше, чем в общей популяции

Процент об общей популяции



Гомозиготная/гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Гомозиготная форма:

1 на 160 000–300 000 человек

Гетерозиготная форма:

1 на 200-250 человек

Гомозиготная/гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Гомозиготная форма:

- ОХС > 13 ммоль/л
- у большинства – ИБС и аортальный стеноз до 20 лет
- ксантоматоз

Гетерозиготная форма:

- ОХС \geq 8 ммоль/л
- преждевременное развитие ИБС
- сухожильные ксантомы (~20%)

ОХС=общий холестерин
ИБС=ишемическая болезнь сердца
ВСС=внезапная сердечная смерть

Модифицированные Голландские Критерии Диагностики ГеСГХС (*Dutch Lipid Clinic Network criteria*)

Критерии	Баллы
Семейный анамнез: родственник первой линии с ГХС или ранней ИБС	1
Anamnesis morbi: преждевременная ИБС	2
Anamnesis morbi: преждевременный инсульт или периферический атеросклероз	1
Осмотр: Наличие сухожильных ксантом	6
Осмотр: Наличие роговичной дуги <45 лет	4
ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	8
ХС ЛНП 6,5-8,4 ммоль/л	5
ХС ЛНП 5-6,4 ммоль/л	3
ХС ЛНП 4-4,9 ммоль/л	1

Обновление категорий риска

Очень высокий	Документированное АССЗ, клинически или по результатам обследования Документированное АССЗ включает перенесённый ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий АССЗ по данным обследований – значимая АСБ по данным КАГ/КТА (стеноз >50%) или при дуплексном сканировании СД + поражение органов-мишеней, ≥3 ФР, а также раннее начало СД 1 т с длительностью его > 20 лет Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1.73 м ² SCORE ≥ 10% СГХС+АССЗ+ФР
Высокий	Значимо выраженный ФР – ХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП > 4.9 ммоль/л и/или АД СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, с СД > 10 лет или с ФР Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1.73 м ² SCORE ≥ 5% и < 10%
Умеренный	Молодые пациенты (СД 1 т моложе 35, СД 2 т моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без ФР SCORE ≥ 1% и < 5%
Низкий	SCORE < 1%

ДНК
(золотой стандарт)



VS.

Клинические критерии



Одобрение МЗ РФ клинических рекомендаций по СГХС (декабрь 2018 года)



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Семейная гиперхолестеринемия

МКБ 10: **E78.0/E78.2**

Возрастная категория: **дети и взрослые**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: URL:

- Национальное общество по изучению атеросклероза

Молекулярно-генетические исследования с целью подтверждения диагноза СГХС

Рекомендации	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Рекомендуется с целью подтверждения диагноза гоСГХС проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на выявление патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах <i>LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1</i> ¹	I	C
Комментарии: Постановка диагноза геСГХС возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза СГХС и последующее проведение каскадного скрининга, уточняет риск развития ССЗ, а также может быть полезным при планировании семьи. Кроме того, выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии. Согласно рандомизированному исследованию, генетическое подтверждение диагноза СГХС усиливает веру в эффективность медикаментозного снижения уровня холестерина ⁴		

Каскадный скрининг

Рекомендации	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Рекомендуется с целью исключения/подтверждения заболевания СГХС обследовать родственников первой, второй, и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленным диагнозом СГХС (каскадный скрининг) ^{1,2}	I	C

ЛЕЧЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия

Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГеСГХС)

Рекомендации	Класс	Уровень
Первичная профилактика лиц с СГХС очень высокого риска – снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$, ЦУ ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л	IIa	C
Лечение ингибиторами PCSK9 рекомендуется у пациентов очень высокого риска с СГХС, если ЦУ ХС ЛНП не достигнуты на максимально переносимых дозах статина в комбинации с эзетимибом	I	C
У детей целесообразно исключать СГХС в возрасте 5 лет, или ранее, если подозревается гомозиготная СГХС	I	C
Детей с СГХС необходимо обучать соблюдать диету, принимать статины в возрасте старше 8-10 лет. ЦУ ХС ЛНП при этом $< 3,5$ ммоль/л	IIa	C



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 24 (5) 2019

Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС)

Ежов М. В.¹, Близнюк С. А.¹, Тмоян Н. А.¹, Рожкова Т. А.¹, Дупляков Д. В.², Сальченко В. А.², Качковский М. А.³, Шапошник И. И.⁴, Генкель В. В.⁴, Гуревич В. С.⁵, Уразгильдеева С. А.⁵, Трегубов А. В.⁵, Музалевская М. В.⁵, Бажан С. С.⁶, Тимощенко О. В.⁶, Урванцева И. А.⁷, Кожокарь К. Г.⁷, Соколов А. А.⁸, Тишко В. В.⁸, Боева О. И.⁹, Болотова Е. В.¹⁰, Намитоков А. М.¹⁰, Кушнарёва Ю. Б.¹¹, Кузнецова Т. Ю.¹², Корнева В. А.¹², Богданов Д. Ю.¹³, Чичина Е. Е.¹⁴, Соловьев В. М.¹⁵, Ершова А. И.¹⁶, Мешков А. Н.¹⁶, Макогоненко В. И.¹⁶, Галявич А. С.¹⁷, Садыкова Д. И.¹⁷, Помогайбо Б. В.¹⁸, Барбараш О. Л.¹⁹, Кашталап В. В.¹⁹, Шутемова Е. А.²⁰, Исаева И. Г.²⁰, Хохлов Р. А.²¹, Олейников В. Э.²², Авдеева И. В.²², Малахов В. В.¹, Чубыкина У. В.¹, Константинов В. О.²³, Алиева А. С.²⁴, Овсянникова В. В.²⁵, Фурменко Г. И.²⁵, Черных Т. М.²⁵, Абашина О. Е.²⁶, Джанибекова А. Р.²⁷, Сластникова Е. С.²⁸, Галимова Л. Ф.²⁸, Дуплякова П. Д.²⁹, Воевода М. И.⁶

Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС

ЧУБЫКИНА У.В.¹, ЕЖОВ М.В.¹, ЕРШОВА А.И.², МЕШКОВ А.Н.², РОЖКОВА Т.А.¹, БЛИЗНЮК С.А.², ТМОЯН Н.А.¹, КАЧКОВСКИЙ М.А.³, ГЕНКЕЛЬ В.В.⁴, ГУРЕВИЧ В.С.⁵, УРАЗГИЛЬДЕЕВА С.А.⁵, ТРЕГУБОВ А.В.⁵, КОНОВАЛОВА Т.В.⁵, ВОЕВОДА М.И.⁶, БАЖАН С.С.⁶, ТИМОШЕНКО О.В.⁶, ВОРОБЬЕВ А.С.⁷, АСТРАХАНЦЕВА И.Д.⁷, СОКОЛОВ А.А.⁸, ТИШКО В.В.⁸, БОЕВА О.И.⁹, БОЛОТОВА Е.В.¹⁰, НАМИТКОВ А.М.¹⁰, КОСМАЧЕВА Е.Д.¹⁰, КУШНАРЕВА Ю.Б.¹¹, КОРНЕВА В.А.¹², КУЗНЕЦОВА Т.Ю.¹², БОГДАНОВ Д.Ю.¹³, ЧИЧИНА Е.Е.¹⁴, СОЛОВЬЕВ В.М.¹⁵, ДУПЛЯКОВ Д.В.¹⁶, САЛЬЧЕНКО В.А.¹⁶, МАКОГОНЕНКО В.И.², ГАЛЯВИЧ А.С.¹⁷, САДЫКОВА Д.И.¹⁷, ПОМОГАЙБО Б.В.¹⁸, КАШТАЛАП В.В.¹⁹, БАРБАРАШ О.Л.¹⁹, ШУТЕМОВА Е.А.²⁰, ИСАЕВА И.Г.²⁰, ХОХЛОВ Р.А.²¹, АВДЕЕВА И.В.²², ОЛЕЙНИКОВ В.Э.²², КОНСТАНТИНОВ В.О.²³, АЛИЕВА А.С.²⁴, ОВСЯННИКОВА В.В.²⁵, ФУРМЕНКО Г.И.²⁵, ЧЕРНЫХ Т.М.²⁵, АБАШИНА О.Е.²⁶, ДЖАНИБЕКОВА А.Р.²⁷, ГАЛИМОВА Л.Ф.²⁸, СЛАСТНИКОВА Е.С.²⁸, ДУПЛЯКОВА П.Д.²⁹, ЕГОРОВА А.В.³⁰, СЕРЕБРЕНИЦКАЯ М.П.³¹, ШАПОШНИК И.И.⁴



ДИВОСТОК

Участие в Международных инициативах по СГХС

EAS FH Studies Collaboration (FHSC) – сотрудничество СГХС (A. Catapano, K. Ray)

ScreenPro FH - регистр СГХС в Центральной, Восточной и Южной Европе (R. Ceska)

HICC (Homozygous International Clinical Collaborators) – всемирный регистр ГоСГХС (K. Hovingh, F. Raal)

Statin intolerance. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Banach...Ezhov, et al. Expert Opin Drug Saf. 2015;24:1-21. Arch Med Sci. 2015;11(1):1-23.

Алгоритм лечения больных СГХС

*Инициация
высокодозового
режима статинов*

СТАТИНЫ

*Дополнительно
эзетимиб при
недостижении
целевого уровня*

Ингибиторы
адсорбции ХС

Фибраты

**Никотиновая
кислота**

**Секвестранты
желчных
кислот**

Аферез

Мипомерсен

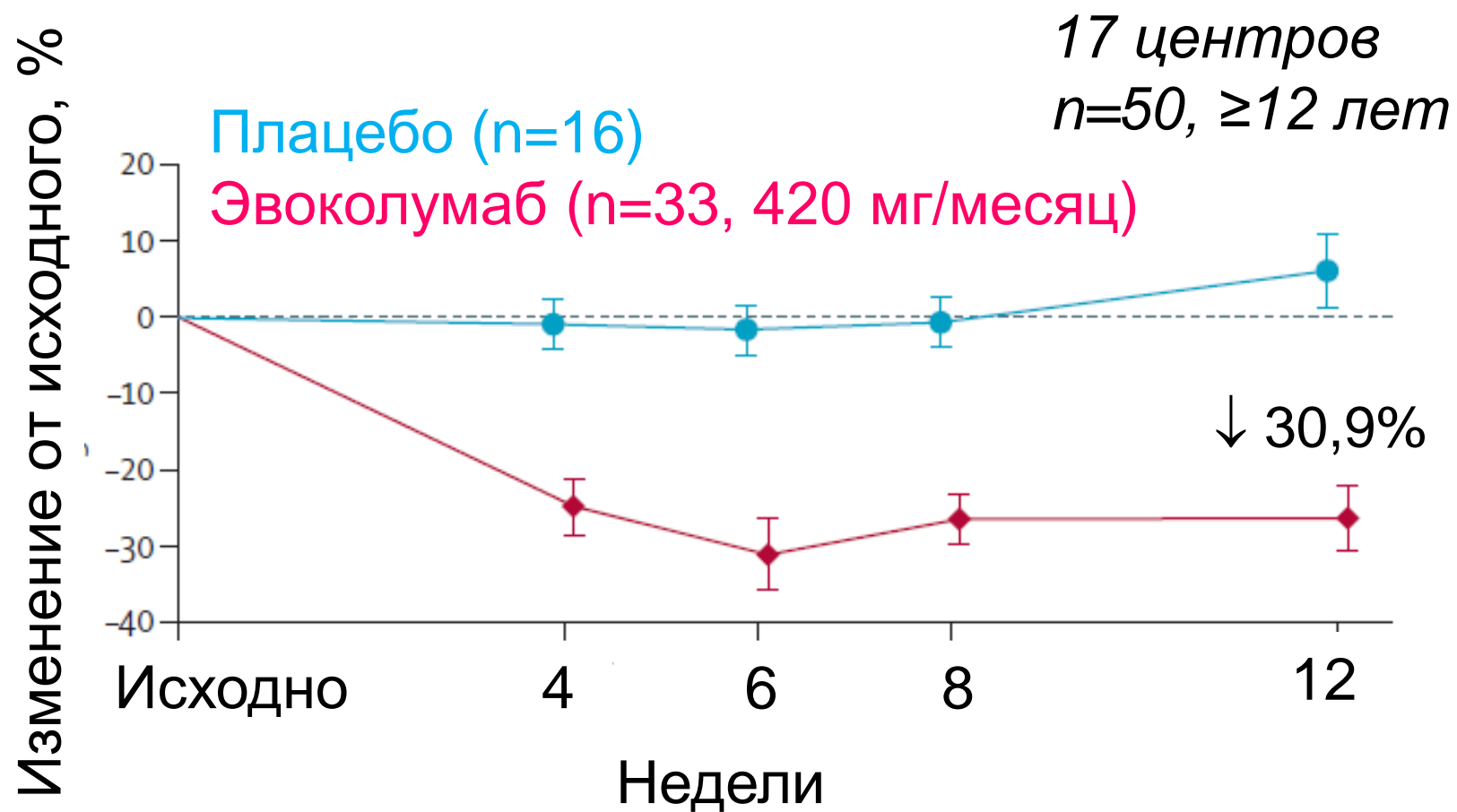
Ломитапид

Ингибиторы PCSK9

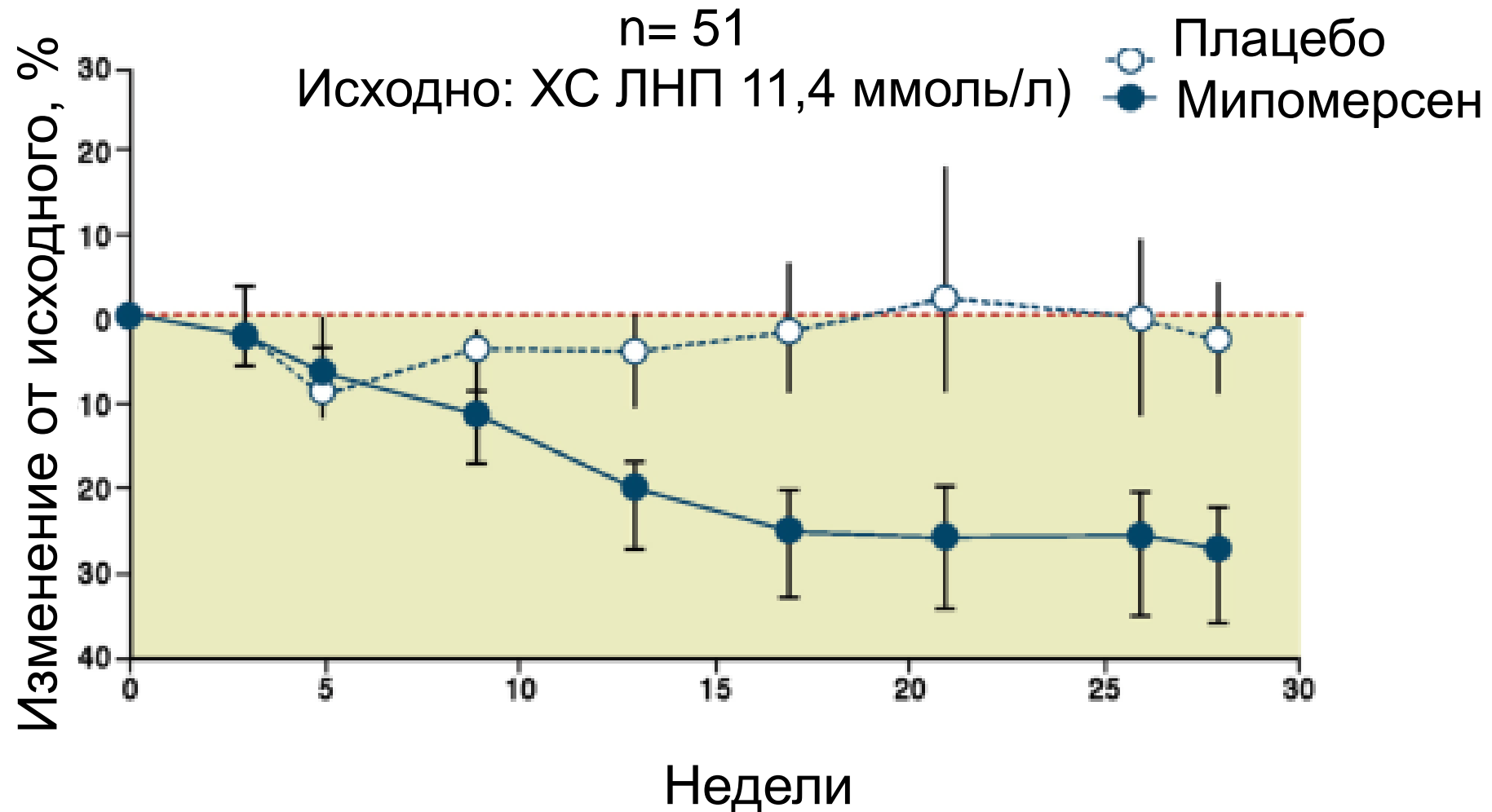
*Адаптировано из Goldberg AC, et al.
J Clin Lipidol 2011;5:S1–8.*

Эвоколумаб (ингибитор PCSK9) у больных ГоСГХС

Исследование TESLA-B

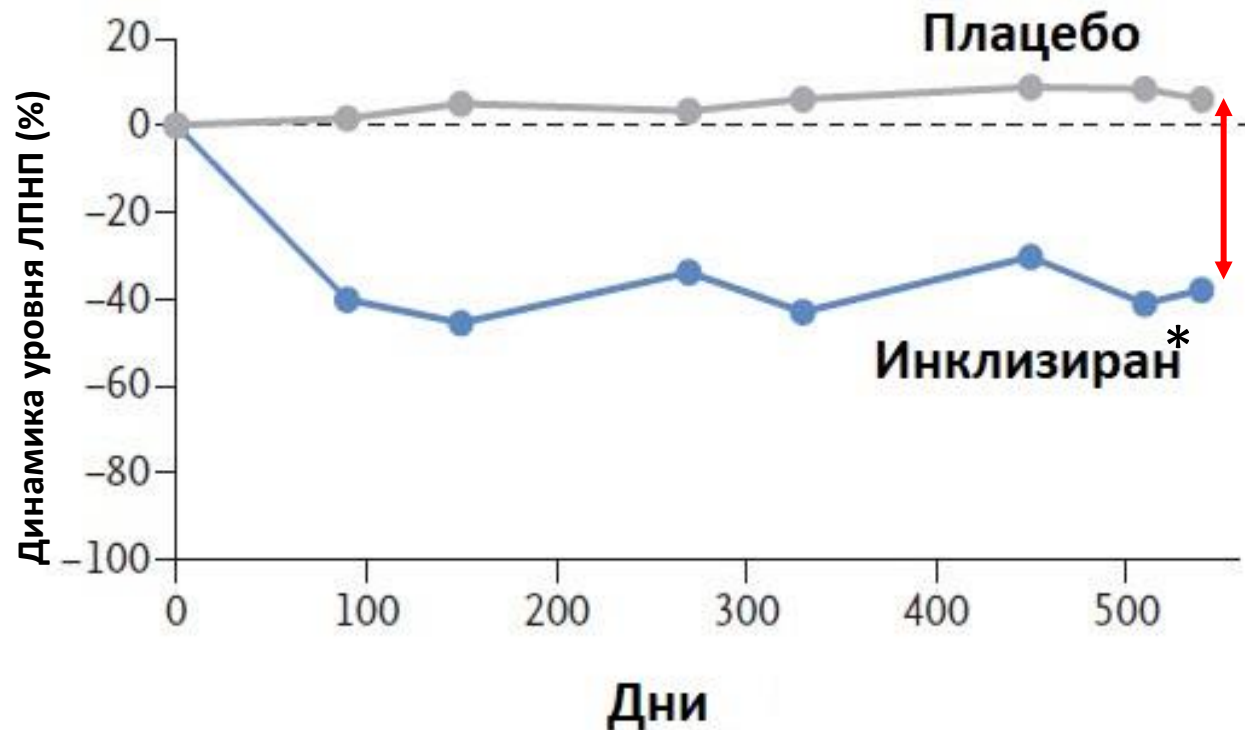


Мипомерсен*: ↓ ХС ЛНП на 25% у ГоСГХС



Tsimikas S, J Am Coll Cardiol 2012;59:E1494. *не зарегистрирован на территории России

Динамика ХС ЛНП на фоне терапии инклизираном* при геСГХС (ORION-9)



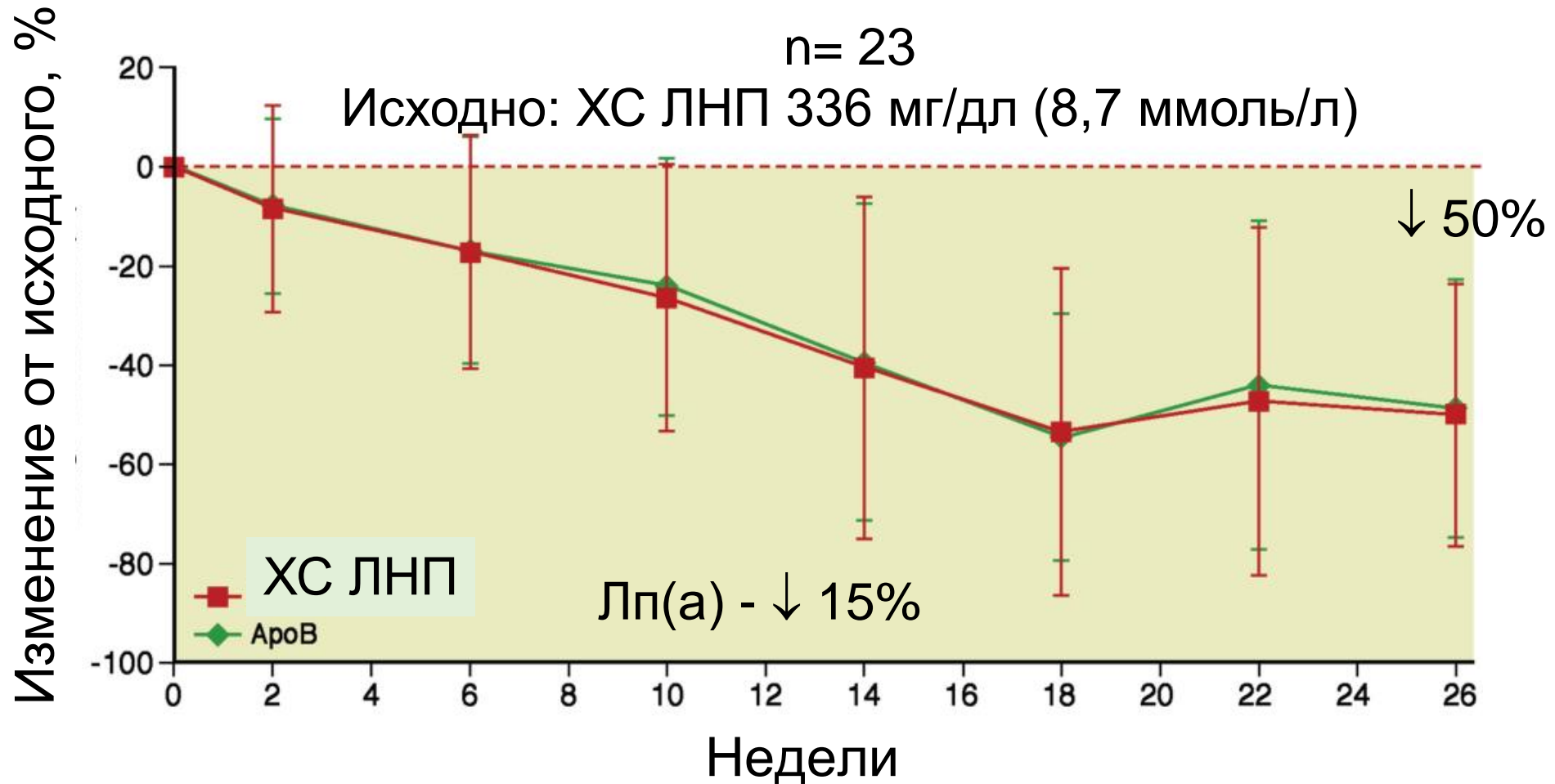
Δ 47,9%
(95%ДИ 53,5-42,3; $p < 0,001$)

Количество пациентов

Плацебо	240	237	238	235	233	233	229	232
Инклизиран	242	240	239	240	237	237	231	232

*не зарегистрирован на территории России

Ломитапид 40 мг: ↓ ХС ЛНП на 50% у ГоСГХС



Эффекты новых классов препаратов на показатели липидного профиля

Препарат	Доза	Применение	ЛНП, Δ%	Лп(а), Δ%	ЛВП, Δ%	ТГ, Δ%
МАТ к PCSK9	1-2 раза в месяц	п/к	-72 -29	-40 -10	+4 +9	-20 -5
Мипомерсен	200 мг ежедневно	п/к	-60 -21	-36 -10	-9 +25	-50 -10
Ломитапид	10-60 мг	Внутрь	-62 -39	-30 +1	-20 -4	-61 -29

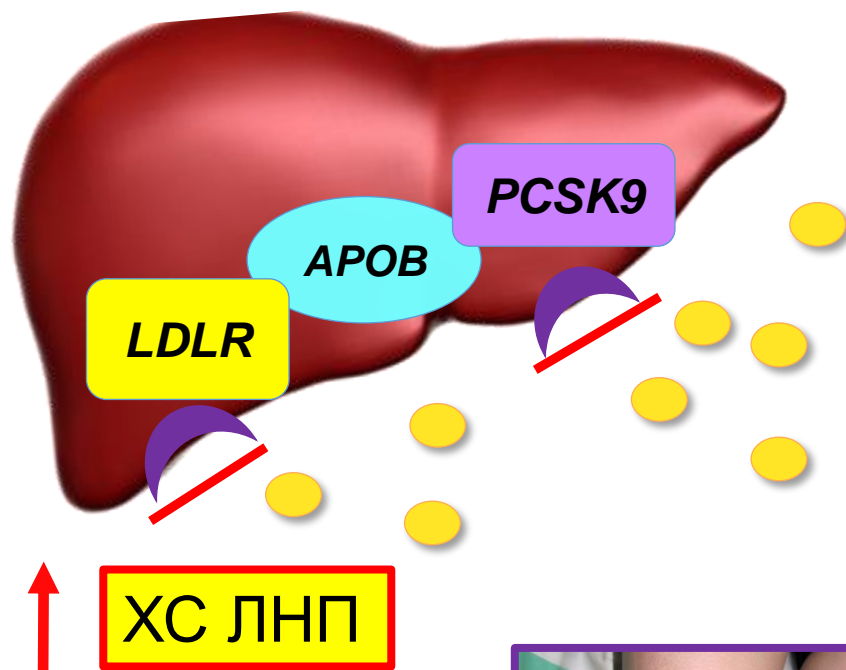
Аферез липопротеидов



Включен в список жизненноважных методов лечения больных СГХС в США, Японии, Германии, Англии, Франции ...

Рекомендации	Класс	Уровень
СГХС, гомозиготы	I	C
СГХС, гетерозиготы , тяжелое течение	I	C
Рефрактерная ГХС и/или Лп(а) >60 мг/дл у больных ИБС	Ila	C

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ (СГХС)



Риск развития ИБС у больных СГХС в 20 раз выше, чем у здоровых людей

Липидный профиль

ОХС - 17,95 ммоль/л

ТГ - 1,28 ммоль/л

ХС ЛНП - 16,58 ммоль/л

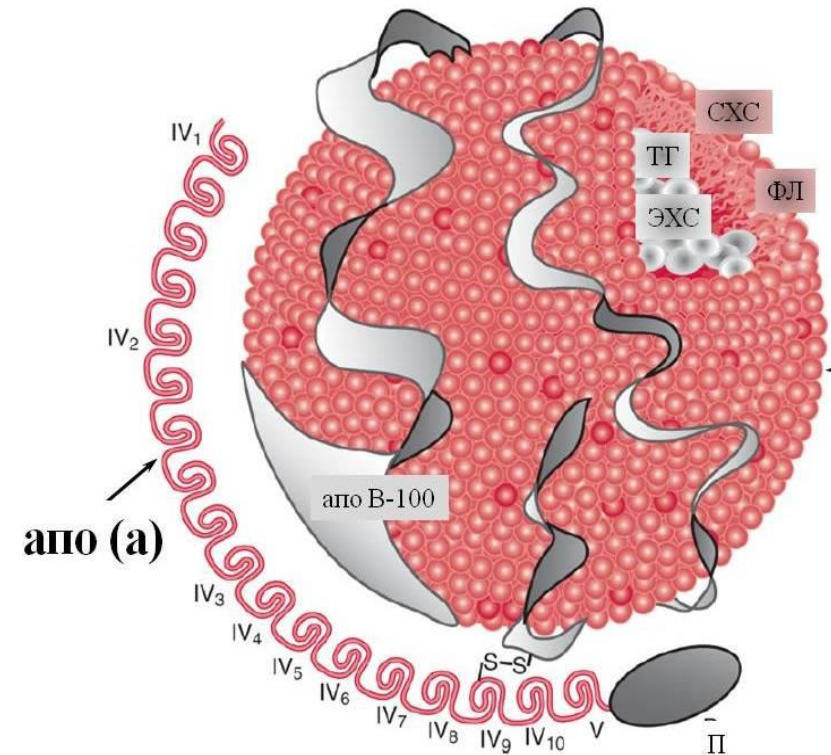
ХС ЛВП - 0,79 ммоль/л

Лп(а) – 190 мг/дл

Структурно-функциональная характеристика Лп(а)

Строение:

- Частица Лп(а) на 30-45% состоит из ХС ЛНП
- Белок апоВ100 ковалентно соединен дисульфидной связью с белком апо(а)
- Апо(а) имеет высокую степень гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена

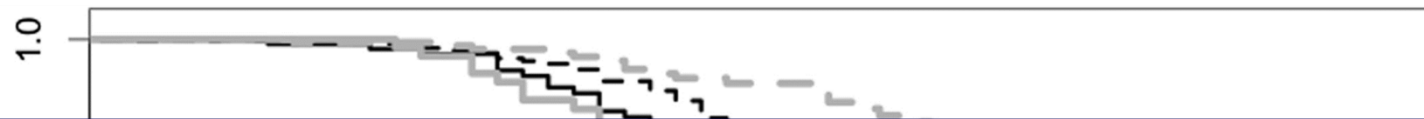


Липид-снижающая терапия больной С.

Терапия	РЗВ 20 мг	АТВ 80 мг	АТВ 80 мг + ЭЗ 10 мг	АТВ 80 мг+ ЭЗ 10 мг+ эволокумаб 420 мг
Дата	20.11.14	15.12.14	21.01.15	25.01.16
ОХС	17.95	13.56	12.64	12.35
ХС ЛНП	16.58	12.41	11.57	10.76
ХС ЛВП	0.70	0.79	0.66	1.39
ТГ	1.28	0.99	0.91	0.44
Лп(а), мг/дл	190	155	158	140

Близнюк С.А. и соавт. Кардиологический вестник, 2016;1:74-79.

Кривые выживаемости Каплана-Майера у больных СГХС в зависимости от уровня Лп(а) и типа мутации



ВЫВОДЫ:

- 1. Лп(а) является независимым предиктором ишемических событий у мужчин и женщин с СГХС*
- 2. Наихудший прогноз определяется у носителей «нулевой» мутации и уровня Лп(а) >50 мг/дл*

20

30

40

50

60

70

Возраст (лет)

Заключение

1. ГоСГХС относится к редким заболеваниям, но такие пациенты встречаются! И у врачей должны быть настороженность по отношению к ним (педиатры, дерматологи, хирурги, косметологи)
2. Особенность течения – атеросклероз и ксантоматоз с детского возраста
3. Маршрутизация пациентов в липидные центры, в т.ч. детские!
4. Лечение и обследование которых должно осуществляться при социальной и государственной поддержке!
5. К терапии статином, эзетимибом, эволокумабом следует присоединять аферез липопротеидов и ломитапид