

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**



**Клинический разбор 29.11.2023**

# **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И СИТОСТЕРОЛЕМИИ**

**Ежов Марат Владиславович**

д.м.н., гл.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦ Кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России

# Гетерозиготная СГХС

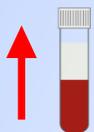
# Гомозиготная СГХС

Диагностировано  
<10%

**1:313**  
**~30 МИЛЛИОНОВ**

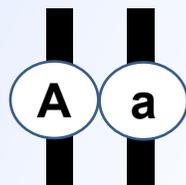
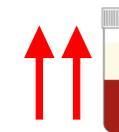
**1:300000**  
**~ 30 ТЫСЯЧ**

Диагностировано  
<5%

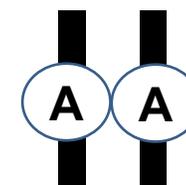


ХС ЛНП >5 ммоль/л у взрослых,  
>4 ммоль/л у детей

ХС ЛНП >10 ммоль/л



*LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1*



Ксантомы, липоидная дуга роговицы



**Манифестация ССЗ  
в 30-60 лет**

ИБС, инфаркт миокарда,  
аортальный стеноз,  
периферический атеросклероз

**Манифестация ССЗ  
в детстве**

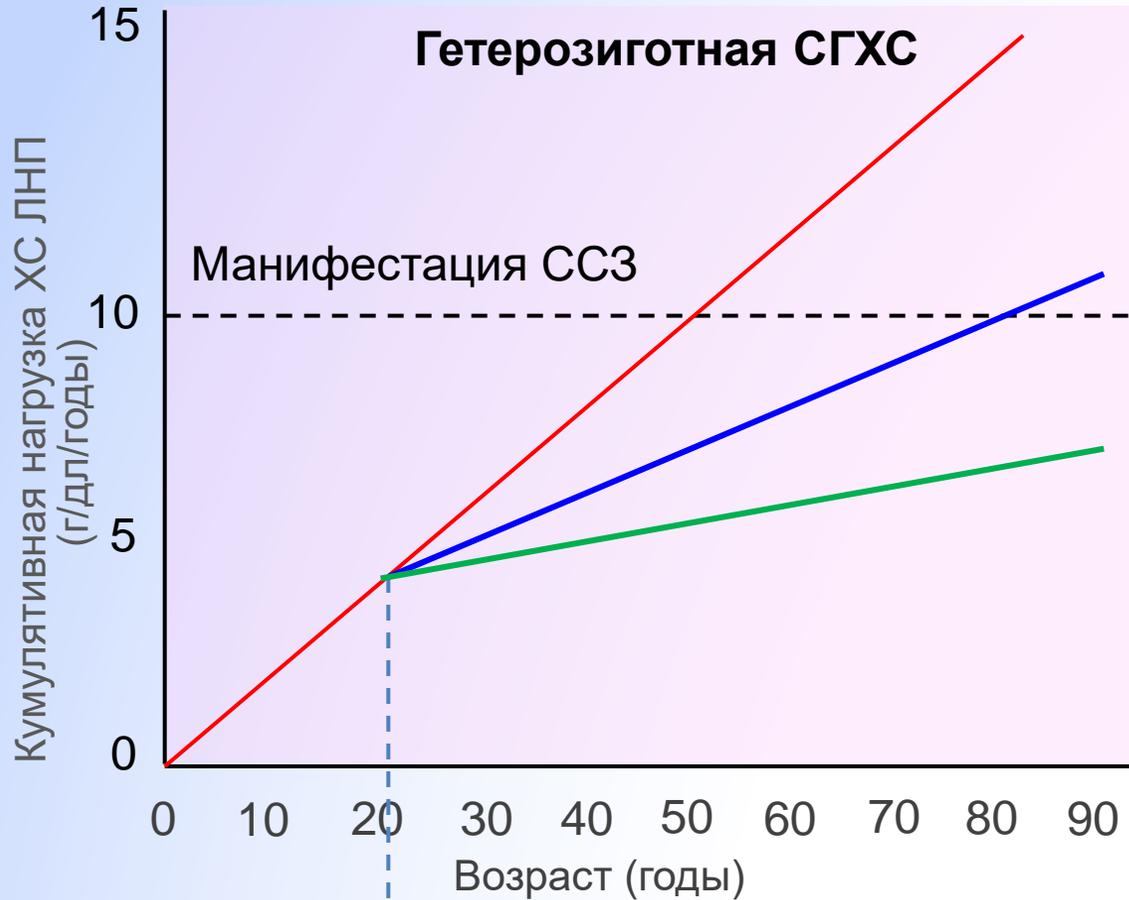
# Распространенности СГХС в Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)

2017-2019 годы  
n=18142  
11 регионов РФ

Распространенность  
гетерозиготной семейной  
гиперхолестеринемии - 1 на 173  
(95% CI: 1:208-1:145)

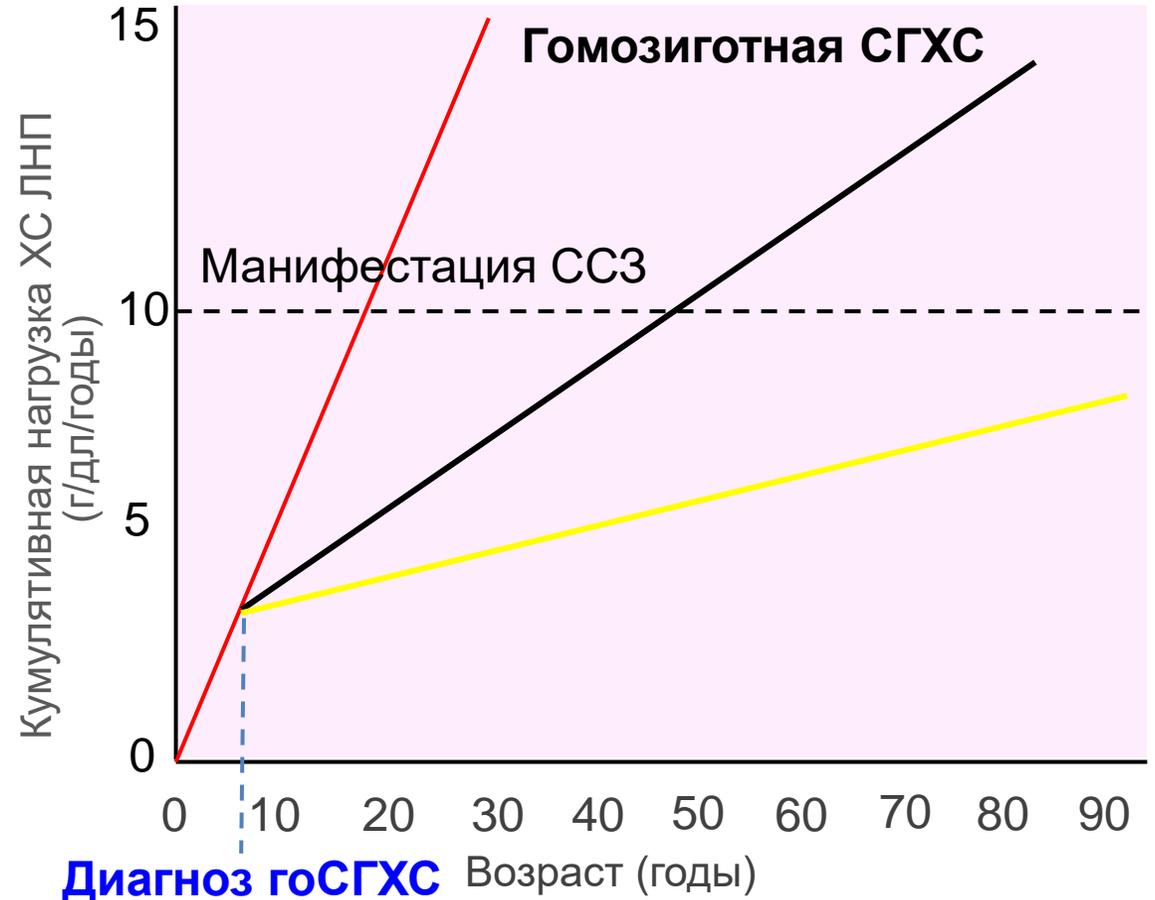
**В России более  
840000 пациентов с СГХС**

# Манифестация ССЗ при СГХС



**Диагноз геСГХС  
в 20 лет**

- Без терапии
- Высокоинтенсивная монотерапия статинами
- Высокоинтенсивная комбинированная ГЛТ



**Диагноз гоСГХС  
в 6 лет**

- Базовая терапия + LDLR-рецептор-зависимая терапия
- Базовая терапия + LDLR-рецептор-зависимая терапия + LDLR-рецептор-независимая терапия

# Эффективности гиполипидемической терапии при СГХС

~ 15 ммоль/л

~ 5,5 ммоль/л

Целевые уровни ХС ЛНП



# Критерии диагностики СГХС

## Критерии EAS для диагностики гоСГХС

### КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

ХС ЛНП >10 ммоль/л без ГЛТ

Кожные или  
сухожильные  
ксантомы в возрасте  
до 10 лет

и/или

Повышение ХС ЛНП у  
обоих родителей,  
соответствующее  
гетерозиготной СГХС

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Патогенные или вероятно патогенные варианты в генах  
*LDLR*, *APOB*, *PCSK9* или *LDLRAP1*  
(гомозиготные//компаунд гетерозиготные)

## Голландские критерии диагностики геСГХС

### Семейный анамнез

Родственник с ранней ИБС или др. сосуд. заболеванием или с ХС ЛНП >95-й проц.	1
Родственник с ксантомами/липоидной дугой роговицы или дети с ХС ЛНП >95-й проц.	2

### История заболевания

Ранняя ИБС	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов	1

### Физикальное обследование

Ксантомы сухожилий	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4

ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	8
ХС ЛНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
ХС ЛНП 5,0–6,4 ммоль/л	3
ХС ЛНП 4,0–4,9 ммоль/л	1

Варианты в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> , <i>LDLRAP1</i>	8
--	---

### Диагноз СГХС

Определенный	>8 баллов
Вероятный	6–8 баллов
Возможный	3–5 баллов

## СГХС

LDLR, APOB,  
PCSK9,  
LDLRAP1



## Ситостеролемия



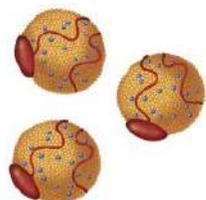
ABCG5,  
ABCG8

**Сочетание**



**РАНЕЕ НЕ ОПИСАНЫ СЛУЧАИ**

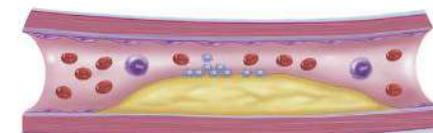
## Общие признаки



↑ХС ЛНП



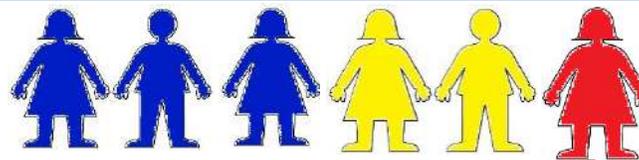
Ксантомы, ксантелазмы



Преждевременные АССЗ

## Определение тактики лечения

Статины, эзетимиб,  
и PCSK9



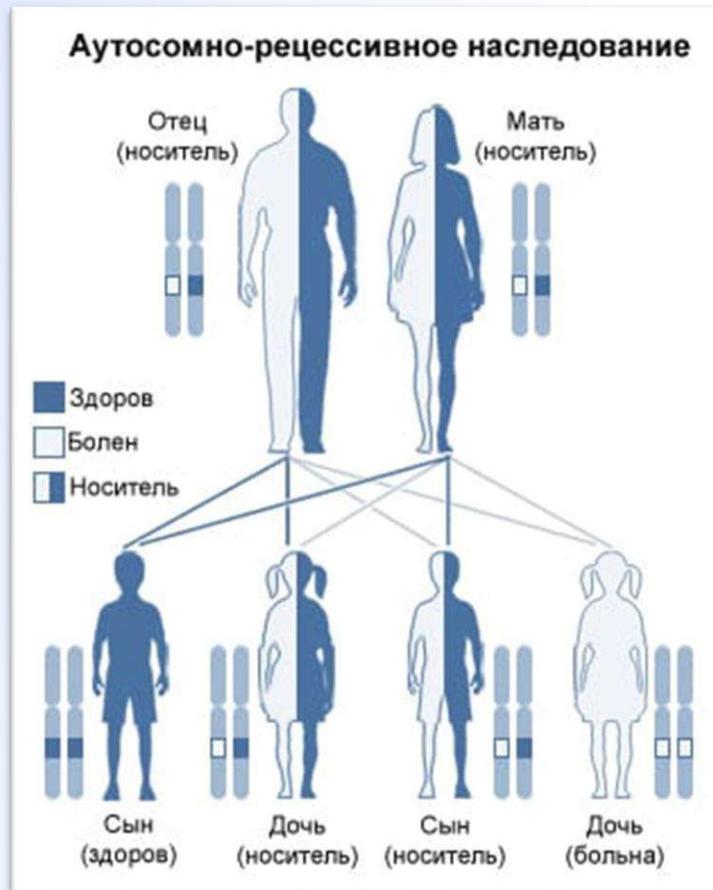
**Комплексная  
терапия**

Эзетимиб, ограничение  
потребления стеролов

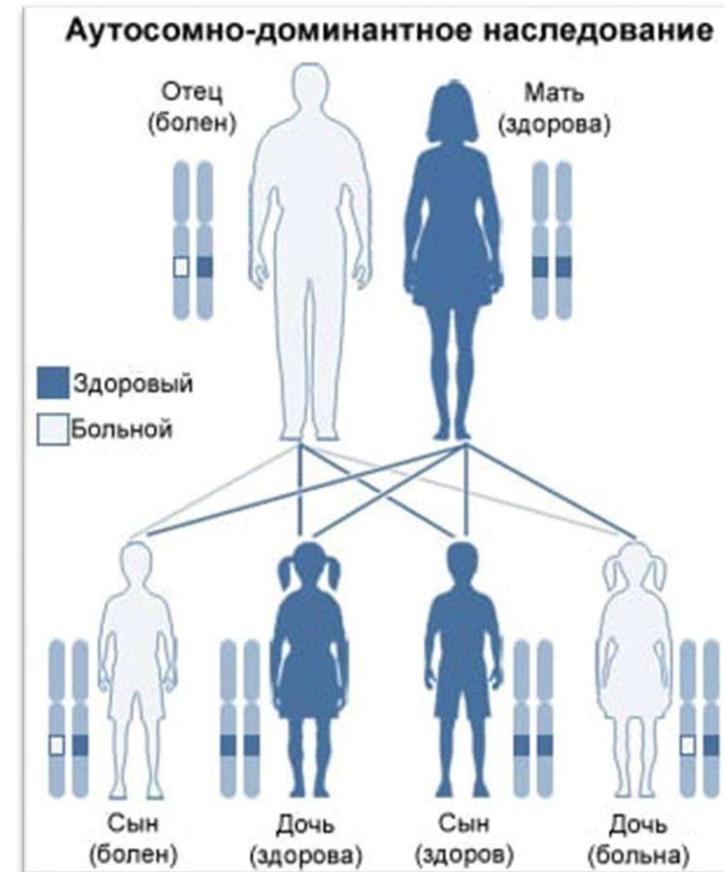
# Ситостеролемиа (фитостеролемиа)

- Редкое нарушение липидного обмена (**1:200000**)
- Аутомно-рецессивный путь наследования
- Характеризуется сниженным выведением растительных стеролов и их накоплением в организме

## Ситостеролемиа



## СГХС



# Биохимия ситостеролемии

В **1974** году Bhattacharyya и Connor описали новое нарушение накопления липидов у двух сестер с сухожильными и туберозными ксантомами и повышенным уровнем фитостеролов, ситостерола, кампестерола и стигмастерола крови

Предложено название ситостеролемия

## $\beta$ -Sitosterolemia and Xanthomatosis

### A NEWLY DESCRIBED LIPID STORAGE DISEASE IN TWO SISTERS

ASHIM K. BHATTACHARYYA and WILLIAM E. CONNOR

From the Clinical Research Center and the Department of Internal Medicine,  
University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa 52240

**ABSTRACT** Although the usual diet may contain 150–250 mg of plant sterols, chiefly  $\beta$ -sitosterol, only trace amounts of these sterols have heretofore been found in human or animal blood and tissues. We now report elevated plant sterol levels in the blood and tissues of two sisters with extensive tendon xanthomas but normal plasma cholesterol levels. Besides  $\beta$ -sitosterolemia and xanthomatosis, no other physical, mental, or biochemical abnormalities were detected.

Repeatedly, the plasmas of the two sisters have contained 27.1 and 17.7 mg/100 ml of  $\beta$ -sitosterol, 9.7 and 8.2 mg/100 ml of campesterol, and 0.5 and 0.5 mg/100 ml of stigmasterol, respectively. These plant sterols constituted 15.6 and 11.3% of the total plasma sterols. Some 60% of the plasma  $\beta$ -sitosterol and campesterol was esterified; the measurable stigmasterol was entirely unesterified. The transport of the plasma  $\beta$ -sitosterol and campesterol was largely in low density lipoproteins (76 and 83%, respectively). High density lipoproteins carried the remainder. Plant sterols were barely detectable in the very low density lipoprotein fraction. Only trace amounts of stigmasterol could be detected in the low density and high density lipoprotein fractions. The plant sterol content of the red blood cells averaged 12–13 mg/100 ml packed cells or about 13% of the total sterols. Two tendon xanthoma biopsies with the usual high concentration of cholesterol had 36.7 and 4.0 mg of plant sterols/g dry wt, of which 25.7 and 2.9 mg were  $\beta$ -sitosterol, entirely in the free form. Plant sterols were also found in adipose tissue

(0.2 mg/g wet wt) and in skin surface lipids (3.2 mg/g of lipid).

The intestinal absorption of  $\beta$ -sitosterol in both the patients, measured by two techniques, indicated greatly increased absorption of this sterol (about 24 and 28% in the patients L. H. and R. H., respectively, normal absorption being < 5%). We suggest that increased absorption of  $\beta$ -sitosterol must be considered as one cause of this disease.

The reason for the extensive xanthomatosis in these two patients remains unknown. Perhaps in some way plant sterols initiated the development of xanthomas with otherwise normal plasma cholesterol levels. Clinical atherosclerosis has not yet occurred. The occurrence of  $\beta$ -sitosterolemia in these two sisters with unaffected parents suggests an inherited recessive trait.

#### INTRODUCTION

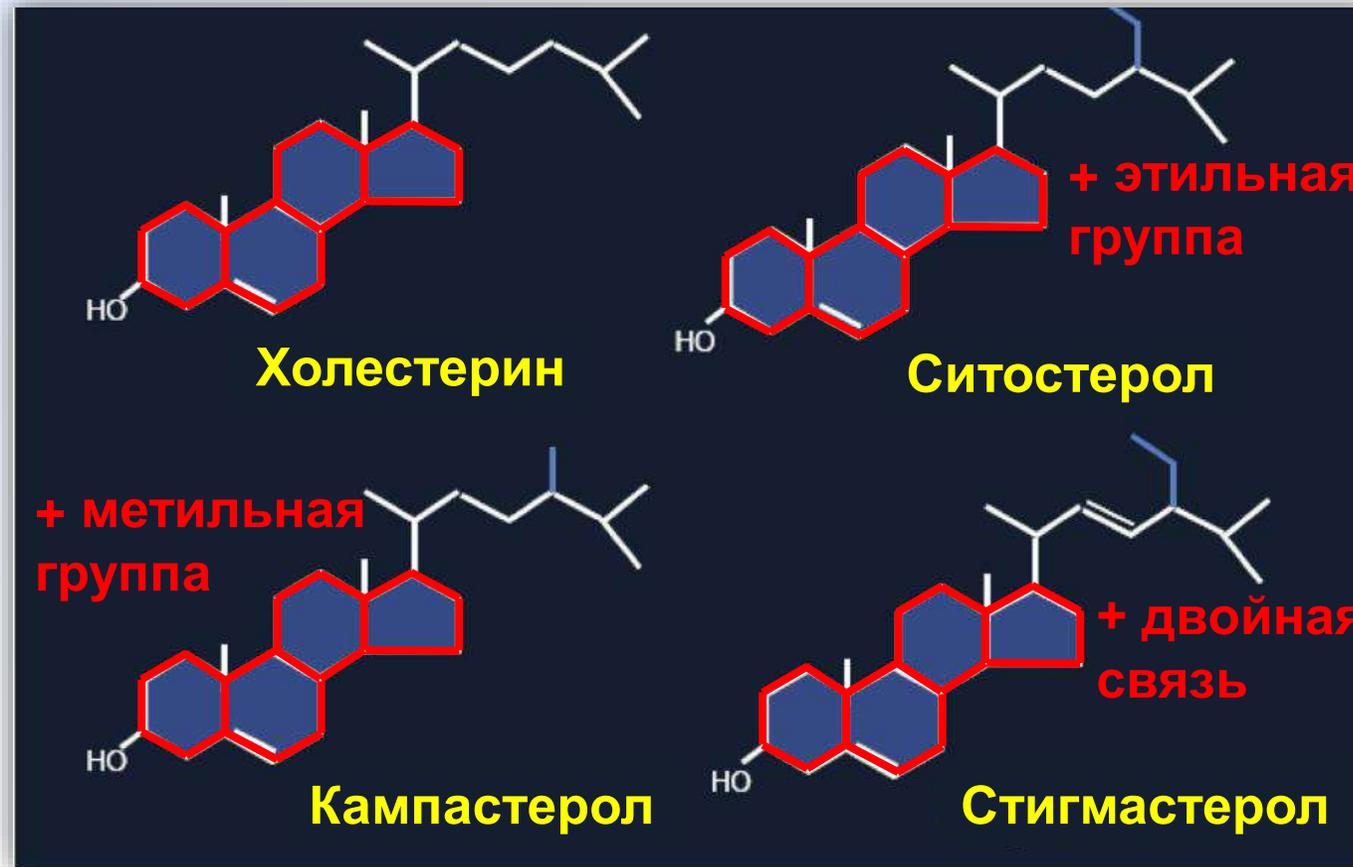
High concentrations of plant sterols in the blood and tissues of man and animals have not been previously reported. These sterols are usually found only in the lipids of plants and thus are particularly plentiful in vegetable oils, nuts, and other vegetable products. Structurally, the three plant sterols— $\beta$ -sitosterol, campesterol, and stigmasterol—resemble cholesterol except for minor differences in their side chains (Fig. 1).  $\beta$ -sitosterol and stigmasterol, both  $C_{27}$  sterols, have an ethyl group at the C-24 position; stigmasterol, in addition, has a double bond at the C-22 position. Campesterol, a  $C_{28}$  sterol, has a methyl group at the C-24 position.

Plant sterols are habitually consumed by man in the usual diet. A typical American diet may contain up to 250 mg of these sterols/day (1).  $\beta$ -Sitosterol is the predominant plant sterol, with campesterol the next

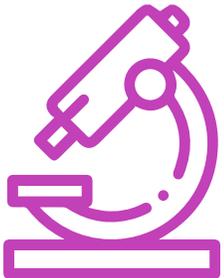
This work was presented in part at the 65th Annual Meeting of the American Society for Clinical Investigation, Atlantic City, N. J., 30 April 1973 (*J. Clin. Invest.* 52, 9a).

Received for publication 24 September 1973 and in revised form 26 November 1973.

# Холестерин vs стеролы



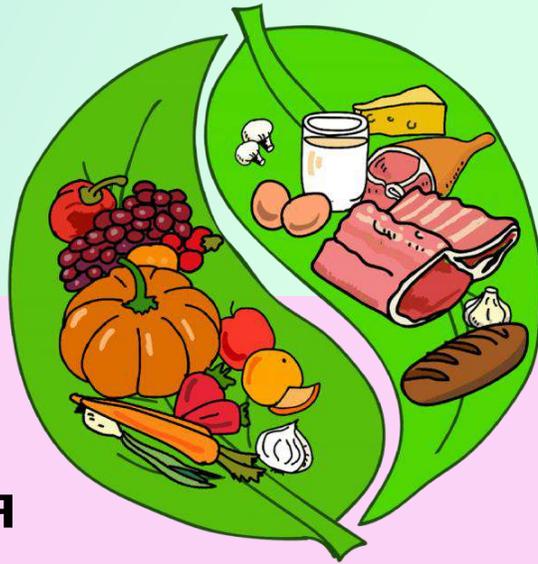
Ситостерол наиболее распространенный растительный стерол



Обычные биохимические методы не позволяют дифференцировать холестерин от стеролов, рекомендовано применение газовой или высокоэффективной жидкостной хроматографии

## ПОТРЕБЛЕНИЕ

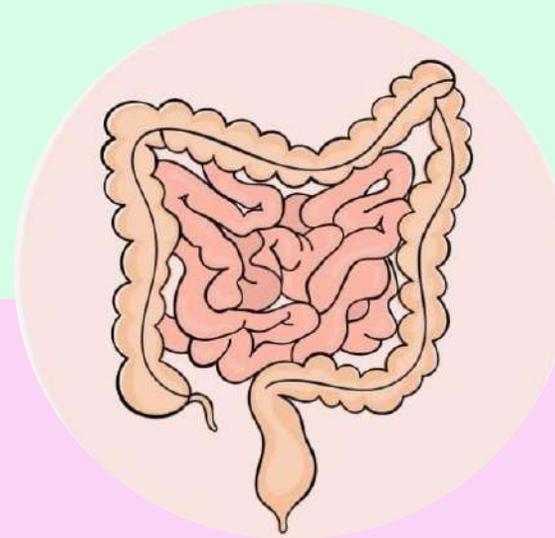
200-500 мг холестерина  
200-400 мг стеролов



Норма

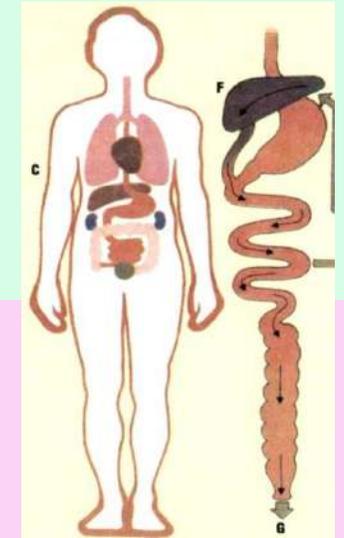
## ВСАСЫВАНИЕ

50% холестерина  
5% стеролов



## ЭКСКРЕЦИЯ

С желчью  
Из ЖКТ



Ситостеролемия

200-500 мг холестерина  
200-400 мг стеролов

Менее 50% холестерина  
До 60 % стеролов

↓ С желчью  
Из ЖКТ

Стеро́лы конкурентно ингибируют абсорбцию холестерина

# Клинические проявления ситостеролемии

**Бессимптомное течение**  
(с гиперхолестеринемией или без)

**Ксантомы**

**Гиперхолестеринемия**

**Ранние атеросклеротические ССЗ**

**Гематологические нарушения**

**Артралгии**

# Клинически проявления

Плоские, туберозные, сухожильные ксантомы,  
ксантелазмы



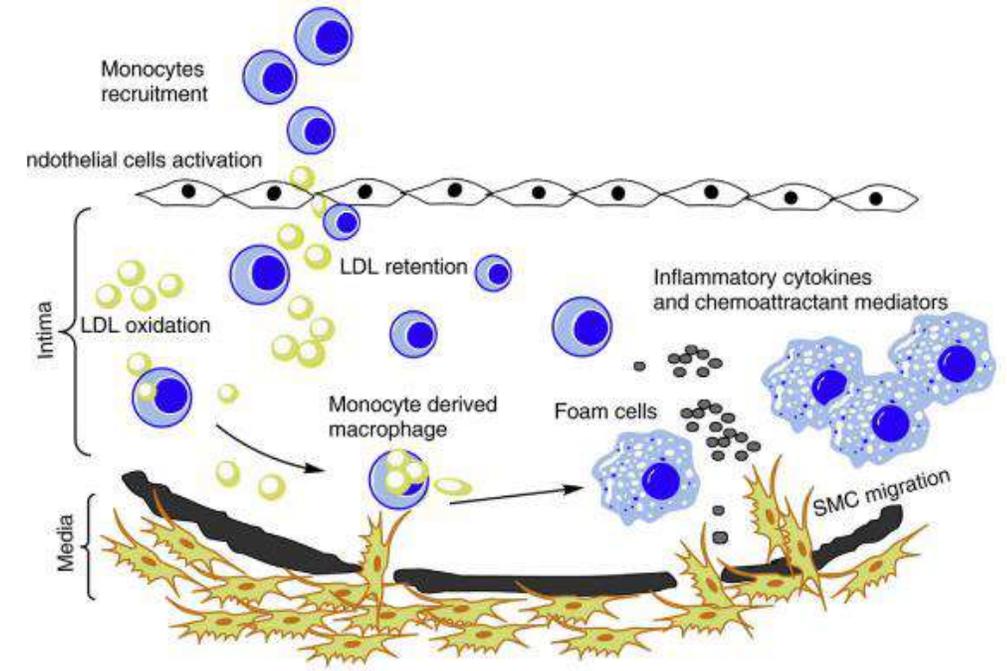
Zhang J et al. *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):100.

Tada H et al. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(9):783-789.

# Ситостеромия и атеросклероз



- Повышенное накопление стеролов при ситостеролемии может ускорить образование пенистых клеток
- Растительные стеролы, по-видимому, обладают более сильным цитотоксическим действием, чем холестерин
- Однако различные растительные стеролы продемонстрировали противоположные результаты в отношении секреции воспалительных цитокинов



*Othman Ra et al. Atherosclerosis. 2013;231(2):291-9.  
Miettinen TA. Atherosclerosis. 2014;234(1):162-8.*

*Mymin D et al. Circulation. 2003;107(5):791  
Hansel B et al. Atherosclerosis. 2014;234(1):162-8.*

# Ситостеролемиа: опыт Китая

**n=60**

55 детей и 5 взрослых



## Проявления:

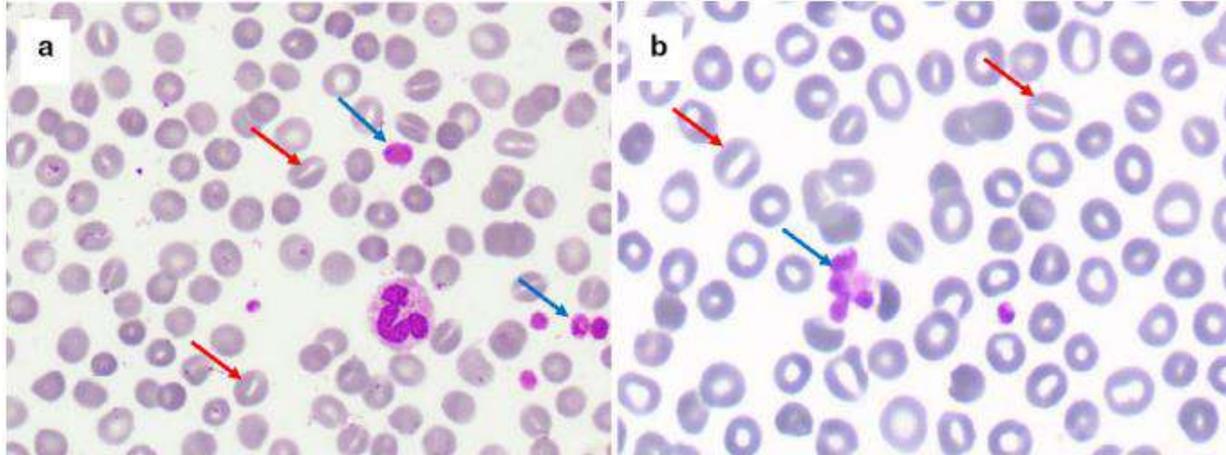
- повышение стеролов (100%)
- гиперхолестеринемия (98%)
- ксантомы (93%)
- гематологические нарушения (30%)
- артралгии (24%)
- спленомегалия (11%)
- атеросклероз (10%)



## Проявления:

- повышение стеролов (5/5)
- атеросклероз (5/5)
- ксантомы (4/5)
- гематологические нарушения (3/5)
- артралгия (3/5)
- спленомегалия (3/5)
- гиперхолестеринемия (3/5)

# Гематологические нарушения при ситостеролемии



синяя стрелка: макротромбоцит  
красная стрелка: стоматоцит

## Гематологические проявления

- Гемолитическая анемия со стоматоцитозом
- Макротромбоцитопения
- Спленомегалия
- Аномальное кровотечение

## Механизм

- Внедрение стеролов в мембраны клеток крови является наиболее вероятной причиной изменения их аномальной морфологии и функции у пациентов с ситостеролемией
- Стерола повышают жесткость мембран эритроцитов и тромбоцитов, изменяя их размер, количество и функцию

# Артралгии при ситостеролемии



Накопление растительных стеролов в иммунных клетках у пациентов с ситостеролемией модулирует иммунную систему



# Диагностика ситостеролемии

## Японские критерии

### Клинические проявления:

- кожные или сухожильные ксантомы,
- ранняя ишемическая болезнь сердца (мужчины <45 лет, женщины <55 лет)

### Лабораторные данные:

- ситостерин в сыворотке  $\geq 1$  мг/дл (10 мкг/мл)

### Дифференциальный диагноз:

- исключить СГХС

### Данные генетического анализа:

- Гомозиготные/компаунд-гетерозиготные варианты в генах *ABCG5* или *ABCG8*

**Определенный** диагноз: соответствует А-1, В-1, С и D

**Вероятный:** соответствует А-1, В-1 и С

**Возможный:** соответствует А-1, А-2 и В-1

### Показания к анализу растительных стеринов:

- нормохолестериновые ксантомы
- резкое снижение уровня холестерина в ответ на диету и/или ГЛТ (эзетимиб, СЖК)
- регрессия ксантом, при сохранение гиперхолестеринемии
- сниженный ответ на терапию статинами
- необъяснимая гемолитическая анемия с макротромбоцитопенией

# Ситостеролемиа имитирует СГХС

В японском исследовании, включившем 487 пациентов с клиническим диагнозом СГХС:

- у 0,6% верифицирован диагноз ситостеролемии (но не СГХС)
- у 4% выявлено сочетание вариантов в одном из канонических генов СГХС и *ABCG5* или *ABCG8* (эти пациенты имели значимо более высокие уровни ХС ЛНП, чем при моногенной СГХС)

В европейском исследовании, включившем 3031 пациента с клиническим диагнозом СГХС:

- у 2,4% были обнаружены гетерозиготные варианты в генах *ABCG5* или *ABCG8* (но не в канонических генах СГХС)
- Также было обнаружено, что сочетание вариантов в генах *LDLR* и *ABCG5* или *ABCG8* не было связано со значительно более высоким уровнем ХС ЛНП

Представленные исследования предполагают, что варианты в генах *ABCG5/8* могут способствовать имитации и усугублению фенотипа СГХС, но необходимо дальнейшее изучение

# Терапевтические подходы

## Терапия

## Снижения стеролов, %

### **Диета с низким содержанием стеролов**

*Ограничение орехов, семечек, оливок, авокадо, растительных масел, маргарина, моллюсков, морских водорослей и шоколада*

**до 30%**

### **Эзетимиб**

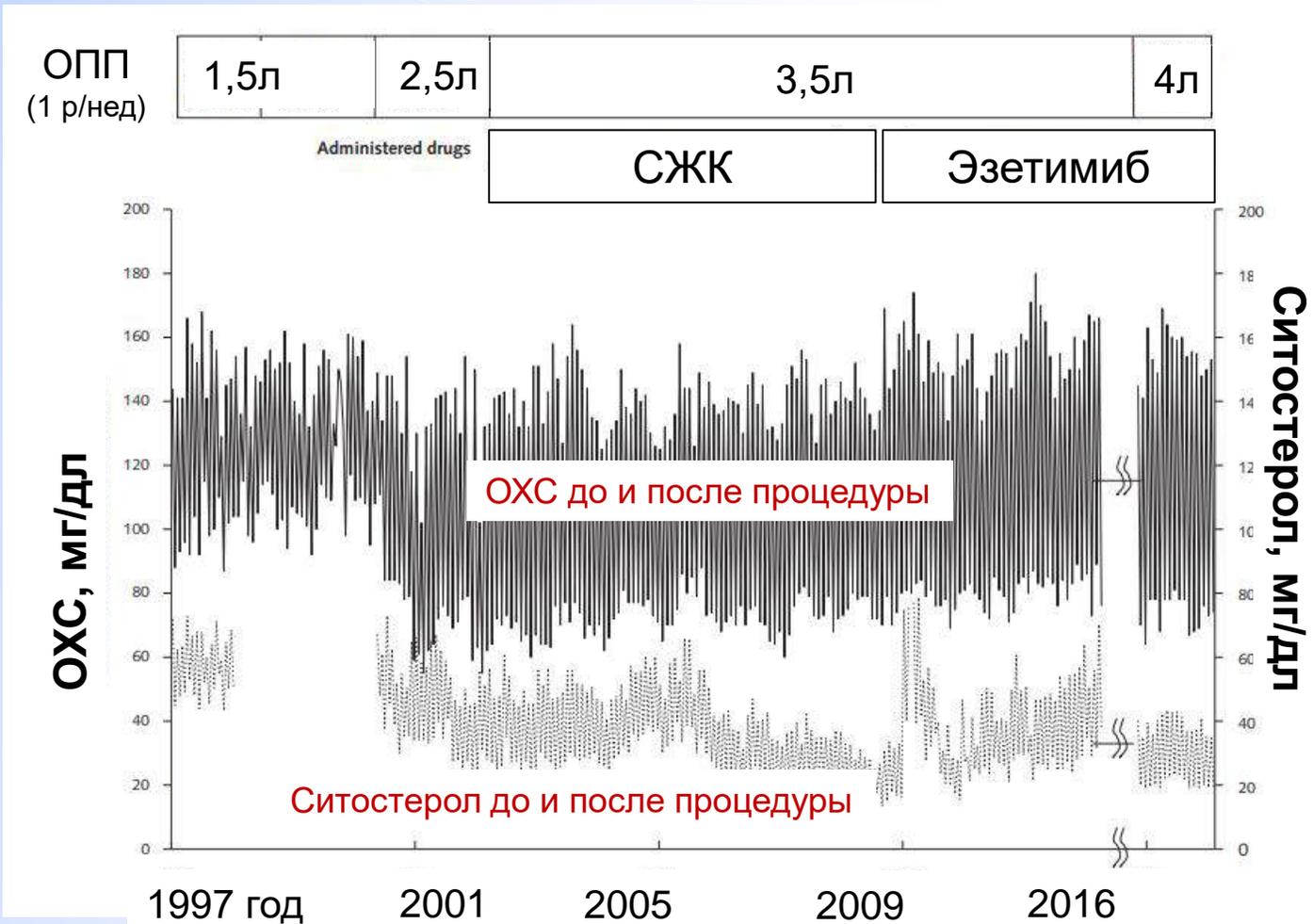
**до 50%**

# Аферез липопротеидов при ситостеролемии

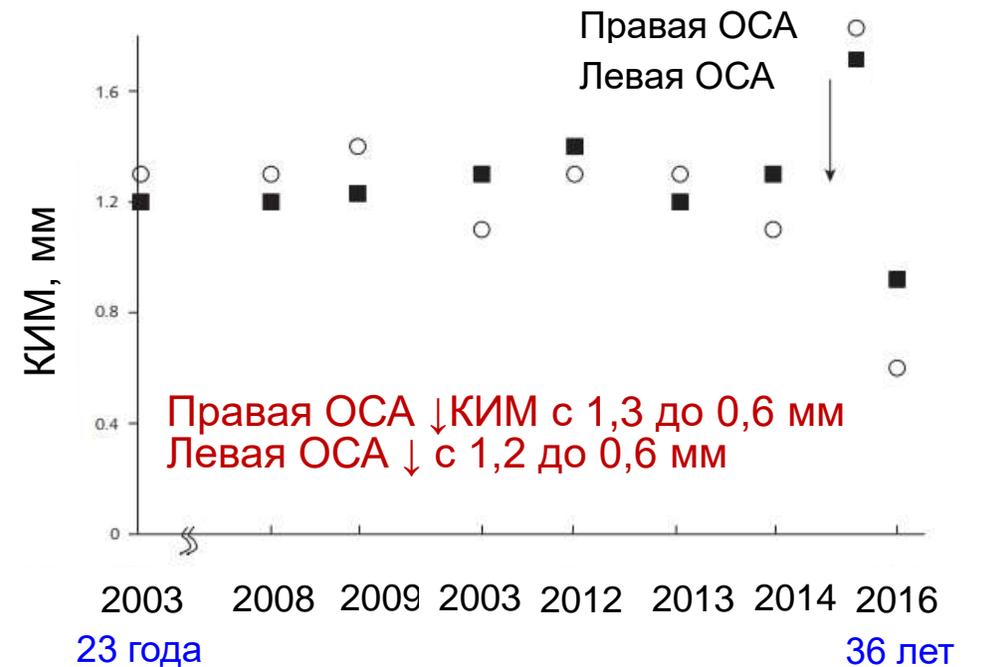
Мужчина 1980 г.р.

Жалобы на ксантоматоз и артралгии

## Аферез липопротеидов



## ДС сонных артерий

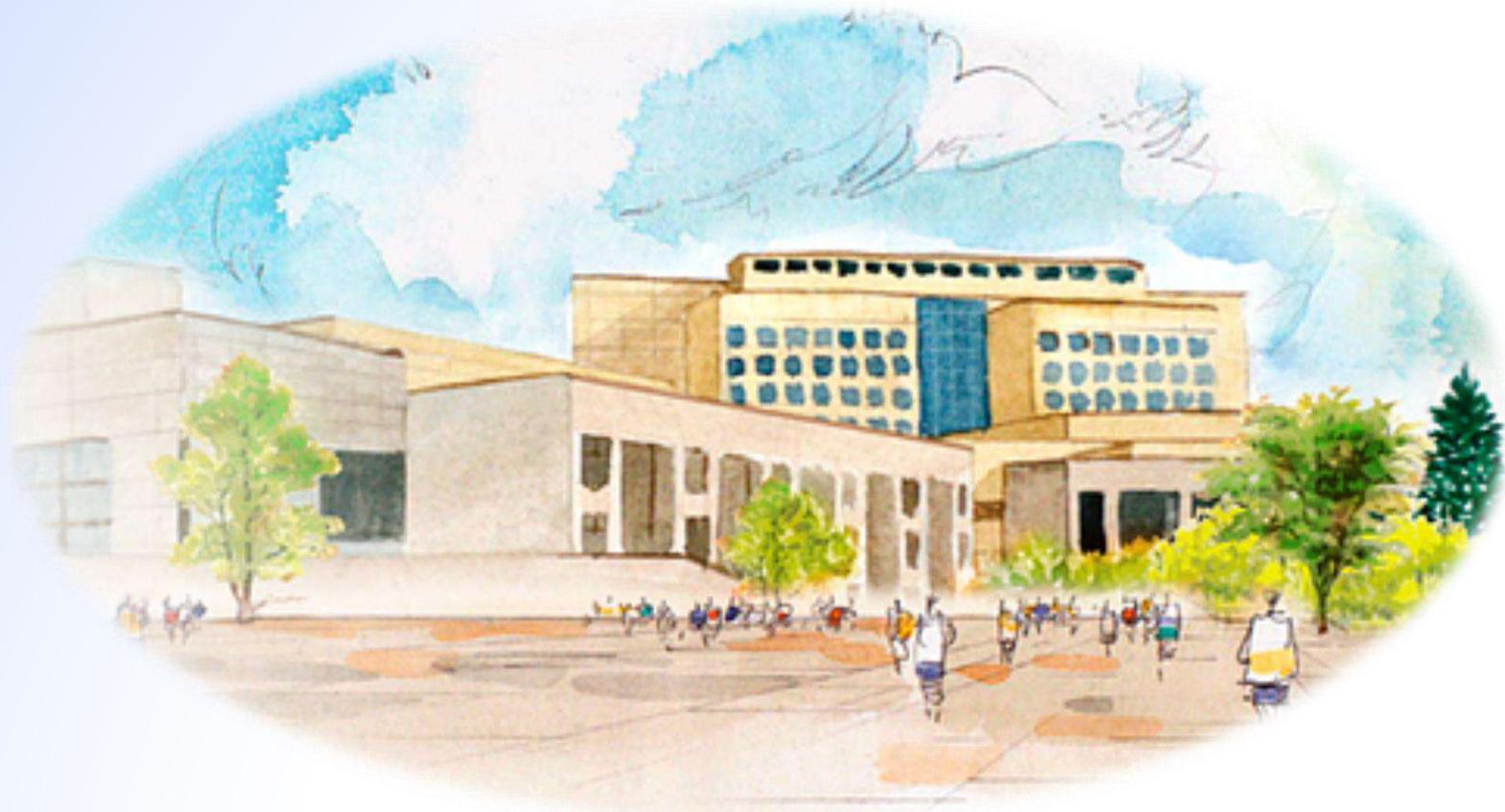


Аферез ЛП в течение 20 лет:

- отсутствие НЯ
- ремиссия артралгии
- регрессия ксантоматоза
- регрессия утолщения КИМ
- отсутствие АССЗ

## Заключение

- 1) Для постановки диагноза ситостеролемии необходимо как определение уровня ситостеролов в крови, так и проведение генетического тестирования?
- 2) Препарат выбора – эзетимиб. Статины и другие классы назначаются при появлении атеросклеротических изменений для поддержания целевого уровня ХС ЛНП
- 3) В России важно проводить скрининг на наследственные нарушения липидного обмена уже по достижении взрослого возраста, в в случае отягощенной наследственности – в детском возрасте



**Спасибо за внимание!**