

Сухоруков В.Н.¹, Карагодин В.П.³, Орехов А.Н.^{1,2}

Современные подходы к дифференциальной диагностике дислипидемий

¹ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия

² — «НИИ атеросклероза» (Сколково), а/я № 21, 121609, Москва, Россия

³ — ФГБОУ ВПО «Российская экономическая академия им. Г.В. Плеханова», 117997, Москва, Россия

Дислипидемия — нарушение обмена липидов и липопротеинов. Под дислипидемией чаще всего понимают гиперлипидемию, которая характеризуется аномально повышенным уровнем липидов и/или липопротеинов в крови человека. Различные нарушения метаболизма липидов и липопротеинов широко распространены среди населения в целом, и из-за их влияния на атеросклероз рассматриваются как модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе первичной дислипидемии, как правило, лежат различные генетические причины, в то время как в основе вторичной дислипидемии находятся другие причины, такие как, например, диабет. Таким образом, необходимо вовремя диагностировать дислипидемии, так как они являются важным фактором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Данный обзор посвящен современным методам диагностики дислипидемий.

Ключевые слова: дислипидемия; гиперлипидемия; диагностика; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Сухоруков В.Н., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Современные подходы к дифференциальной диагностике дислипидемий. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016; 60(1): 65–72.

Работа проведена при финансовой поддержке Российской Федерации в лице Минобрнауки России (проект RFMEFI61614X0010).

Sukhorukov V.N.¹, Karagodin V.P.³, Orekhov A.N.^{1,2}

Modern methods of diagnosis dyslipidemia

¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, 8, Baltiyskaya Str., 125315, Moscow, Russia

² — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, PO Box #21, 121609, Moscow, Russia

³ — Plekhanov Russian University of Economics, 117997, Russia, Moscow, Stremlyannoy Pereulok, 36

Dyslipidemia is abnormalities of lipid and lipoprotein metabolism. Most dyslipidemias are hyperlipidemias; that is an abnormally high level of lipids and/or lipoproteins in the blood. Lipid and lipoprotein abnormalities are common in the general population, and are regarded as a modifiable risk factor for cardiovascular disease due to their influence on atherosclerosis. Primary dyslipidemia is usually due to genetic causes, while secondary dyslipidemia arises due to other underlying causes such as diabetes mellitus. Thus, dyslipidemia is an important factor in the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases therefore, it is important to diagnose it in time. This review focuses on the modern methods of diagnosis of dyslipidemia.

Keywords: dyslipidemia; hyperlipidemia; diagnostics; atherosclerosis; cardiovascular diseases

For citation: Sukhorukov V.N., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Modern methods of diagnosis dyslipidemia. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2016; 60(1): 65–72. (in Russian)

For correspondence: Sukhorukov V.N., e-mail: vnsukhorukov@gmail.com

Funding. The research was implemented with a financial support of Russian Foundation for Basic Research (project RFMEFI61614X0010)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

В развитых странах среди заболеваний обмена веществ одно из центральных мест занимают нарушения обмена липидов. Липиды представляют из себя жиры или жироподобные органические вещества, которые либо поглощаются из пищи, либо синтезируются печенью. Все липиды являются физиологически важными, однако, триглицериды (ТГ) и холестерин (ХС) вно-

сят наибольший вклад в указанные болезни [1]. Основная функция ТГ — хранение энергии в адипоцитах и мышечных клетках; ХС является обязательным компонентом клеточных мембран, стероидов, желчных кислот и сигнальных молекул. Все липиды являются гидрофобными и в основном нерастворимы в крови, поэтому их транспорт в крови осуществляется

в гидрофильных, сферических структурах, называемых липопротеинами, которые содержат поверхностные белки (аполипопротеины). Липопротеины классифицируются по размеру и плотности (определяется как отношение липида к белку) и имеют важное значение потому что высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) являются основными факторами риска развития атеросклероза [2]. Липопротеины можно разделить на различные классы путем ультрацентрифугирования плазмы крови в ступенчатом градиенте плотности. Всего на данный момент выделяют следующие основные классы липопротеинов: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП и ЛПВП [3].

Метаболизм липидов может нарушаться несколькими путями, приводя к изменению функции липопротеинов плазмы или их уровня. Эти нарушения сами по себе, а также в сочетании с другими факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) могут приводить к развитию атеросклероза. Развитие дислипидемий может быть обусловлено другими заболеваниями (вторичные дислипидемии) или сочетанием наследственной предрасположенности и неблагоприятных факторов окружающей среды. Наибольшее внимание привлекает повышение уровня общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП). На эти показатели можно повлиять изменением образа жизни и приемом лекарственных препаратов. Свидетельства того, что снижение уровня ОХ и Х-ЛПНП способствует уменьшению риска развития заболеваний ССС, являются убедительными и основываются на результатах многих рандомизированных контролируемых исследований. Таким образом, уровень ОХ и Х-ЛПНП продолжат

оставаться основной мишенью терапии. Помимо повышения уровня ОХ и Х-ЛПНП некоторые другие типы дислипидемий также способствуют увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наиболее распространено определенное сочетание, которое получило название атерогенной липидной триады. Эта триада включает повышение уровня ремнантов (липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)), которое проявляется умеренным повышением уровня триглицеридов (ТГ), увеличением количества малых частиц ЛПНП и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) [4, 5]. В то же время, данные клинических исследований, нацеленных на оценку эффективности и безопасности воздействия на перечисленные факторы для снижения риска развития ССЗ, ограничены; поэтому указанная триада и ее отдельные компоненты должны рассматриваться как дополнительные мишени при проведении профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы [6].

Классификация и этиология дислипидемий

Дислипидемии традиционно классифицируют по характеру повышения уровня липидов и липопротеинов, данная классификация была предложена Фредриксоном (Fredrickson, Lees 1965) в 1965 г. и остается самой распространенной классификацией на сегодняшний день (таблица).

Позже классификация Фредриксона была принята Всемирной организацией здравоохранения в качестве международной стандартной номенклатуры гиперлипидемий. Однако она не учитывает уровень ЛПВП, который является важным фактором, снижающим риск атеросклероза, а также роль генов, вызывающих липидные нарушения [7, 8].

Таблица

Классификация гиперлипидемий по Фредриксону с модификациями (по Fredrickson, Lees 1965)

Фенотип	Синонимы	Повышенные липопротеины	Повышенные липиды	Причина	
I	a	Семейная гиперхиломикронемия	Хиломикроны	ТГ	Пониженная липопротеинлипаза (ЛПЛ)
	b	Недостаточность аполипопротеина С2			Измененный белок апоС2
	c	—			Ингибитор ЛПЛ в крови
II	a	Семейная гиперхолестеринемия	ЛПВП	Холестерин	Недостаточность рецепторов к ЛПНП
	b	Комбинированная гиперлипидемия	ЛПВП и ЛПОНП	ТГ и холестерин	Повышение уровня белка апоВ; повышение количества рецепторов к ЛПНП
III	Семейная дис-бета-липопротеинемия	ЛППП	ТГ и холестерин	Нарушение синтеза белка апоЕ2	
IV	Эндогенная гиперлипидемия	ЛПОНП	ТГ	Усиленное образование ЛПОНП и их замедленный распад	
V	Семейная гипертриглицеридемия	Хиломикроны и ЛПОНП	ТГ и холестерин	Усиленное образование ЛПОНП и пониженная ЛПЛ	

Первичные (генетические) и вторичные (образ жизни и другие) причины связаны с дислипидемией в разной степени. В большинстве случаев развитие болезни происходит вследствие сочетания первичных и вторичных причин. К первичным причинам относят мутации в одном или множестве генов, которые приводят к переизбытку или наоборот недостатку ТГ и Х-ЛПНП или ЛПВП [9].

Вторичные причины способствуют развитию дислипидемий у взрослых людей. В развитых странах главными вторичными причинами являются сидячий образ жизни и употребление в пищу большого количества продуктов, содержащих насыщенные жиры, холестерин и транс-жиры. К другим причинам относятся: сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, хроническое заболевание почек, гипотиреоз, первичный билиарный цирроз печени и другие холестатические болезни печени, а также лекарства, такие, как тиазиды, β -блокаторы, ретиноиды, очень активные антиретровирусные препараты, циклоспорин, такролимус, эстроген и прогестины, и глюкокортикоиды [10]. К вторичным же причинам низкого уровня холестерина ЛПВП относят курение сигарет, анаболические стероиды, ВИЧ-инфекции [11] и нефротический синдром [12].

Показания для обследования с целью выявления дислипидемий

Скрининговую оценку факторов риска ССЗ, включая изучение липидного спектра, целесообразно проводить у мужчин в возрасте ≥ 40 лет и женщин в возрасте ≥ 50 лет или после наступления менопаузы, особенно при наличии других факторов риска. Кроме того, все пациенты с клиническими признаками атеросклероза или страдающие сахарным диабетом типа 2 независимо от возраста относятся к группе высокого риска; им рекомендуется провести исследование липидного профиля [13]. Пациенты с семейным анамнезом раннего развития ИБС также нуждаются в проведении скринингового обследования. Пациентов, страдающих артериальной гипертензией, следует обследовать для выявления сопутствующих метаболических расстройств и дислипидемий. Также следует обследовать пациентов с центральным ожирением, которое определяется для европейцев как увеличение окружности талии ≥ 94 см у мужчин (90 см для азиатских мужчин) и ≥ 80 см у женщин или увеличение индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 но < 30 кг/м² (избыточный вес) или ≥ 30 кг/м² (ожирение). Следует учитывать, что риск развития сердечно-сосудистой патологии значительно увеличивается по мере увеличения ИМТ, причем эта зависимость становится практически экспоненциальной при ИМТ > 27 кг/м² [14].

Хронические аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и псориаз, связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии. У пациентов, страдающих хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), также повышен риск развития ССЗ, поэтому их необходимо обследовать для выявления дислипидемии. Также следует обращать внимание на клинические проявления наследственных дислипидемий, такие, как появление ксантом, ксантелазм или липоидной дуги роговицы, которые могут свидетельствовать о наличии серьезного нарушения липидного обмена, например, наследственной гиперхолестеринемии, которая является наиболее распространенным моногенным заболеванием, связанным с ранним развитием сердечно-сосудистой патологии. Проведение антиретровирусной терапии может вызывать прогрессирование атеросклероза. Детальное обследование для выявления дислипидемии также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий и в случае обнаружения бляшек или увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [14, 15].

Наконец, показано обследование потомков пациентов, страдающих выраженными нарушениями липидного обмена (наследственная гиперхолестеринемия, наследственная комбинированная гиперлипидемия или хиломикронемия), и направление их в специализированные клиники при обнаружении каких-либо признаков заболевания. Сходным образом рекомендуется обследование членов семьи пациентов с преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Базовая оценка липидного спектра предполагает определение уровня ОХ, ТГ, Х-ЛПВП и липопротеинов низкой плотности, подсчитанного с использованием формулы Фридвальда [17] за исключением случаев, когда повышен уровень ТГ $> 4,5$ ммоль/л (> 400 мг/дл), или прямым методом. Оценка липидного спектра также предполагает определение уровня ХС, не связанного с ЛПВП (Х-не-ЛПВП), и соотношения ОХ/Х-ЛПВП. Формула Фридвальда при определении липидных параметров в ммоль/л выглядит следующим образом: $\text{Х-ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{Х-ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2$; при определении в мг/дл: $\text{Х-ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{Х-ЛПВП} - \text{ТГ} / 5$.

В качестве альтернативы можно использовать уровень апо В и соотношение апо В/апо А1, которые являются такими же хорошими маркерами риска, как традиционные параметры липидного обмена. Для выполнения указанных анализов подходит большинство коммерчески доступных стандартизированных методов определения липидного профиля [18]. Развитие

в последнее время методов «сухой химии» позволяет проводить исследование липидного спектра непосредственно в клинике. При проведении анализа с использованием данных методик следует пользоваться только сертифицированными и стандартизированными реактивами.

По возможности, забор образцов крови следует проводить после 12-часового голодания, однако это условие относится только к исследованию уровня триглицеридов, который необходим для дальнейшего определения уровня Х-ЛПНП с использованием формулы Фридвальда. Уровень ОХ, апо В, апо А1 и Х-ЛПВП можно определять после приема пищи. Исследование натошак также необходимо проводить в случае определения уровня глюкозы в рамках программы скринингового обследования [19].

У одного и того же человека уровень липидов и липопротеинов может в значительной степени различаться. Для общего холестерина диапазон колебаний составляет 5—10%, а для уровня ТГ >20%, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией. В некоторой степени эти вариации объясняются использованием различных методик определения, а также факторами окружающей среды, диетой и степенью физической активности. Кроме того, имеют место сезонные колебания — уровень ОХ и Х-ЛПВП выше зимой [19].

Методики в диагностике дислипидемий

Согласно данным Совета Экспертов и Методических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, которые опубликованы в 2004 году, верхняя граница нормального уровня ХС в сыворотке крови в российской популяции составляет 6,2 ммоль/л. Эта цифра получена в результате проведенного в 1973—1976 гг. популяционного исследования в рамках международной программы специализированных клиник. Однако, с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений, желательнее, чтобы уровень ОХ в сыворотке крови не превышал 5,0 ммоль/л; ТГ — 1,7 ммоль/л, Х-ЛПНП — 3,0 ммоль/л, а Х-ЛПВП был в пределах 1,0—1,89 ммоль/л.

Фенотипирование гиперлипопротеинемий (ГЛП)

Основу фенотипирования ГЛП исторически составляет метод электрофореза (ЭФ) на бумаге, позже бумагу заменили гелем ацетат целлюлозы и агарозы. При ЭФ липопротеинов все фракции, которые используют при фенотипировании ГЛП, образованы одной молекулой белка — апо В, двумя ее изоформами апо В-48 и апо В-100. Большинство клини-

ко-диагностических лабораторий в результате ЭФ липопротеинов выдают сведения о типе ГЛП, именно эти типы ГЛП (фенотипы) являются той основой, которая необходима клиницисту для формирования эффективной терапии [14, 20].

ГЛП типа I. При стоянии пробирки с плазмой крови на холоде хиломикроны (ХМ) всплывают на поверхность в виде сливкообразного слоя, в то время как нижележащая плазма остается прозрачной. Этот тест нередко применяют для дифференциальной диагностики I и V типов ГЛП. В последнем случае плазма остается мутной из-за повышенного содержания липопротеинов очень низкой плотности. Для I типа ГЛП характерно изолированное повышение ХМ (таблица). ХС и ТГ могут быть умеренно повышены. Первичной причиной ГЛП I типа обычно является дефицит ЛПЛ или дефицит ее кофактора аполипопротеина С. В этих случаях нозологическая форма заболевания проявляется либо как семейная гипертриглицеридемия I фенотипа, либо как семейная гиперхиломикронемия. Наследственный дефект активности постгепариновой ЛПЛ или апо С-II проявляется с детства. Патогенез — нарушение гидролиза ТГ в ХМ и ЛПОНП с накоплением преимущественно пре-л-ХМ; I тип ГЛП встречается редко и обычно не ассоциируется с развитием атеросклероза. Однако ремнанты, образующиеся в процессе гидролиза ХМ, могут при определенных обстоятельствах (дефект рецепторного связывания) быть атерогенными. I фенотип ГЛП иногда наблюдается у больных с системной красной волчанкой [21].

ГЛП типа IIa. IIa тип ГЛП характеризуется повышением концентрации Х-ЛПНП и ОХ, уровень ТГ находится в пределах нормы (таблица). Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием коронарного атеросклероза. Семейная гиперхолестеринемия (ГХС), полигенная ГХС, гипотиреоз — вот те нозологические формы, при которых чаще всего развивается ГЛП IIa типа. Патологическая IIa типа заключается в накоплении в крови постремнантных ЛПНП с развитием выраженной ГХС, уровни ТГ, ЛПОНП сохраняются в пределах нормальных значений, уровень Х-ЛПВП может быть существенно снижен [22].

ГЛП типа IIb. При IIb типе ГЛП повышены уровни ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП (таб.). У лиц с IIb типом наблюдается комбинированная ГЛП, то есть повышены концентрации ОХ и ТГ. Этот тип ГЛП предполагает вероятность наличия различных врожденных дефектов в первичной структуре апопротеинов, эстераз и липид-переносящих

белков (полигенная патология); результатом многих единичных мутаций является нарушение гидролиза ТГ в ЛПОНП, содержащих олеиновую, линолеовую и линоленовую ЖК. В эти полигенные нарушения липолиза не включают дефекты первичной структуры каталитического домена постгепариновой ЛПЛ и ее кофермента апо С-II. IIb тип ГЛП наблюдается у больных с комбинированной семейной гиперлипидемией, сахарным диабетом (СД) 2 типа, нефротическим синдромом. Вероятность развития атеросклероза у носителей IIb типа ГЛП высокая [23].

ГЛП типа III. III тип ГЛП проявляется повышением липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП) и, как следствие, ХС и ТГ (таблица). Это довольно редкий вид нарушений липидного обмена, ассоциирующийся с фенотипом E2/E2 апобелка E, при котором рецепторы печени хуже, нежели при других фенотипах апо E, связывают ЛППП, которые накапливаются в плазме крови. Более того, III фенотип клинически проявляется только при сочетании с нарушениями метаболизма, в частности, у больных с метаболическим синдромом и СД. При подозрении на III фенотип существенным подспорьем в диагностике является электрофорез сыровотки крови в агарозном геле. На электрофореграмме в этом случае выявляется характерная широкая бета полоса, отражающая высокое содержание в крови ЛППП. Носители III типа ГЛП, страдающие вышеуказанными метаболическими расстройствами, имеют высокий риск развития атеросклероза [24].

ГЛП типа IV. IV тип ГЛП проявляется повышенной концентрацией ЛПОНП и ТГ (таблица). Это распространенный тип дислипидемии, он встречается у 40% больных с ГЛП. IV фенотип может быть отражением семейной гипертриглицеридемии (ГТГ), а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. Природа моно-(поли)генного дефекта ГЛП IV типа остается неясной. В основе механизма развития лежит замедление гидролиза ТГ в составе прелигандных ЛПОНП (пре-л-ЛПОНП) при нормальной активности постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) и нормальном рецепторном поглощении лигандных-ЛПОНП (л-ЛПОНП) клетками путем апо E/В-100 рецепторного эндоцитоза. Семейную ГТГ фенотипа IV характеризует умеренная гипертриглицеридемия, которая связана с накоплением в плазме крови пре-л-ЛПОНП. В комбинации с низкой концентрацией X-ЛПВП этот фенотип обладает высокой атерогенностью, в особенности у больных с СД [25].

ГЛП типа V. V тип ГЛП встречается редко. Он характеризуется одновременным повышением концентрации ХМ и ЛПОНП, ТГ и умеренным повышением концентрации ХС (таблица). Нозологическая форма заболевания — семейная ГЛП типа V. Этиология остается неясной, возможно, что в основе этого метаболического нарушения лежит врожденная недостаточность активности β -лецитин-холестерин-ацилтрансферазы [26]. Патогенез обусловлен нарушением синтеза прелигандных ХМ (пре-л-ХМ), пре-л-ЛПОНП и пре-л-ЛПНП моноеновых эфиров ХС. Следствием этого является накопление в плазме крови пре-л-ХМ, -ЛПОНП и -ЛПНП и нарушение поглощения клетками насыщенных и полиеновых ЖК. Обычно четкой связи между V типом ГЛП и развитием атеросклероза нет. Однако выраженная ГТГ, которая сопутствует этому типу, опасна развитием острого панкреатита [27].

Методы диагностики дислипидемии

Современными физико-химическими методами определения гетерогенности ЛПНП являются: капиллярный ЭФ, высокоэффективная жидкостная хроматография, зональное ультрацентрифугирование в вертикальном роторе и метод спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии), которые дают идентичные результаты. Во фракции ЛПНП выявляют четыре субфракции — большие, средние, малые и очень малые ЛПНП. При этом процентное соотношение четырех субфракций ЛПНП, которое получают при применении каждого из методов, является разным; в силу этого положительная корреляция между относительными величинами отдельных субфракций ЛПНП находится на грани статистической значимости. Это зависит от того, что в каждом из методов разделение субфракций ЛПНП происходит на основании разных параметров:

- 1) при капиллярном ЭФ это заряд ЛПНП;
- 2) при жидкостной хроматографии в геле это размеры и параметры поверхности ЛПНП;
- 3) при зональном ультрацентрифугировании — это гидратированная плотность субфракций ЛПНП;
- 4) при ЯМР-спектроскопии это оценка липидов, связанных с апоВ-100.

Наиболее достоверными данными соотношения субфракций ЛПНП считаются те, которые получены методом ЯМР-спектроскопии при определении гетерогенности неполярных липидов. Именно липиды, которые связаны с молекулой апоВ-100 в каждой из субфракций ЛПНП, и определяют конформацию, пространственную, сферическую форму молекулы и формирование апоВ-100 лиганда. Разрешающая способность капиллярного ЭФ намного выше,

по сравнению с зональным ЭФ в геле агарозы. Используя его, удается разделить 4 субфракции ЛПВП, одну фракцию ЛПОНП и 4 субфракции ЛПНП, включая ЛППП; четвертая субфракция ЛПНП на ЭФ бывает не всегда. Метод дает возможность проследить за динамикой содержания субфракций ЛПВП в процессе гиполипидемической терапии семейной патологии или лечения вторичных форм ГЛП при заболеваниях печени и почек. Следует заметить, что при фенотипировании семейных форм ГЛП по Д. Фредрикссону, фракцию β -ЛП (ЛПВП) не используют [28]. Вместе с тем, определение субфракций ЛПВП позволяет дифференцировать редкие формы врожденной патологии, такие, как семейная недостаточность β -ЛХАТ, которая у человека и приматов нарушает поглощение клетками эссенциальных полиеновых жирных кислот, приводя к атеросклерозу, и семейная гиперальфаipoproteинемия, для которой, наоборот, характерна резистентность к атеросклерозу. Методы капиллярного ЭФ, высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонках с гелем и метод ЯМР-спектроскопии можно использовать для целей фенотипирования семейных форм ГЛП [29].

Для диагностики специфических генетических дислипидемий может использоваться генотипирование аполипопротеина Е (апо Е) и генов, связанных с развитием наследственной гиперхолестеринемии. Апо Е представлен в трех изоформах (апо Е2, апо Е3 и апо Е4). Генотипирование апо Е в основном используется для диагностики дисбеталипопротеинемии (гомозиготность по апо Е2) и показано в случае наличия тяжелой комбинированной гиперлипидемии [30].

Алгоритмы диагностики семейной гиперхолестеринемии (СГХС)

Диагноз СГХС ставится на основании высокого уровня Х-ЛПНП, наличия ксантом, утолщения ахилловых сухожилий, ксантеллазм, и оценки по одному из диагностических алгоритмов. Диагноз гомозиготной формы СГХС весьма вероятен, если уровень Х-ЛПНП превышает 13 ммоль/л. Для постановки диагноза необходимо иметь как минимум два результата анализов, свидетельствующих о повышении уровня Х-ЛПНП. Отсутствие у пациента ксантом и утолщения ахилловых сухожилий более 1,3 см не исключает диагноз СГХС. Для подтверждения доминантного характера наследования необходимо собрать семейный анамнез и убедиться в том, что у ближайших родственников больного значительно повышен уровень Х-ЛПНП. Пациентам с СГХС должен быть предложен тест ДНК-диагностики для

подтверждения наследственного характера заболевания [31]. К настоящему времени в мире существуют три научных группы, разработавших рекомендации для больных с СГХС (US MedPedProgram, theSimonBroomRegisterGroup (UK), Датские диагностические критерии DutchLipidClinicNetwork).

ДНК диагностика СГХС. ДНК диагностика проводится с целью идентификации мутации генов, ответственных за развитие заболевания. К настоящему времени установлены мутации трех генов, которые вызывают СГХС (ген ЛПНП рецептора, ген апопротеина апо В-100 и ген фермента-конвертазы рецептора ЛПНП — PCSK9). ДНК-тест имеет высокую чувствительность (90—99,5%), но не всегда дает положительный ответ. Положительный тест ДНК диагностики не всегда подтверждает диагноз СГХС. По результатам датского исследования, у 40% пациентов с определенным диагнозом СГХС не удалось найти мутаций гена, вероятно, из-за большого числа их мутаций, определяющих развитие СГХС [31].

Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии. Для этой формы заболевания характерны следующие клинические и лабораторные признаки [32]:

- раннее начало ИБС, иногда в возрасте 5—10 лет, но чаще во второй декаде жизни, без лечения пациенты погибают в возрасте 30—40 лет;
- выраженная ГХС с уровнем общего ХС, превышающим значения 15—20 ммоль/л;
- уровень ТГ, как правило, не превышает нормальных значений;
- клинические проявления: ИБС, атеросклероз корня аорты, атероматоз створок аортального клапана с развитием стеноза, туберозный и сухожильный ксантоматоз с локализацией на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых, локтевых и коленных суставов, утолщение ахилловых сухожилий;
- наличие вышеперечисленных признаков в различной степени у родителей и ближайших родственников больного;

• терапия статинами, как правило, малоэффективна [33].

Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии. Для этой формы СГХС характерны следующие клинические и лабораторные признаки [32]:

- дебют ИБС в возрасте 30—40 лет;
- уровни ОХ в пределах значений 7—12 ммоль/л;
- уровень ТГ обычно не превышает нормальных значений, но в отдельных случаях может быть повышен (например, у лиц с сопутствующим СД и/или с ожирением);
- уровень ХС-ЛПВП нормальный или снижен;
- туберозные ксантомы, которые так же, как и при гомозиготной форме СГХС, локализуются на

разгибательных поверхностях пястно-фаланговых, локтевых, коленных суставов, в местах прикрепления коленных сухожилий к большеберцовой кости, утолщение ахилловых сухожилий, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы. При наличии перечисленных признаков диагноз СГХС весьма вероятен. Для уточнения характера мутации генов ЛПНП рецептора или апоВ необходимо провести генетическую диагностику и также обследовать ближайших родственников больного, желательно с проведением у них генетического теста на СГХС [32].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день на вооружении врачей есть современные и высокоэффективные методы для дифференциальной диагностики дислипидемий. Для диагностики используют как биохимические (ультрацентрифугирование, электрофорез и др.), физические (ЯМР-спектроскопия), так и молекулярные (ДНК-тест) методики диагностики. Биохимические методики используют в основном для первичной диагностики дислипидемий, тогда как остальные методики нужны для постановки более точного диагноза. ДНК-диагностику полезно применять для лиц, имеющих родственников, у которых была диагностирована одна из наследственных форм дислипидемии (например, гиперхолестеринемия), чтобы, в случае положительного тестирования, можно было начать профилактику как можно раньше.

Дислипидемии важно диагностировать на ранних этапах, так как это патологическое состояние организма может привести к таким серьезным заболеваниям, как атеросклероз, а в дальнейшем и к ССЗ. Благодаря современным методикам диагностирование осуществляется эффективно и в короткие сроки [34].

References

1. Sobenin I.A., Karagodin V.P., Mel'nichenko A.A., Orekhov A.N. Cholesterol of circulating immune complexes as biomarker of atherosclerosis. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2012; (3): 99-103. (In Russian)
2. Feoktistov A.S., Gavrilin M.A., Karagodin V.P., Bobryshev Yu.V., Orekhov A.N. Promising therapeutic approaches to inhibition of atherogenic modification (desialylation) of low density lipoproteins. *Pathogenesis.* 2013; 11(2): 46-50.
3. Gofman J.W., Lindgren F.T., Elliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem.* 1949; 179(2): 973-9.
4. Rizzo M., Berneis K. Lipid triad or atherogenic lipoprotein phenotype: a role in cardiovascular prevention? *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12(5): 237-9.
5. Chernova E.V., Sobenin I.A., Melnichenko A.A., Karagodin A.P., Orekhov A.N. Serum atherogenicity as a pathogenetic target for direct anti-atherosclerotic therapy. *Pathogenesis.* 2013; 11(2): 28-41.
6. Rached F.H., Chapman M.J., Kontush A. An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(1): 57-63.
7. Orekhov A.N., Mukhamedova N.M., Sviridiov D.D., Karagodin V.P., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A. et al. Study of anti-inflammatory effect of high density lipoproteins. *Pathogenesis.* 2012; 10(2): 83-90. (In Russian)
8. Melnichenko A.A., Orekhova V.A., Sobenin I.A., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Development of novel cell models for the evaluation of cholesterol efflux. *Pathogenesis.* 2013; 11(4): 39-48. (In Russian)
9. Ivanova M.M., Borodachev E.N., Sazonova M.A. Human pathologies associated with mutations of mitochondrial genome. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2012; (3): 115-22. (In Russian)
10. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke. *Curr Top Med Chem.* 2009; 9(14): 1291-1297.
11. Bukrinsky M.L., Karagodin V.P., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A., Sobenin I.A. et al. Cholesterol homeostasis dependence on Nef expression in HIV-infected cells. *Pathogenesis.* 2011; 9(1): 34-7. (In Russian)
12. Ahmed S.M., Clasen M.E., Donnelly J.E. Management of dyslipidemia in adults. *Am Fam Physician.* 1998; 57(9): 2192-204.
13. Borodachev E.N., Sobenin I.A., Karagodin V.P., Bobrishev Y.V., Orekhov A.N. Multiple modified low density lipoprotein in diabetes mellitus. *Pathogenesis.* 2013; 11(4): 16-21. (In Russian)
14. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren W.M., Albus C., et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2013; 14(5): 328-92.
15. Temchenko A.V., Nikiforov N.G., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., Karagodin V.H., Sobenin I.A. et al. Achievements in therapy of atherosclerosis. *Pathogenesis.* 2013; 11(2): 11-8.
16. Klose G., Laufs U., Mdrz W., Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(31-32): 523-9.
17. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6): 499-502.
18. Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P., Kaptoge S., Ray K.K., Thompson A., et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302(18): 1993-2000.
19. Langsted A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008; 118(20): 2047-56.
20. Eaton C.B. Hyperlipidemia. *Prim Care.* 2005; 32(4): 1027-55.
21. Chokshi N., Blumenschein S.D., Ahmad Z., Garg A. Genotype-phenotype relationships in patients with type I hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3): 287-95.
22. Bilen O., Pokharel Y., Ballantyne C.M. Genetic Testing in Hyperlipidemia. *Cardiol Clin.* 2015; 33(2): 267-75.

23. Vengoechea J., McKelvey K.D. Cholesterol and family history: when genetics matters. *J Ark Med Soc.* 2015; 111(9): 184-6.
24. Kei A., Miltiadous G., Bairaktari E., Hadjivassiliou M., Cariolou M., Elisaf M. Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World J Clin Cases.* 2015; 3(4): 371-6.
25. Lewis G.F., Xiao C., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev.* 2015; 36(1): 131-47.
26. Fallat R.W., Glueck C.J. Familial and acquired type V hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 1976; 23(1): 41-62.
27. Rehman H.U. The work-up for mixed hyperlipidemia: a case study. *J Fam Pract.* 2012; 61(3): 133-6.
28. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1965; 31: 321-7.
29. Watson K.E., Stocker E.H., Jacoby D.S., McCullough P.A. Advanced lipid testing: when, why, and in whom? *Rev Cardiovasc Med.* 2014; 15(4): 310-7; quiz 318-319.
30. Wierzbicki A.S., Humphries S.E., Minhas R.; Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008; 337: a1095.
31. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet.* 2015; 8: 27-36.
32. Pejic R.N. Familial hypercholesterolemia. *Ochsner J.* 2014; 14(4): 669-72.
33. Titov V.N. Statin-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013; 11(1): 18-26.
34. Aladinsky V.A., Nikiforov N.G., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., Karagodin V.P., Sobenin I.A. et al. Direct antiatherosclerotic therapy: possible approaches, results of clinical trials. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2013; (4): 76-83. (In Russian)

Поступила 11.11.15

Сведения об авторах:

Карагодин Василий Петрович — доктор биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии НИИОПП, e-mail: vрка@mail.ru

Орехов Александр Николаевич — доктор биол. наук, проф., рук. лаб. ангиопатологии НИИОПП, директор НИИ атеросклероза, e-mail: a.h.orexob@gmail.com