

27 мая

17:30

ПСПБГМУ им. И.П. Павлова
Зал Ученого совета
(ул. Льва Толстого, д. 6–8,
административный корпус, 3 этаж)

541 заседание

Санкт-Петербургского
общества патофизиологов

«Анализ причины нарушения липидного
обмена: возможности молекулярной
медицины»



Лапин Сергей Владимирович

кандидат медицинских наук,
заведующий клинко-диагностической
лабораторией,
Научно-методический центр Минздрава
России по молекулярной медицине,
ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России



Санкт-Петербургское
общество
патофизиологов

📍 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
☎ +7 (812) 338-70-35, +7 (812) 338-70-69
✉ pathophysiology@yandex.ru 🌐 pathophysiology.ru



Webinar



37:50

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

541 заседание Санкт-Петербургского общест

Фрамингенское исследование (1948-2025)



Framingham Heart Study

Дата	Результаты
1948	Начало исследования
1957	АГ и ГХ связаны с риском ИБС
1961	Термин « фактор риска »
1962	Курение повышает риск ИБС
1967	Ожирение повышает риск ИБС
1970	АГ повышает риск инсульта
1974	СД повышает риск ИБС
1988	Низкий ХС ЛПВП связан со смертностью
1988	Система оценки рисков (NCEP ATP I-III)
2006	Полногеномное исследование
2009	Описание генетических локусов
2023	Биобанк и результаты

- г. Фраминген в пригороде Бостона;
- В 1953 из 10.000 населения отобрано 5209 лиц в возрасте 30-62 года «**оригинальная когорта**»;
- Обследование 1 раз в 2 года;
- В 1971 году 5124 сыновей и дочерей вошли в «**исследование потомков**» – обследование 1 раз в 4 года;
- В 2002 сформирована «**когорта третьего поколения**», 4095 участников из детей «исследования потомков»;
- <https://www.framinghamheartstudy.org/>





Дислипидемия не болезнь, а фактор риска

*Клинические рекомендации МЗ РФ 2023:
«Нарушения липидного обмена»
Российское кардиологическое общество*

- **Дислипидемии (ДЛП) – состояния, когда концентрации липидов и липопротеинов выходят за пределы нормы, что способствует развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний;**
- Данные национального многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (21000 чел.):
 - Распространенность уровней ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л **составляет 58,4%, в возрастной группе 55-64 года – 74,5%;**
 - Уровень ОХС $\geq 6,2$ ммоль/л - 23% популяции, ХС ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л - 20,6%;
 - Повышенный уровень ТГ обнаружен у 30,2% мужчин и 20,1% женщин;
- Различают **первичные (генетические) и вторичные (приобретённые) дислипидемии.**

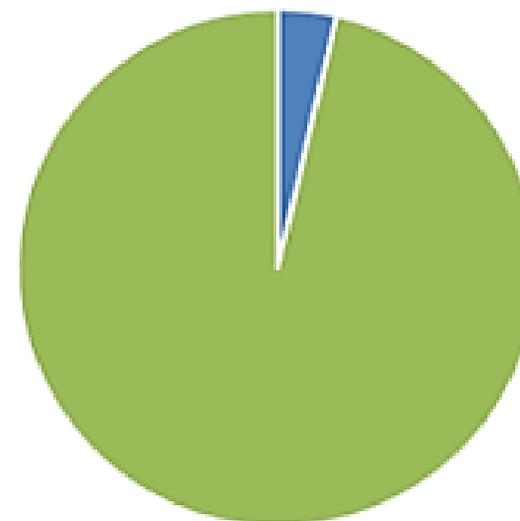
Распределение общего холестерина у жителей СПб

120 552 пациентов в возрасте старше 18 лет, сдавших липидограмму в лабораториях «Хеликс» за период 2023 – 2024 гг, с триглицеридами в пределах нормы

>7,5ммоль/л

3,66%
(n=4409)

**Каждый 25 человек в СПб
потенциально имеет тяжелую форму
нарушения липидного обмена!!!**



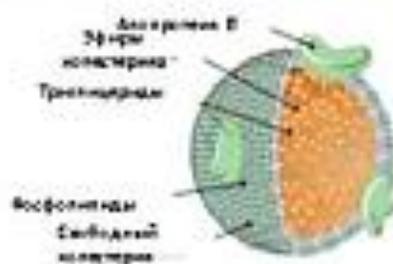
■ >7,5ммоль/л ■ менее 7,5 ммоль/л



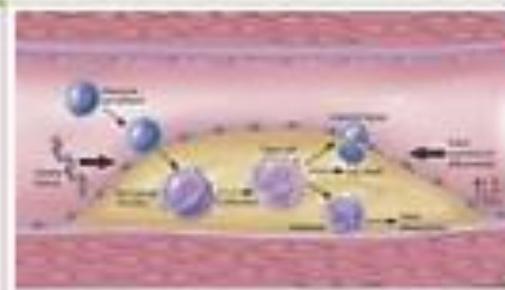
Аничков Н.Н.
1885-1964

Причины атеросклеротического поражения сосудов

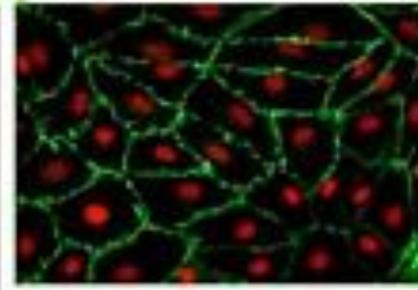
Изменение липидного обмена



Системное хроническое воспаление



Дисфункция эндотелия



Первичные причины

Наследственные формы обмена липидов («семейные» т.е. аутосомно-доминантные)
~1 из 150-200 человек

Вторичные причины

Метаболический синдром: курение, лишний вес, западная диета, гиподинамия

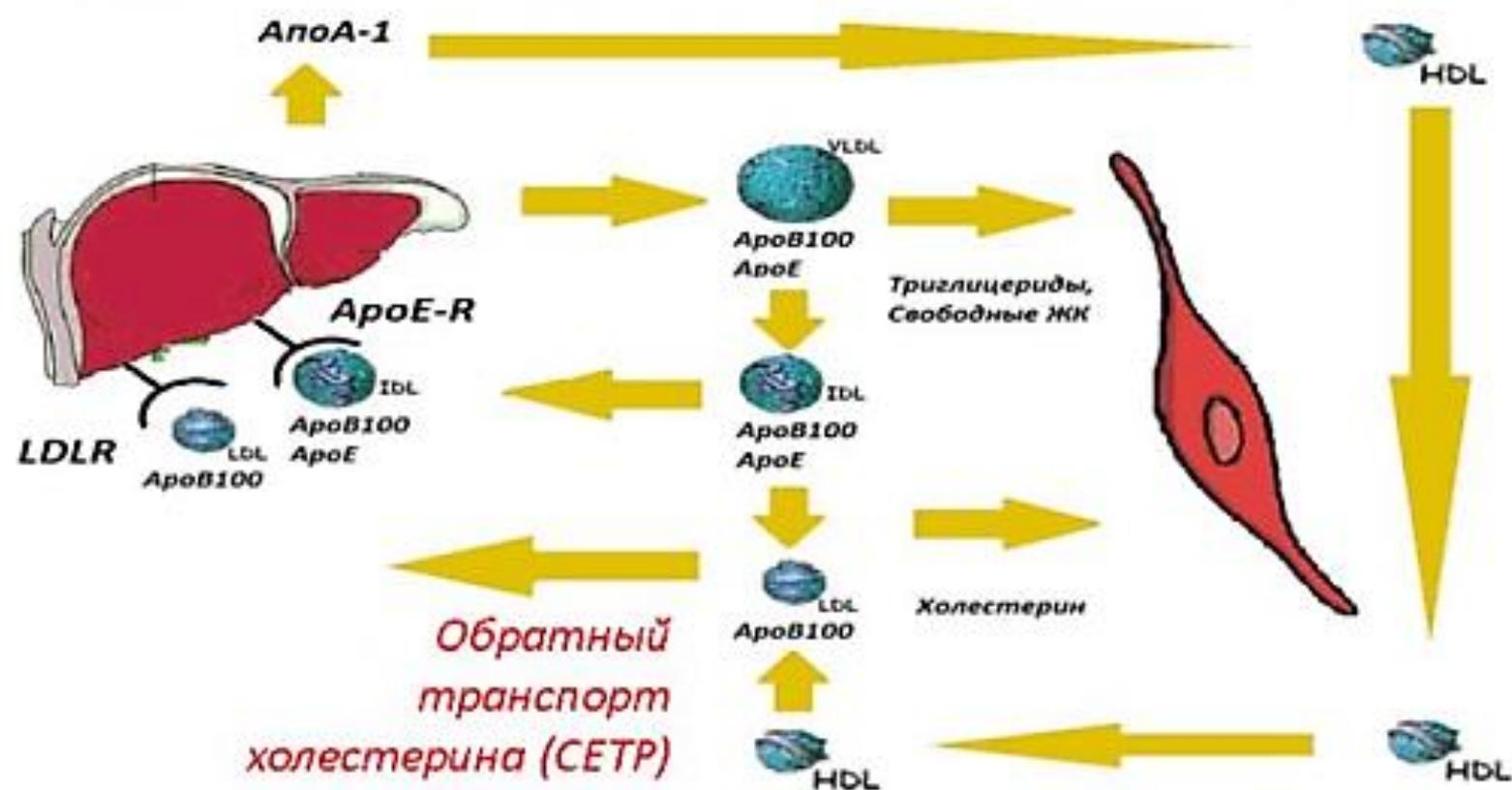
Диабет и гипотиреоз

Хр. болезнь почек

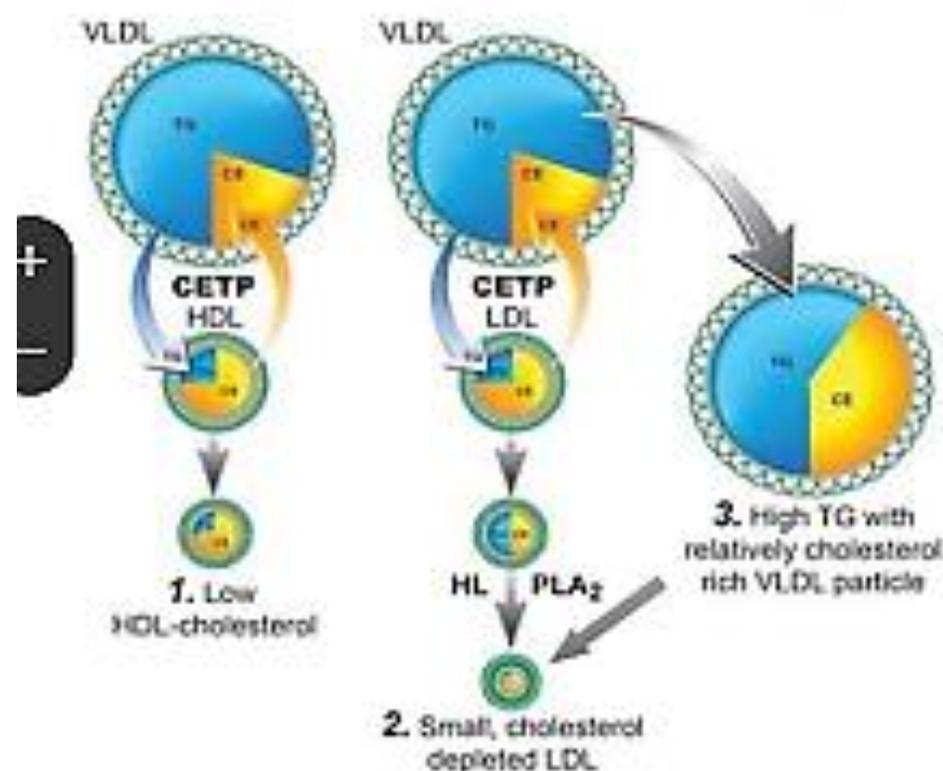
Гипертоническая болезнь

Хр. воспалительные заболевания

Круговорот эндогенных липидов в организме



Патогенез липидных нарушений при метаболическом синдроме (холестерин эфир трансферазный белок - CETP)



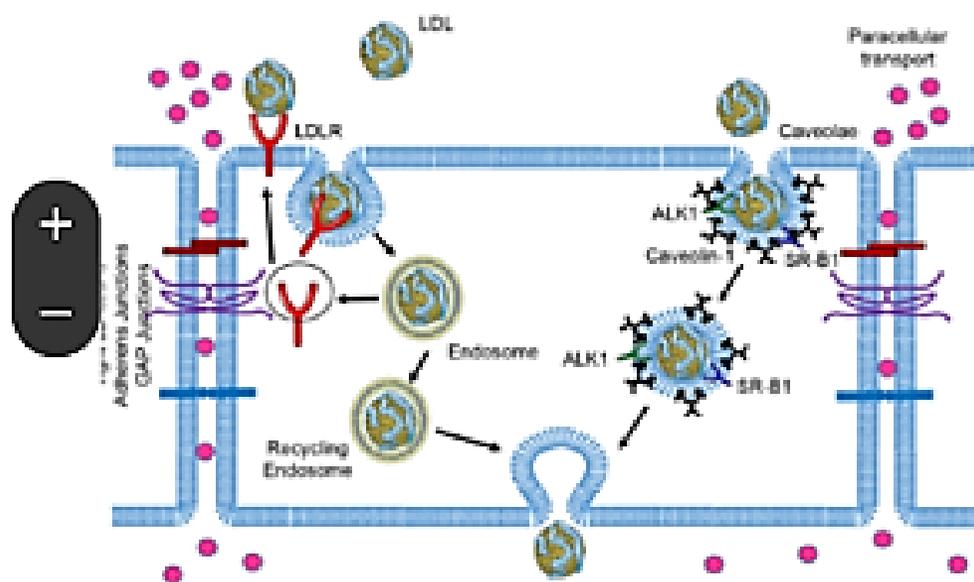
ПОВЫШЕННОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ КАЛОРИЙ =

ОЖИРЕНИЕ + повышение триглицеридов ЛПОНП

1. Обмен холестерина ЛПВП на триглицериды = **снижение холестерина HDL**;
2. Истощение холестерина ЛПНП = **увеличение мелких плотных ЛПНП**, которые плохо захватываются LDLR и окисляются в макрофагах;
3. **Увеличение холестерина в ЛПОНП** – формирование проатерогенного метаболизма с накоплением мелких плотных ЛПНП;



Мелкие плотные ЛПНП (sdLDL) как основа патогенеза атеросклероза при метаболическом синдроме



• Zhang, Xinbo, Fernández-Hernando, Carlos Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis // *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2018, 10.3389/fcvm.2018.00130

- В зависимости от исходного содержания ТГ в ЛПОНП формируется несколько популяций ЛПНП (I, II, III и IV);
- Персистенция в циркуляции (норма 2-4 дня) и действие ферментов HL и CEPT приводит формированию **мелких плотных ЛПНП (менее 25,5 нм)** имеющих преимущество в трансцитозе через эндотелий;
- **Оксисленные ЛПНП** под действием ферментов эндотелия (NOS, MPO, NADPH oxidase и др.) становятся мишенью для сквенджер рецепторов макрофагов;

• Qiao Ya-Nan, Zou Yan-Li, Guo Shou-Dong Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis // *Frontiers in Physiology* 2022, 10.3389/fphys.2022.931931



Определение риска по шкале оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска (смертности)

Риск	Определение
Низкий риск	SCORE2 <2,5% (<50 лет); <5% (50-69 лет); <7,5% (≥70 лет)
Умеренный риск	СД1 моложе 35 лет, СД2 моложе 50, без поражения органов мишеней и ФР SCORE2 <2,5% (<50 лет); <5% (50-69 лет); <7,5% (≥70 лет)
Высокий риск	ОХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥4,9 ммоль/л и/или АД ≥180/110 мм рт.ст; СГХС без ФР; СД без поражения органов мишеней, СД ≥ 10 лет + ФР; ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73м ² ; SCORE2 ≥ 2,5-7,5% (<50 лет), ; 5-10% (50-69 лет), 7,5-15% (≥70 лет)
Очень высокий риск	АССЗ, СД+поражение органов мишеней, СД >20 лет, ≥3 ФР; ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73м ² ; СГХС с ФР или АССЗ, SCORE2 ≥ 7,5% (<50 лет), ; ≥10% (50-69 лет), ≥15% (≥70 лет)
Экстремальный риск	2 и более АССЗ за 2 лет, несмотря на гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л;



Инструменты для обследования пациентов с дислипидемией (КИ МЗ РФ 2023)

- Выявление основных факторов риска;
 - Выявление клинических симптомов;
 - Выявление инструментальных признаков;
 - Риск по шкале SCORE2, шкале 10 летнего риска;
 - **Лабораторное обследование;**
 - Критерии голландских липидных клиник (DLCN) включает **молекулярно-генетическое обследование на семейную гиперхолестеринемию (LDLR, APOB и PCSK9);**
- Всем лицам старше 40 лет рекомендуется липидный профиль, включая **ХС ЛВП, ХС ЛНП, ХС не ЛВП**
 - Пациентам с дислипидемией следует оценить уровни глюкозы, креатинина, мочевины, общего билирубина, АЛТ, АСТ, КФК и общий (клинический) анализ крови;
 - В случае дислипидемии на фоне триглицеридемии и метаболического синдрома рекомендуется обследование **апо-В100**;
 - Хотя раз в жизни исследовать **Lp (a)**, уровни выше 50 мг/дл ассоциированы с увеличением СС риска, выше 180 мг/дл эквиваленты гетерозиготной СГХС;

Лабораторные тесты для диагностики нарушений липидного обмена



Липидограмма: ТГ, ОХС, ЛПВП, ЛПНП (прямое), не-ЛПВП-Х;



Электрофорез липидов: электрофорез холестерина и электрофорез триглицеридов с типирование по классификации Фридрикса (ВОЗ);



Исследование аполипротеина В100;
Исследование Lp(a)



Генетические исследования: LDLR, ApoB100, PCSK9, ApoE2/2;
Полигенный индекс при полигенной наследственной гиперхолестеринемии
Фармакогенетические исследования: подбор терапии статинами

Липидный спектр:

1. Общий холестерин
2. Триглицериды
3. Холестерин ЛПВП

измеряем

рассчитываем

«Традиционная» липидограмма:

- ХС-нелПВП
- ЛПОНП
- Индекс (коэффициент атерогенности) =
не ЛПВП-ХС/ХС-ЛПВП (норма <3)

4. Холестерин ЛПНП
или прямой метод

Расчет

Формула Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$$

$$\text{ХС ЛПНП (мг/дл)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/5$$

Формула Фридвальда

не применима при:

1. Гипертриглицеридемии (ТГ >4,5 ммоль/л или >400мг/дл),
2. III типе дислипидемии,
3. Взятии крови не натощак.

Формула Фридвальда

дает **неточные результаты** при:

1. Умеренно повышенных триглицеридах (>200 мг/л),
2. Нефротическом синдроме,
3. Сахарном диабете,
4. Заболеваниях печени,
5. Низком уровне ХС ЛПНП

Недостатки липидограммы как системы измерений

- **Косвенные измерения** (измеряется холестерин липидных фракций);
- **Биологическая вариация** (разброс связан с диетой, положением тела, циркадным ритмом, инфекция, беременность, биоматериал)
- **Голодание** (ХМ в плазме завышают ТГ, понижают ХС-ЛПНП, не влияет на ХС и ХС-ЛПВП) – голодание минимум 9 часов **ОБЯЗАТЕЛЬНО** для липидограммы!;
- **Аналитическая ошибка** (CV% 2-х этапных методов > CV% одноэтапных);
- **Интерферирующие вещества** (стеролы, аскорбиновая кислота, билирубин, гемоглобин, хилез);
- **Расчетные методы** (увеличение ошибки, связанное с допущениями; ТГ > 200 мг/л, нефротическом синдроме, СД1, холестазах, низком ХС-ЛПВП);
- **Ограниченное использование при первичных дислипидемиях**

Показатель	CV% биол.	CV% тест*
ХС	5%	≤3%
ТГ	17,8%	≤5%
ХС-ЛПВП	7,1%	≤5%
ХС-ЛПНП	8,2%	≤4%
АпоВ	6,4%	-

* Аналитические требования NCEP

Липидограмма	Причины
↑ХС и ↑ХС-ЛПНП, ↓ХС-ЛПВП	Гипотиреозидиам и нефротический синдром, стеронды, диуретики, холестазах (обструкция или внутривенч.)
↑ТГ и ↓ЛПНП и ↓ХС-ЛПВП	Инсулинорезистентность, ХПН, диуретики, циклоспорин, бета-блокаторы, ХПН, антилипемии
↑ХС и ↑ТГ	Высокдозные стеронды, циклоспорин, СД2, гипотиреозидиам, ХНП/ХС, алкоголизм, метаболический синдром;
↓ХС-ЛПВП	Анаболические стеронды, бета-блокаторы, прогестерон, ретиноиды
↑ХС-ЛПВП	Фенитоин, рифамицин, эстрогены



Электрофоретические паттерны при различных типах дислипидемий

Коды гиперлипидемий по МКБ-10

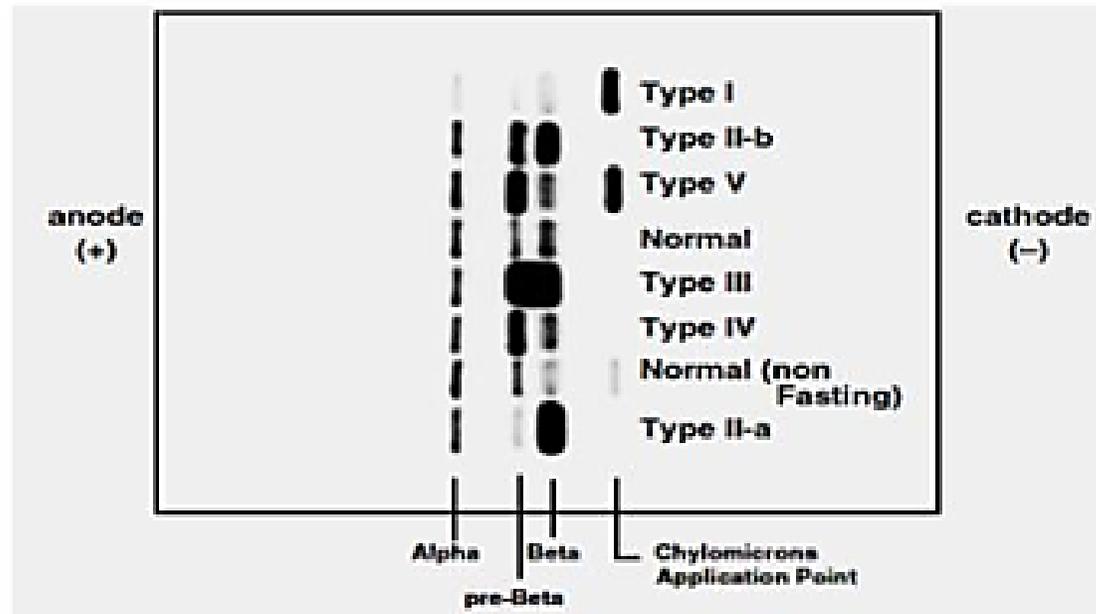
E78.0 Эссенциальная гиперхолестеринемия (включая семейную форму) тип IIa (ЛНП);

E78.1 Эссенциальная гипертриглицеридемия тип IV (ЛОНП);

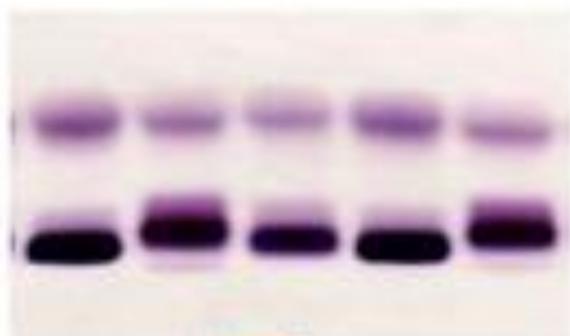
E78.2 Смешанная гиперлипидемия тип IIb (пре бета липопротеидемия);

E78.3 Смешанная гипертриглицеридемия тип V и тип I;

E78.4 Семейная комбинированная гиперлипидемия;



Варианты электрофореза липопротеинов



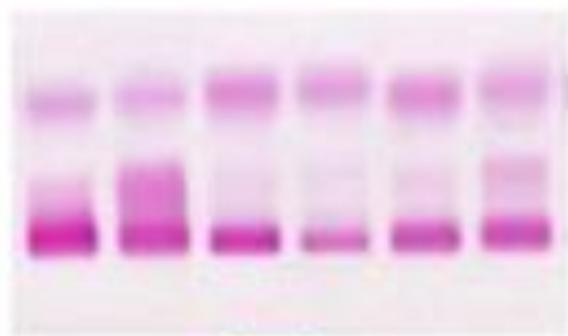
Селективная окраска ХС

ХС ЛПВП

ХС ЛПНП

ХС ЛПОНП

ХС хиломикронов



Селективная окраска ТГ

ТГ ЛПВП

ТГ ЛПНП

ТГ ЛПОНП

ТГ хиломикронов

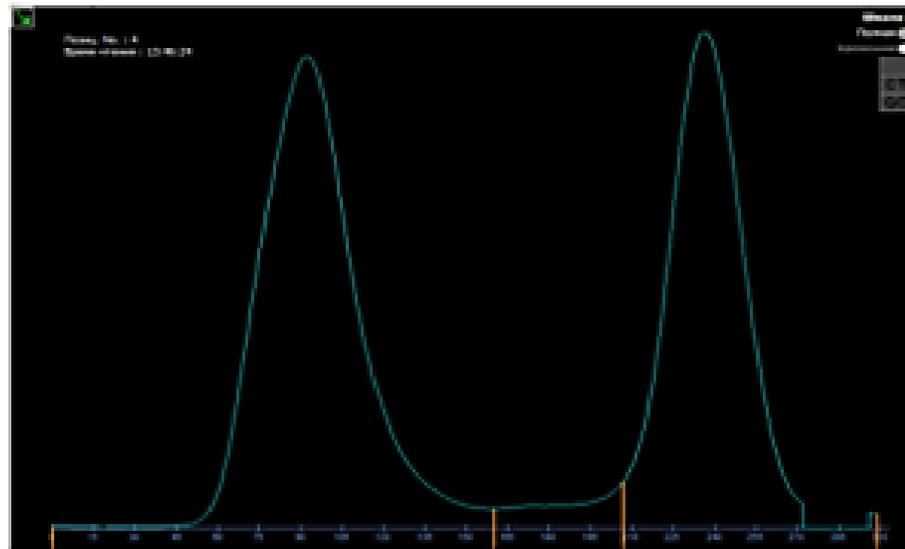
ТГ ЛП(а)



Холодовой тест с оценкой липокрита (%%) и хилеза

Норма

Холестерин (<5 ммоль/л)



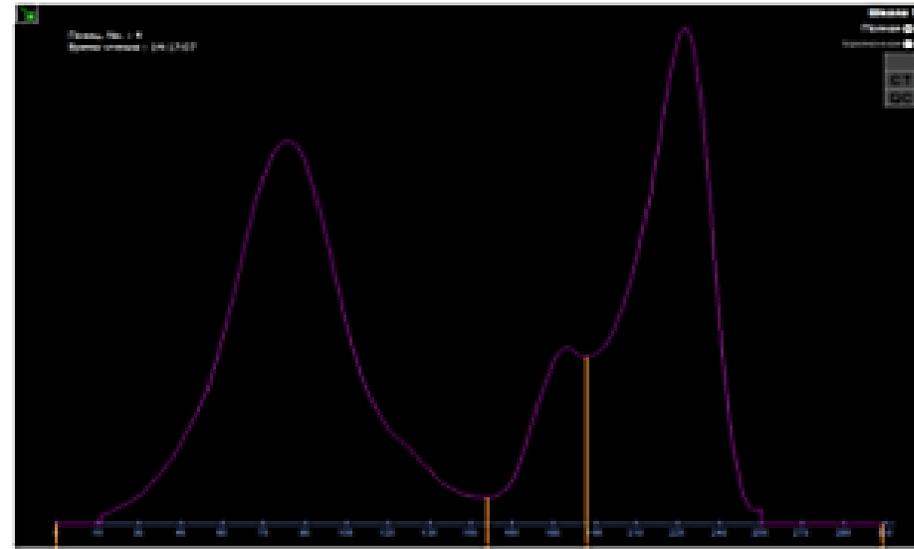
Значения фракций

Название	%	mmol/l
HDL	53,3	1,96
VLDL	3,3	0,12
LDL	43,4	1,60

Конц.
3,68 mmol/l

Холестерин

Триглицериды (<1,7 ммоль/л)



Значения фракций

Название	%	mmol/l
HDL	50,7	0,26
VLDL	9,7	0,05
LDL	39,6	0,20

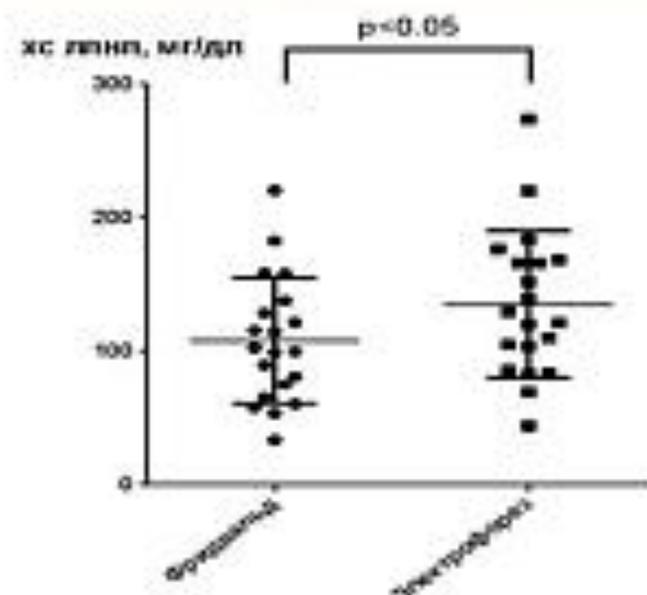
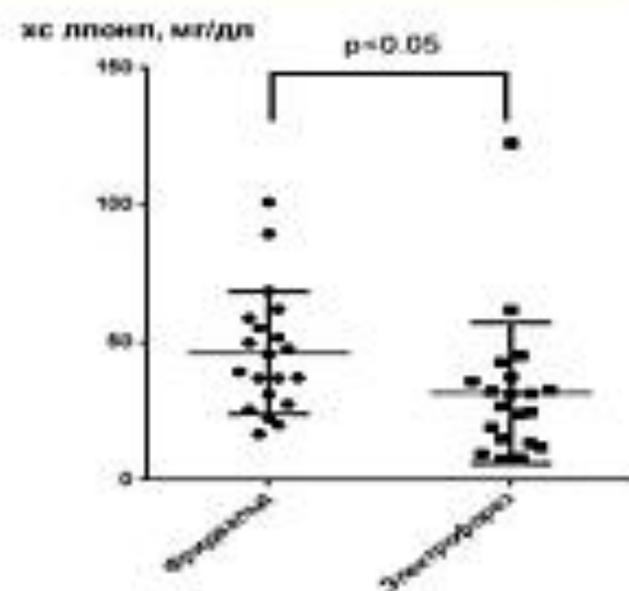
Конц.
0,51 mmol/l

Сравнение биохимического и электрофоретического методов

формула Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП (в мг/дл)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - (\text{TГ}/5)$

концентрация **ХС-ЛПОНП**, рассчитанная по формуле Фридвальда, представляет собой концентрацию ТГ, деленную на 5, и является **завышенной**.

В результате происходит **занижение истинной концентрации ХС-ЛПНП**.



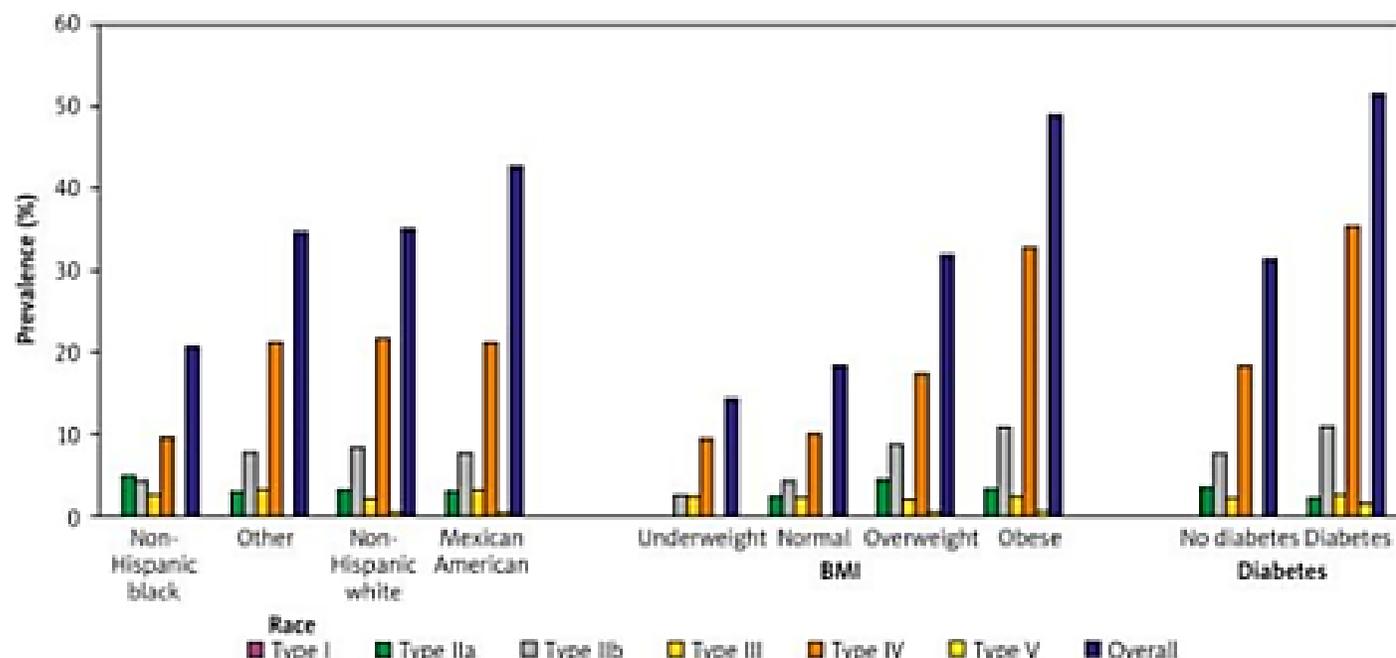


50:56

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

541 заседание Санкт-Петербургского общест

Частота основных типов дислипидемий в общей популяции США (N=5272 образца)



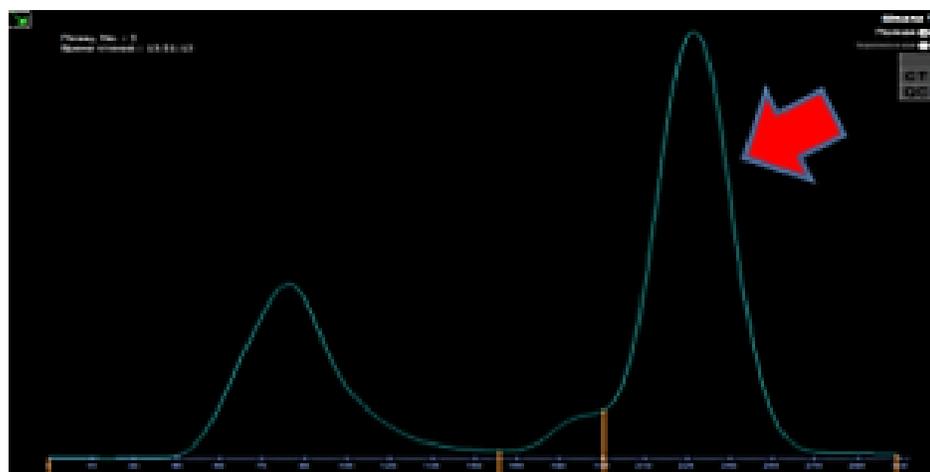
Дислипидемия	Процент (%)
Нет	66,1
Тип I	0.05
Тип IIa	3.2
Тип IIb	8.0
Тип III	2.0
Тип IV	20.5
Тип V	0.15

Классификация дислипидемий ВОЗ (по D. Fredrickson, 1967)

Тип	ХС	ТГ	Изменения	Генетическое заболевание	Ген	Частота*	Тип наследования
I	↑	↑↑↑	↑ ХМ	Семейная гиперхиломикронемия	<i>LPL</i>	1:1 000 000	AR
				Дефицит GPIIIBP1	<i>GPIIIBP1</i>	<1:1 000 000	AR
IIa	↑↑↑	N	↑ ЛПНП	Семейная гиперхолестеринемия	<i>LDLR</i>	1:150 - 1:500	AD
					<i>APOB</i>	1:150-1:500	AD
					<i>PCSK9</i>	<1:1 000 000	AD
					Аутосомно-рецессивная гиперхолестеролемиа	<i>LDLRAP</i>	<1:1 000 000
			Ситостеролемиа	<i>ABCG5/ABCG8</i>	<1:1 000 000	AR	
IIb	↑↑	↑	↑ ЛПНП и ЛПОНП	Семейная комбинированная гиперлипидемия	Полигенное заболевание	0,5:100 - 2:100	-
III	↑↑	↑↑	↑ ЛПНП	Семейная дисбеталипопротеинемия	<i>APOE (2/2)</i>	1:10 000-2:100	AR
IV	N/↑	↑↑	↑ ЛПОНП	Семейная гипертриглицеридемия	Полигенное заболевание	10-20%	-
V	↑↑	↑↑↑	↑ ХМ и ЛПОНП	Дефицит ApoC-3	<i>APOC2</i>	<1:1 000 000	AR
				Дефицит ApoA-V	<i>APOB</i>	<1:1 000 000	

Дислипидемия IIa при дефекте LDLR/ApoB100 (Семейная гиперхолестеринемия)

Холестерин

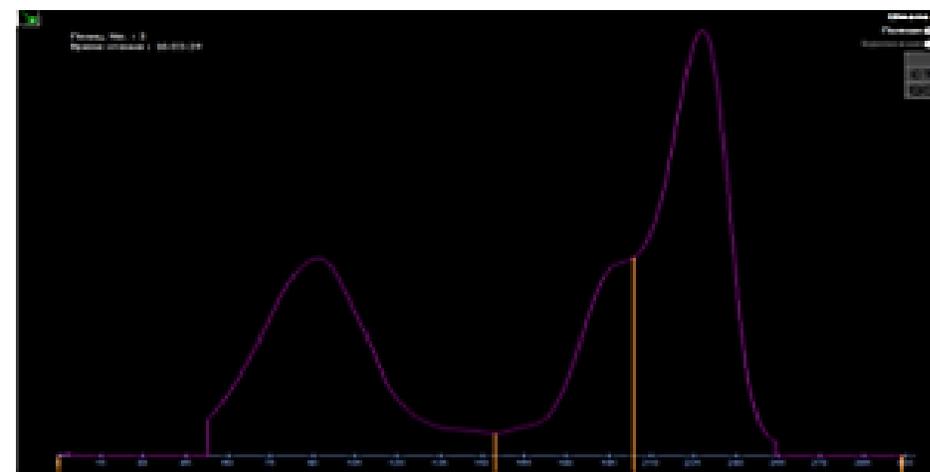


Значения фракций

Название	%	mmol/l
HDL	32,5	2,12
VLDL	4,4	0,29
LDL	63,1	4,12 >

Конц.
6,53 mmol/l

Триглицериды

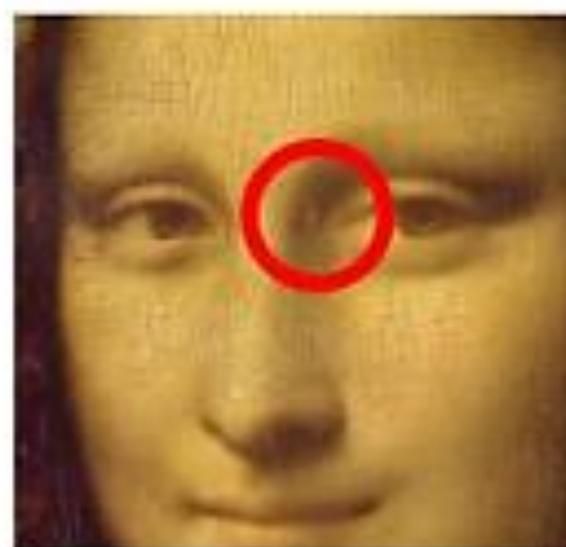


Значения фракций

Название	%	mmol/l
HDL	36,6	0,38
VLDL	17,9	0,19
LDL	45,5	0,48

Конц.
1,05 mmol/l

Признаки семейной гиперхолестеринемии

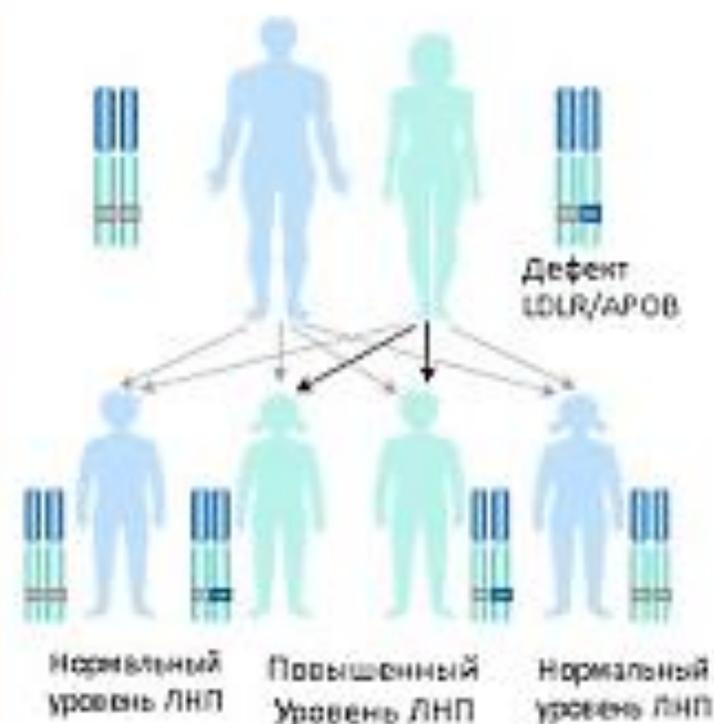


Общий холестерин:
>7,5 ммоль/л у взрослых
>6,7 ммоль/л у детей
Холестерин ЛПНП:
>4,9 ммоль/л у взрослых
> 4,0 ммоль/л у детей;

Ксантомы, ксантелазмы,
корнеальная дуга (до 45 лет)

Генерализованный атеросклероз и
ранние С/С осложнения
(муж <55 лет, жен <60 лет)

Семейный анамнез ранних ССО или
высокого ХС-ЛПНП или ксантом



DLCN критерии 2004

Формы семейной гиперхолестеринемии

Моногенная форма

Наиболее частая причина семейной СГХ
20-50% всех случаев

Полигенная семейная

Объясняет до 20% случаев «mut-» случаев СГХ

Семейная гиперхолестеринемия без мутаций

Критериальный диагноз при отсутствии мутаций

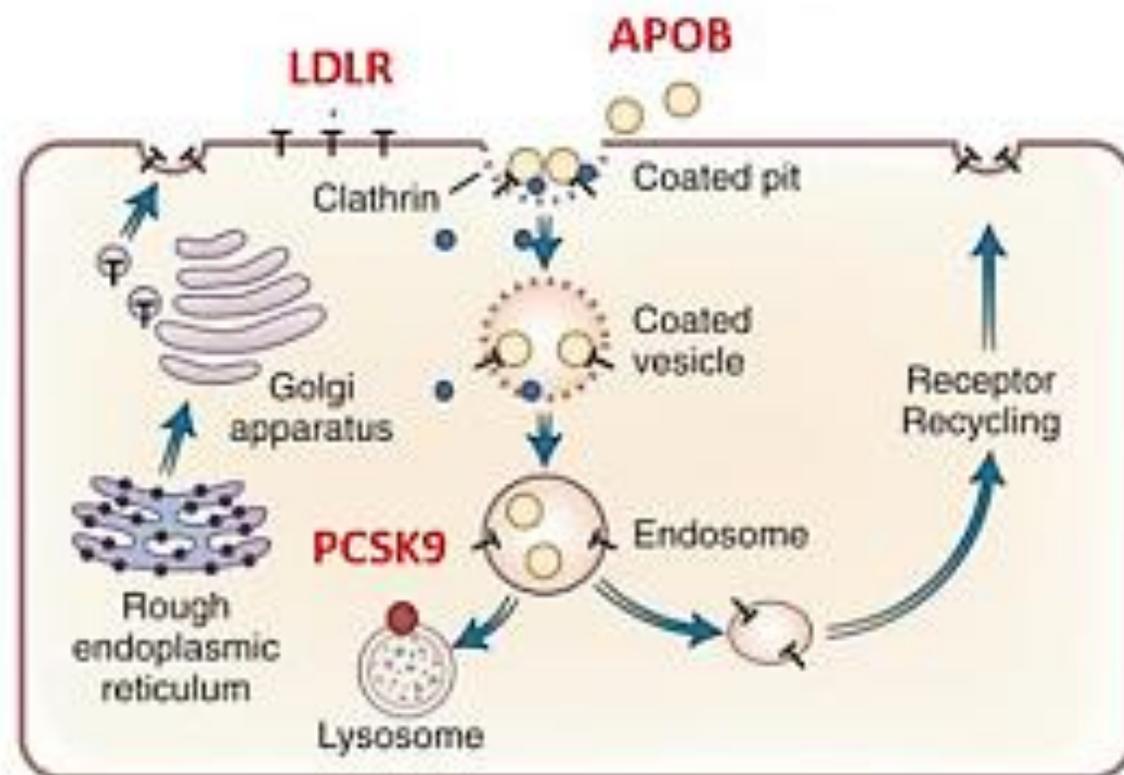
Обследование: - Дефекты генов LDLR, APOB, PCSK9;
- Полигенный индекс атеросклероза;

Моногенные формы семейной гиперхолестеринемии

Наследуемые мутации в генах LDLR, APOB, PCSK9

Аутосомно-доминантная форма

Моногенная форма – мутация в 1 гене => семейная гиперхолестеринемия



Патогенные варианты гена LDLR

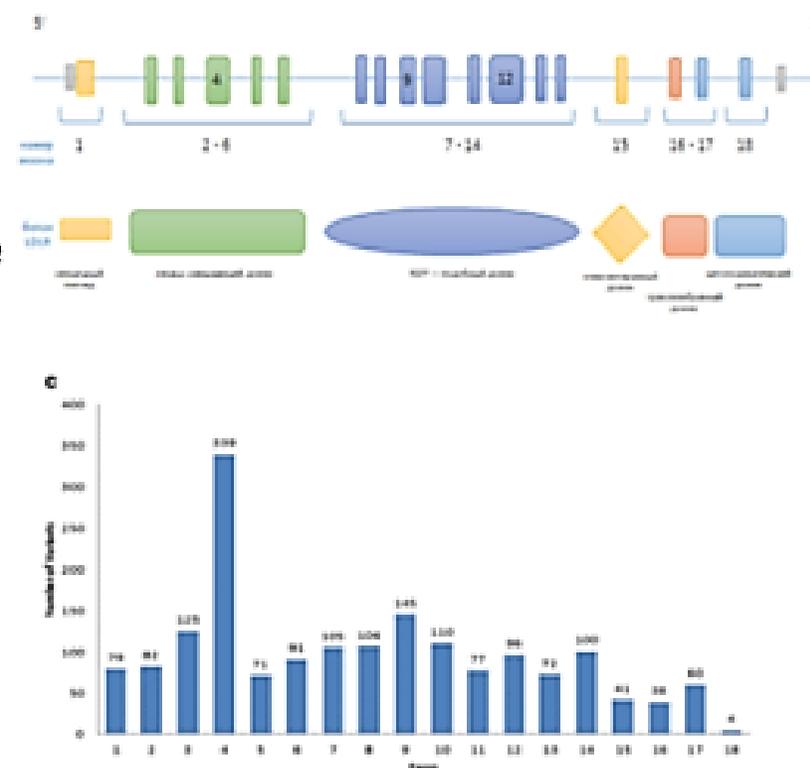
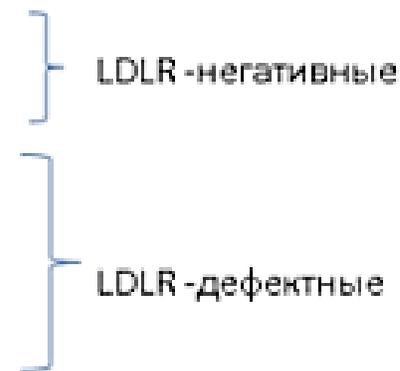
18 экзонов

В основном точечные замены, до 10% делеции и дупликации экзонов

6 типов мутаций:

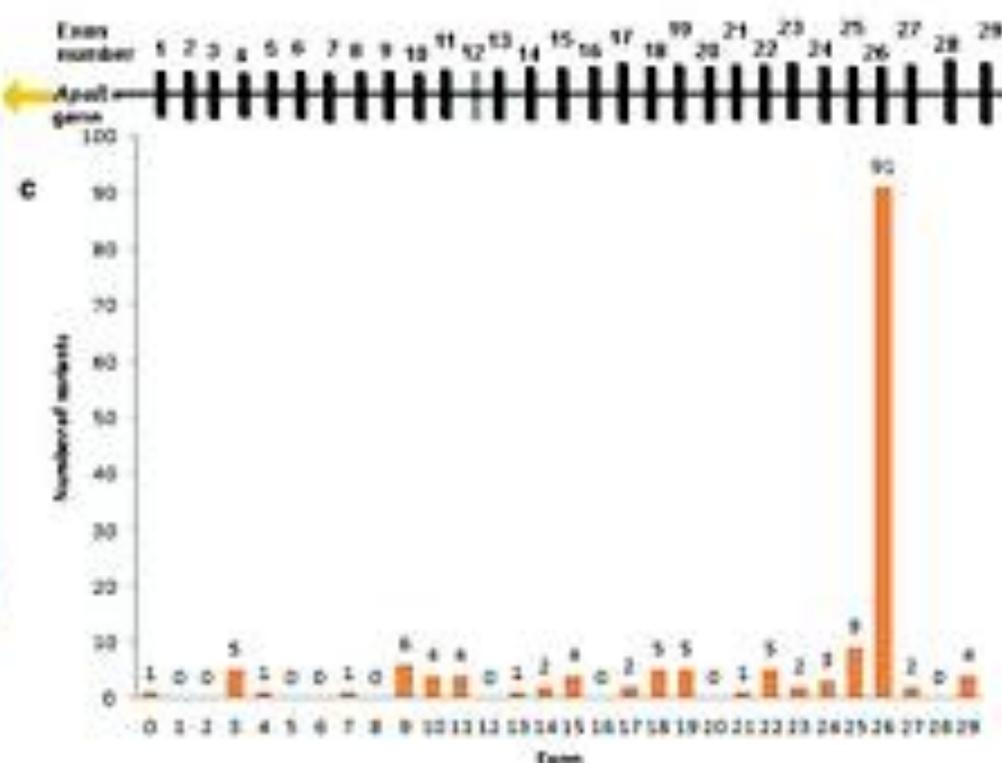
- 1 - LDLR не синтезируется
- 2 - накапливается в ЭР
- 3 - LDLR не связывается с ЛПНП
- 4 - нарушение эндоцитоза
- 5 - не рециркулирует на поверхность клетки
- 6 - нарушение транспорта к базопатеральной мембране

LDLR-негативные – уровень ЛПНП выше
 LDLR-негативные гомозиготные – хуже
 ответ на PCSK9 ингибиторы



Патогенные варианты гена АРОВ

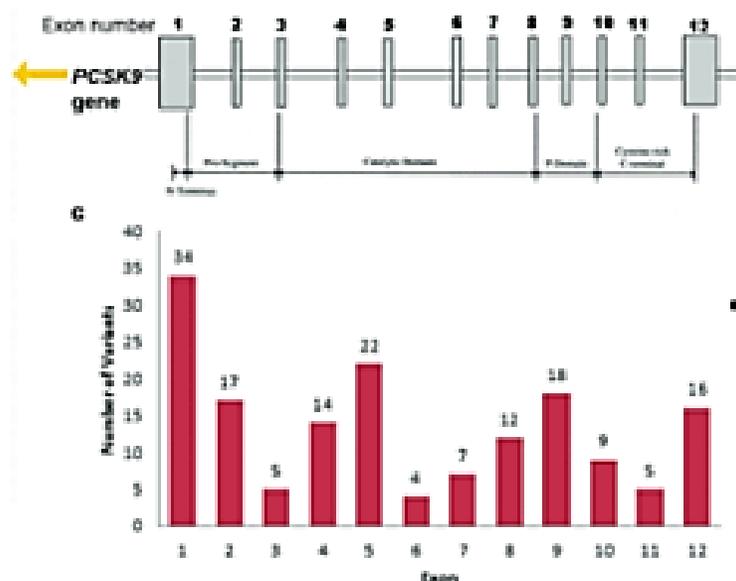
- Аполиipoprotein В100 – лиганд к рецептору LDLR;
- Мутации приводят к нарушению связывания ЛПНП с рецептором;
- Описано около 120 мутаций, в основном в 26 экзоне - р.Arg3527Gln;
- Более легкий фенотип по сравнению с LDLR-мутациями;



Патогенные варианты в гене PCSK9

- Белок участвует в деградации LDLR
- Активирующие мутации в гене PCSK9 вызывают повышенный уровень деградации рецептора
- 2-3% всех случаев

Активирующие мутации – повышение деградации LDLR – повышение ЛПНП



Ингибирующие мутации – снижение деградации LDLR – понижение ЛПНП

Распространенность семейной гиперхолестеринемии по данным WES у 7000 новорожденных в Москве (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова)

HGG
Advances

ARTICLE

WES-based screening of 7,000 newborns: A pilot study in Russia

Jekaterina Shubina,^{1,2,3,4} Ekaterina Tolmacheva,^{1,2} Dmitry Miodenrikov,¹ Tatyana Kochetkova,¹ Inna Mukosy,¹ Igor Sadikov,¹ Andrey Goltsov,¹ Iya Barlow,¹ Aleksey Ekimov,¹ Margarita Bogacheva,¹ Olga Muzika,¹ Natalya Pavlova,¹ Maria Kuznetsova,¹ Alina Dolobukina,¹ Grigory Vasiliev,¹ Anna Bolshakova,¹ Valeria Korshakova,¹ Anastasia Korotko,¹ Ekaterina Pomozantseva,¹ Polina Trubel,¹ Olga Buyanovskaya,¹ Natalya Zaretskaya,¹ Natalia Kaverzina,¹ Elena Gimbenshteyn,¹ Anna Degtyareva,¹ Ekaterina Bobertsa,¹ Alexey Khudin,¹ Denis Bobokov,^{1,2} Dmitry Degtyarev,¹ Dmitry Trofimov,¹ and Gennady Sukhib¹

Hypercholesterolemia

APOB	familial hypercholesterolemia	3	ACMG SF Be
LDL	familial hypercholesterolemia	11	ACMG SF Be

Gene	Inheritance pattern	OMIM number	Proportion of patients with monogenic FH (%)
Major determinants			
LDLR	Autosomal co-dominant	606945	80-85
APOB	Autosomal co-dominant	107730	5-10
PCSK9	Autosomal co-dominant	607786	<1
LDLRAP1	Autosomal recessive	605747	<1

Семейная гиперхолестеринемия у новорожденных в России: распространенность - 440:100000

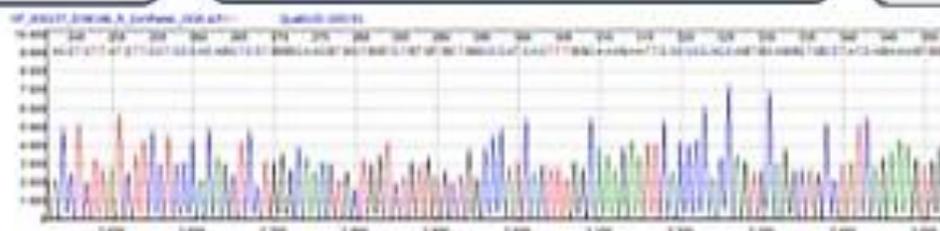
Молекулярно-генетические методы обследования при СГХ

Поиск частых мутаций прямым секвенированием по Сенгеру (~20%)

LDLR:
экзоны 2-6, 8-10, 13-14

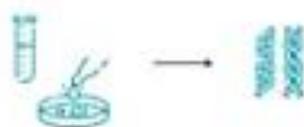
APOB:
экзон 26

PCSK9:
экзоны 1,3,6,7,8

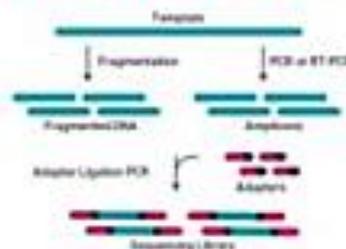


Полногеномное исследование (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1) методом NGS (~50%)

STEP 1:
Extraction



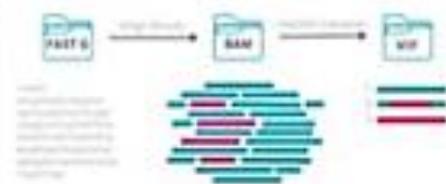
STEP 2:
Library
Prep



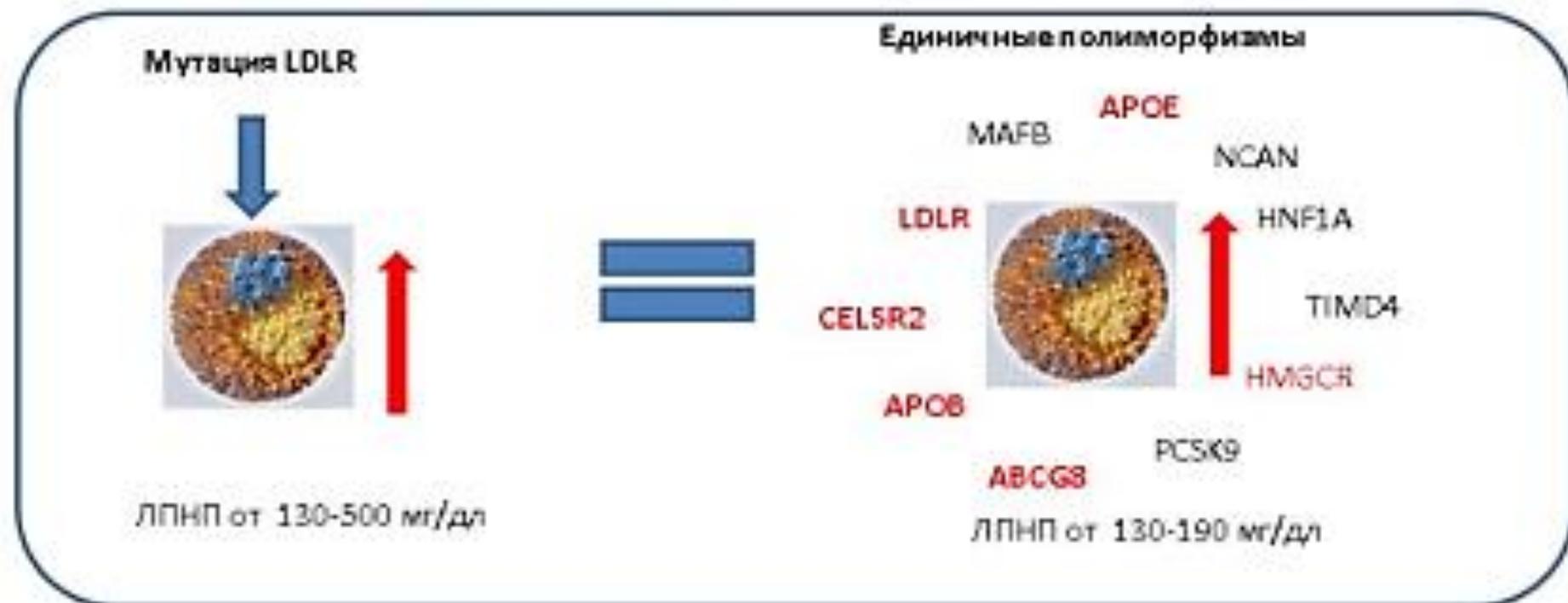
STEP 3:
Sequencing



STEP 4:
Analysis



Полигенная наследственная гиперхолестеринемия:
характерно АД наследование



Полиморфизмы в ряде генов метаболизма липопротеинов и холестерина (APOE, LDLR, LPA, ABCG8, HNF1A) могут повышать ЛПНП до уровня моногенной формы

Полигенный индекс более 0,8 – полигенная семейная гиперхолестеринемия



Зачем проводить генетические исследования

Диагностика семейной формы атеросклероза

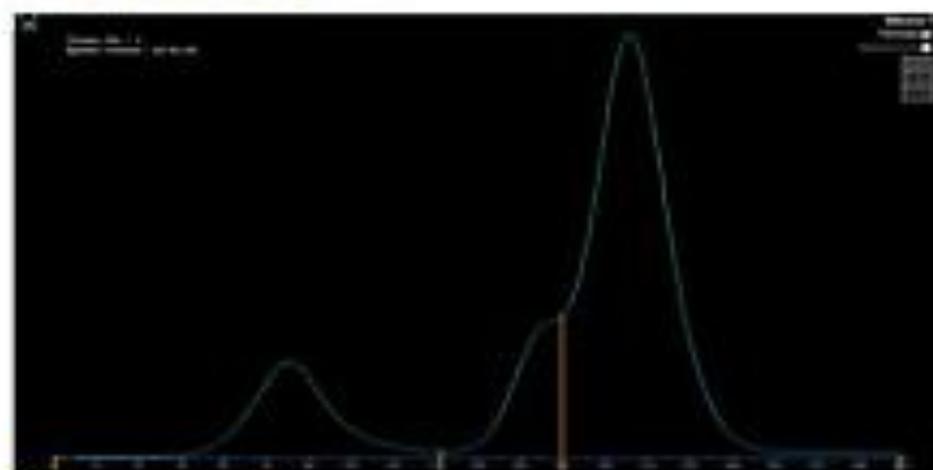
Расчеты риска ССО отличаются у семейных форм и спорадических форм атеросклероза! У семейных форм отмечается экстремальный риск ССО!

Назначение таргетных препаратов

Дислипидемия IIb

(Семейная комбинированная гиперлипидемия)

Холестерин



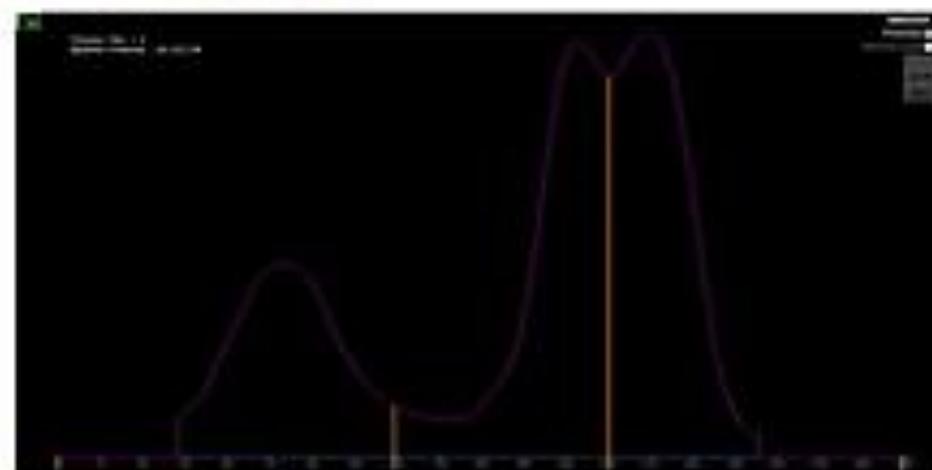
Выводим фракции

Название	%	mmol/l
HDL	16,7	0,89 <
VLDL	13,8	0,74
LDL	69,4	3,69 >

Комп:

5,31	mmol/l	...
------	--------	-----

Триглицериды



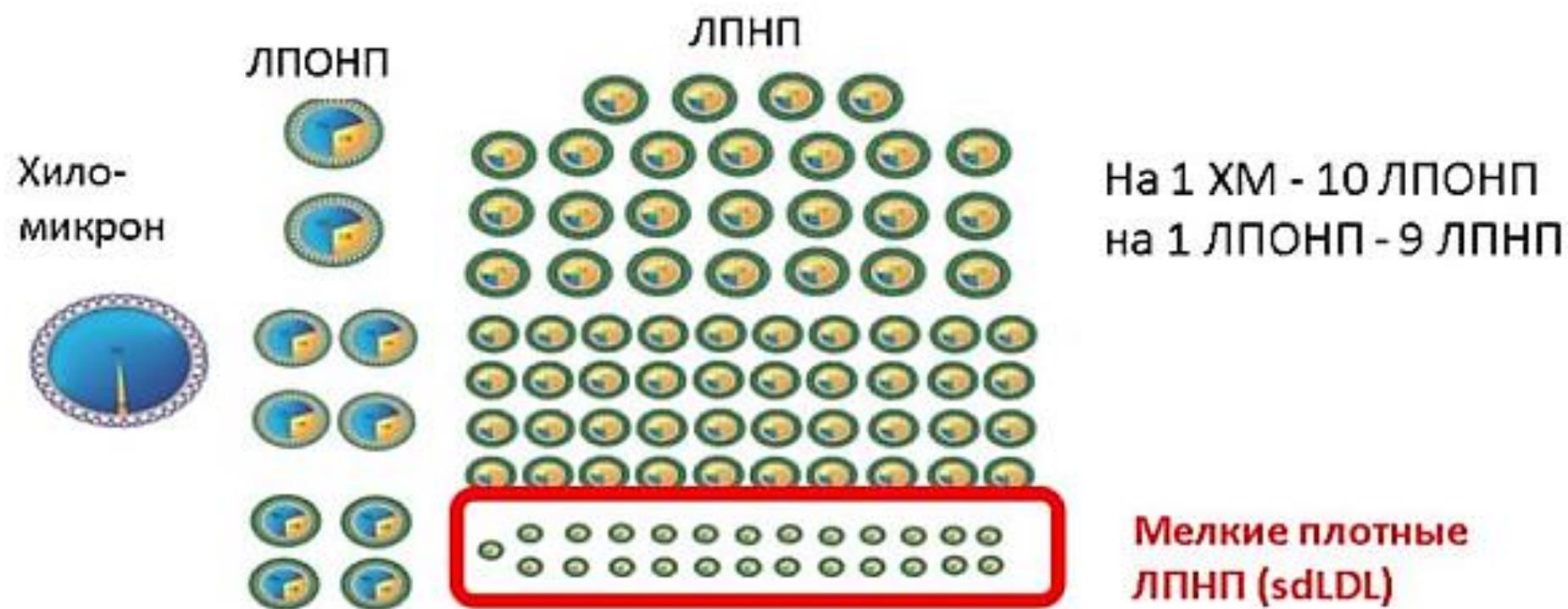
Выводим фракции

Название	%	mmol/l
HDL	26,0	0,75
VLDL	36,4 >	1,05 >
LDL	37,6 <	1,00 >

Комп:

2,88	mmol/l	...
------	--------	-----

Метаболизм ApoB100-содержащих липопротеидов



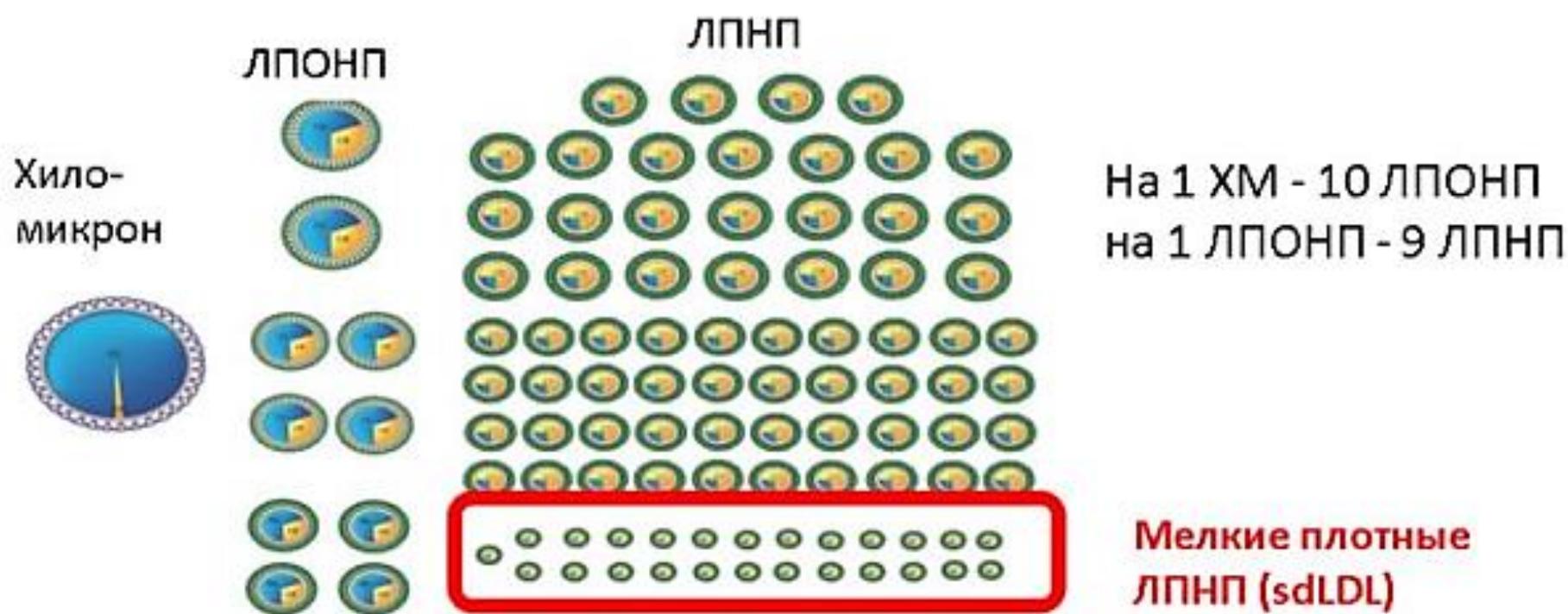
На фоне увеличения калорийности пищи при СКГЛ возникает повышенная выработка АПО-В100 в печени, что ведет к повышению уровней ЛПОНП и ЛПНП



Аполипопротеин В100 (АпоВ)

- **АпоВ выше 130 мг/дл характерны для II типа: IIa (СГХ) и IIb (СКГЛ);**
- Нормальные значения при I, III, IV, V типах;
- Основной апопротеин – 4536 АК с массой 512 кДа, очень гидрофобен;
- Две изоформы: апоВ48 (синтез в тонком кишечнике – ХМ и рХМ) и апоВ100 (синтез в печени- ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП), **один рецептор - LDLR** (во всех тканях и печени);
- Составляет 95% всех белков ЛПНП, по **одной молекуле на липопротеин**, оценка количество «плохого холестерина», нет зависимости от 12 часового голодания;
- **Наилучший маркер риска при метаболическом синдроме (семейной комбинированной гиперлипидемии):** отражает число атерогенных мелких плотных ЛПНП (превосходит нелПВП-ХС и ЛПНП-ХС);

Метаболизм ApoB100-содержащих липопротеидов

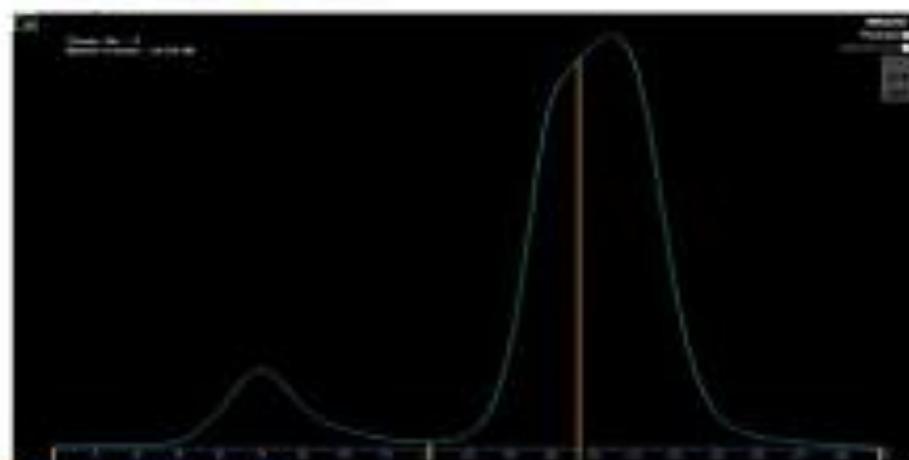


На фоне увеличения калорийности пищи при СКГЛ возникает повышенная выработка АПО-В100 в печени, что ведет к повышению уровней ЛПОНП и ЛПНП

Дислипидемия III дефектом ApoE (e2/e2)

(семейная дисбеталипопротеинемия)

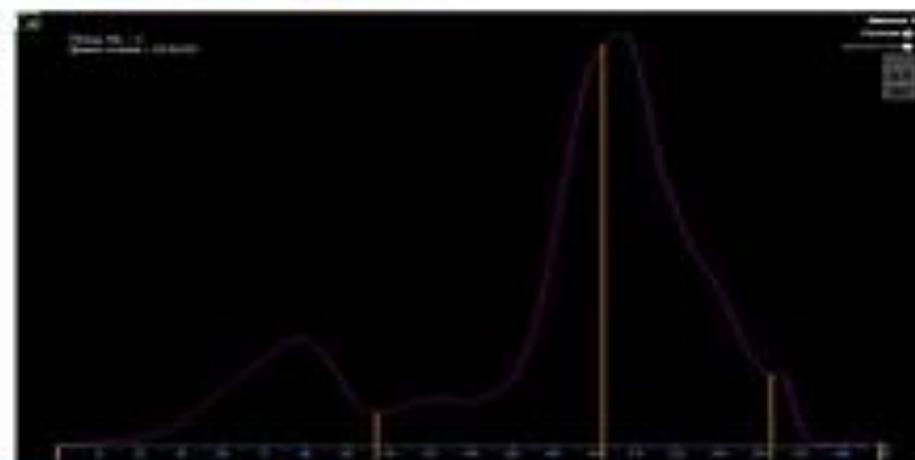
Холестерин



Название	%	mmol/l
HDL	12,1	1,34
VLDL	32,8	3,62 >
LDL	55,1	6,03 >

11,04 mmol/l

Триглицериды



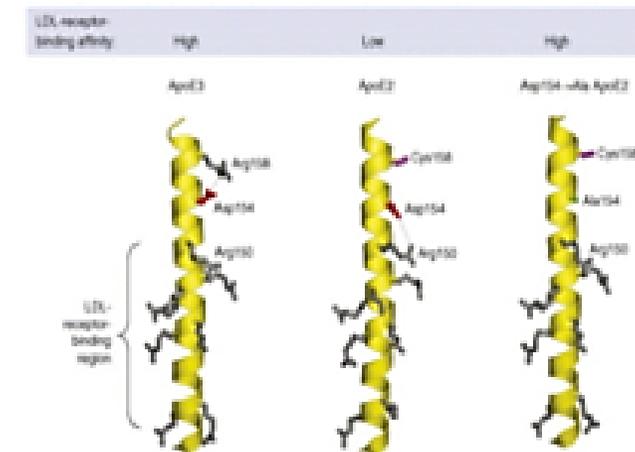
Название	%	mmol/l
HDL	17,6 <	1,26 >
VLDL	33,6	2,40
LDL	46,6 >	3,33 >
СН	2,2 <	0,16 <

7,15 mmol/l

Увеличение пре-beta фракции за счет остаточного ХС (рХМ и ЛППП)

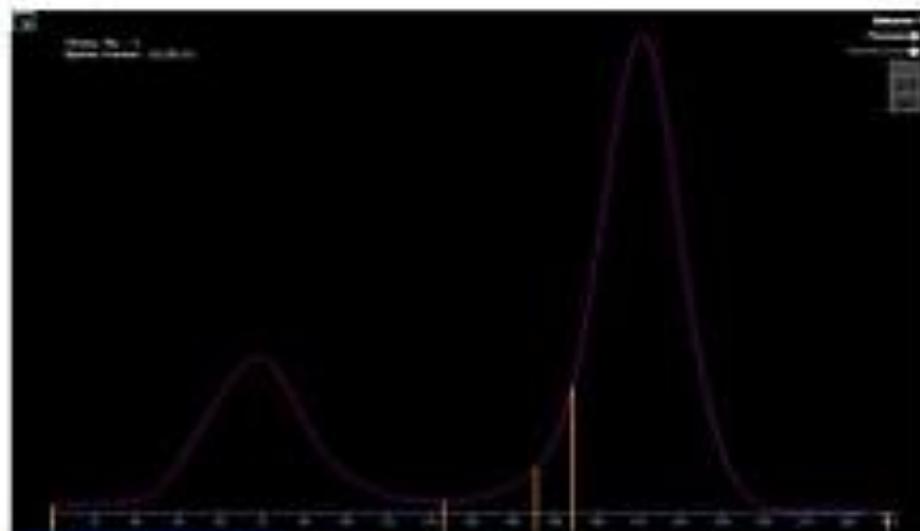
Генетические варианты аполипопротеина E (apoE)

- Входит в состав ЛПВП (61% массы) и ЛПОНП (35%), индуцирует образование ЛПОНП в печени и ингибирует липопротеин липазу, **клиренс через VLDLR** ;
- Ген APOE имеет ряд вариантов, частота **мажорного ApoE3/E3 генотипа** составляет 75,9% (данные gnomAD);
- Вариант apoE4 (Cys130Arg) (E4) – 14,25% популяции, несколько выше уровни ХС-ЛПНП, метаболизм ЛПОНП ускорен, **e4/e4** - выше частота б. Альцгеймера;
- **Вариант apoE2** (p.Arg176Cys) – 6,54% популяции, **захват ЛПОНП замедлен**, накопление ЛПОНП и ремнантов в плазме;
- Семейная дисбеталипопротеидемия (e2/e2) - **преобладание богатых холестерином ремнантов** (рХМ, ЛППП);



Lp(a)-емия (нарушение гена Lp(a))

Холестерин

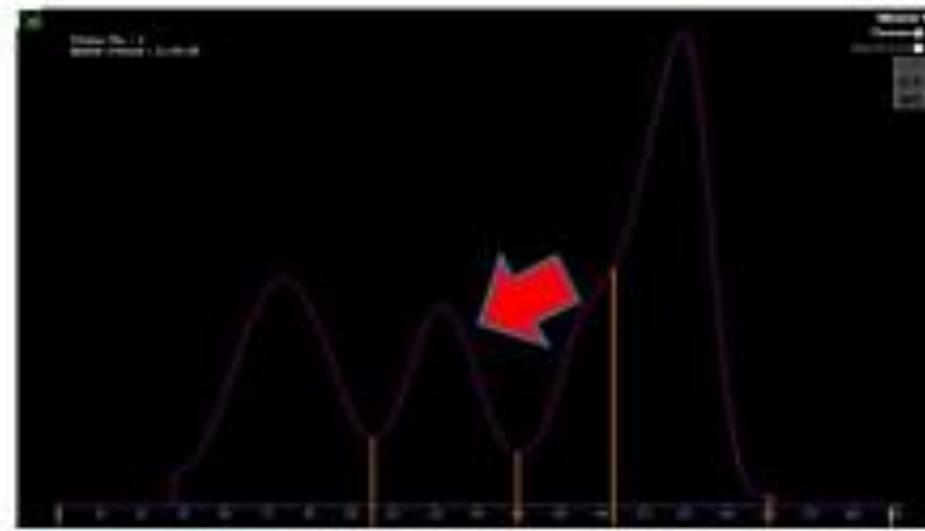


Значения фракций

Название	%	mmol/l
HDL	29,5	1,42
VLDL	2,9	0,14
Lp(a)	4,0	0,19
LDL	63,6	3,05

Концы
4,8 mmol/l

Триглицериды

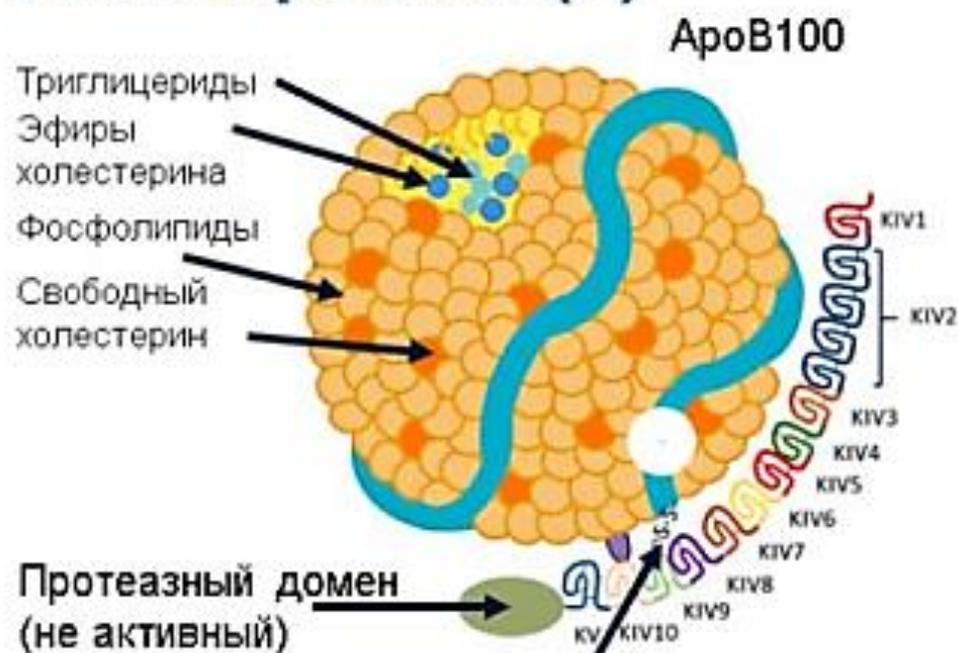


Значения фракций

Название	%	mmol/l
HDL	27,4	0,25
Lp(a)	18,3	0,17
VLDL	13,7	0,13
LDL	40,6	0,37

Концы
0,92 mmol/l

Лipopротейн(a)



Дисульфидная связь между ApoB100 и Apo(a)

Kare Berg
1963 год
 ЛП(a) был открыт норвежским генетиком Kåre Ingmar Berg в 1963 г.



В 1974 г впервые сообщается о взаимосвязи ЛП(a) с риском сердечно-сосудистых заболеваний)

Apo(a) определяет наличие Lp(a)

Молекулярная масса от 300 до 800 кДа зависит от числа KIV 2 доменов (4-40).

Лipoprotein(a) - уникальный представитель семейства ApoB с тремя атеротромботическими эффектами



Лipoprotein(a) - единственный apo(a)-содержащий липопротеин и основной переносчик ОкФЛ³

ГМК – гладкомышечная клетка, Lp(a) – липопротеин(a), Apo(a) – аполипопротеин(a), ApoB – аполипопротеинB, ОкФЛ – окисленный фосфолипид, IL-8 – интерлейкин-8, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1, TFP1 – ингибитор тканевого фактора, MCP-1 – молекулярный хемотаксисный белок-1

Повышенный уровень Лп(а) >50 мг/дл наблюдается у каждого пятого пациента с АССЗ

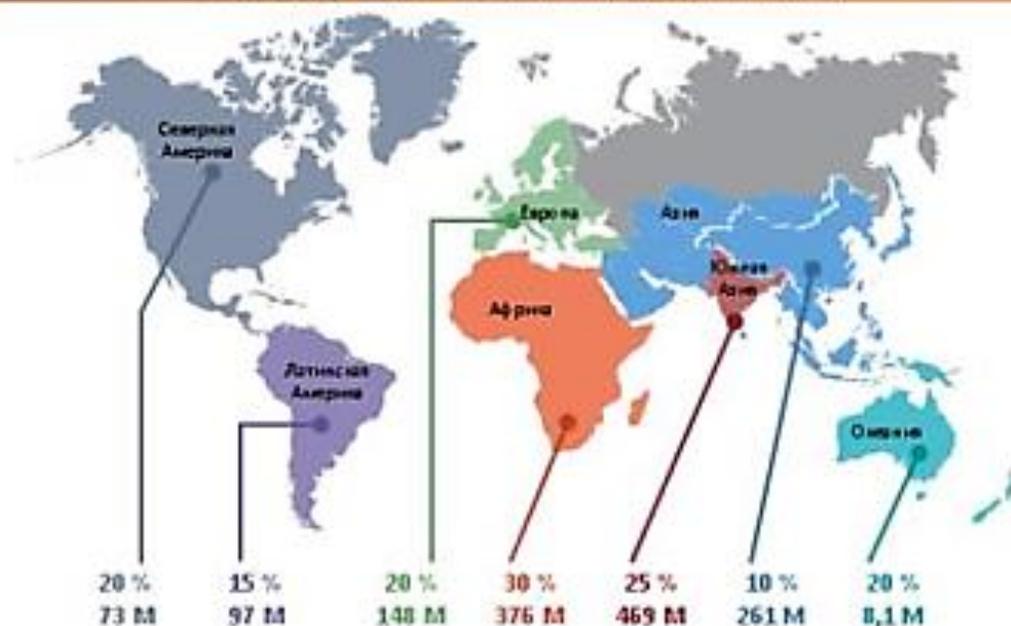
Лп(а) — наиболее распространенный фактор риска развития ССЗ и **один из наиболее устойчивых генетических факторов риска развития ССЗ**²⁻⁵

Повышенный уровень Лп(а) — нередкое явление. Примерно у **1 из 5 человек в мире** существует высокий риск развития АССЗ вследствие повышенного уровня Л(а)^{1, 2}

Распространенность высокого уровня Лп(а) составляет более чем у **1,4 миллиарда человек** во всем мире^{1, 2}

Для сравнения, распространенность семейной гиперхолестеринемии^{6, 7} составляет ~25 миллионов по всему миру^{8, 9}

Расчет распространенности повышенного уровня Лп(а)³
> 50 мг/дл или > 125 нмоль/л (% , миллион)



* Контролируется одним геном.

³ Распространенность указана для наиболее частой формы семейной гетерозиготной гиперлипидемии; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ЛП(а) — липопротеин (а).

1. Tsimikas S, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):177–192.
2. Tsimikas S, Stroes ESG. *Atherosclerosis.* 2020;300:1–9.
3. Nordestgaard BG, Langsted A. *J Lipid Res.* 2016;57:1953–1975.
4. Tsimikas S. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):692–711.
5. Clarke R, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518–2528.
6. Moch F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188.
7. Handelsman Y, et al. *Endocr Pract.* 2020;26(10):1196–1224.
8. Hu P, et al. *Circulation.* 2020;141(22):1742–1759.
9. Masana L, et al. *J Clin Med.* 2019;8(7):1090.

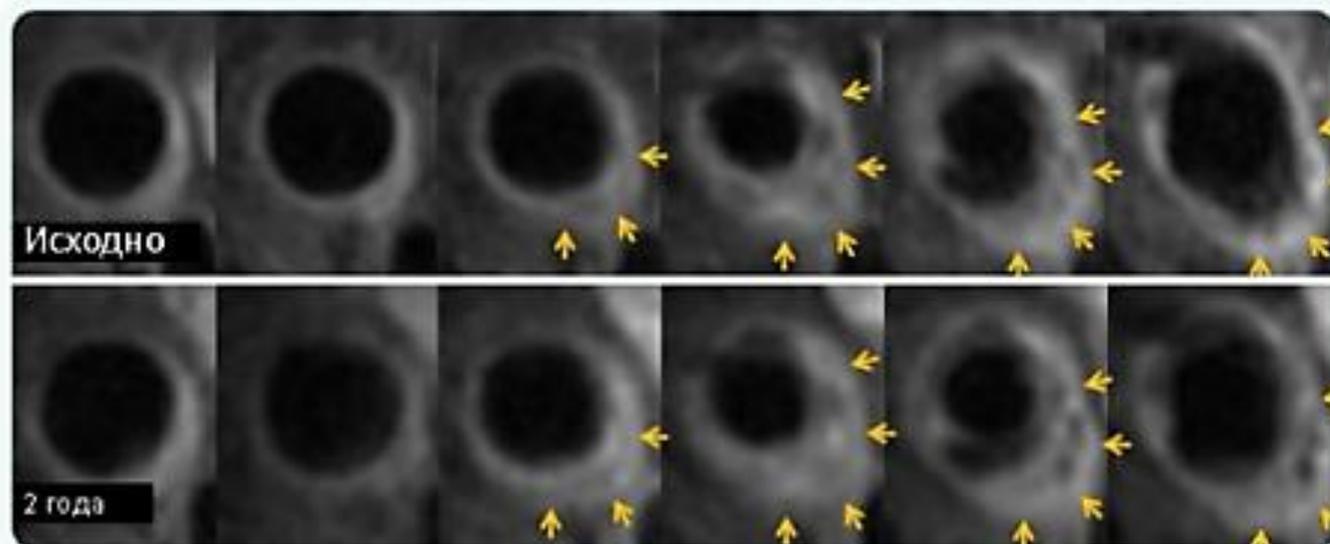
Спектр риска, ассоциированного с повышенным уровнем липопротеина(a)



Rayes-Seller G, Teang C, Mchoo ED, Boatright W, Ballantyne CM. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol.* 2024;10:100651. Published 2024 Apr 3. doi:10.1016/j.ajpc.2024.100651

Повышенный уровень Лп(а) связан с прогрессированием атеросклероза у пациентов с ХС ЛНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л)

- Прогрессирование атеросклеротической бляшки в сонной артерии по МРТ у пациента с повышенным уровнем Лп(а)^{1*} несмотря на контроль уровня ХС ЛНП[†] (<70 мг/дл)



T1-взвешенные изображения (толщина 2 мм) левой общей сонной артерии до бифуркации и те же участки через 2 года; желтые стрелки – увеличение объема бляшки

Пациент с ИБС и операцией коронарного шунтирования в анамнезе, курит, получает терапию статинами в течение 5 лет; участник исследования AIM-HIGH

Уровень Лп(а) позволяет независимо прогнозировать прогрессирование атеросклероза в сонных артериях через 2 года¹



Экзогенные факторы влияющие на уровень липопротеина(a)

Фактор	Концентрация Лп(а)	Фактор	Концентрация Лп(а)
Высокоуглеводная диета с ненасыщенными жирами	увеличивается на 10-15%	Нефротический синдром	увеличивается в 2-5 раз
Низкоуглеводная диета с насыщенными жирами	снижается на 15%	Гемодиализ	увеличивается за счёт крупных изоформ
Голодание	не изменяется	Перитониальный диализ	увеличивается в 2 раза
Физическая активность	не изменяется		
Гипертириоз	снижается, ↑ на 20-25% после лечения	Трансплантация почек	нормализация уровня
Гипотериоз	увеличивается	Печёночная недостаточность	снижается
Гормоны роста	увеличивается в 2 раза		
Беременность	увеличивается в 2 раза	Сепсис, тяжёлые ожоги	снижается
Менопауза	не изменяется	Тяжелое воспаление	увеличивается
Гормонзаместительная терапия	снижается на 25%	Антиретровирусные пр.	увеличивается
Кастрация в т.ч. медикаментозная у мужчин	небольшое увеличение	Статины	увеличивается
Овариэктомия у женщин	небольшое увеличение	Тецилизумаб	снижается на 30-40%



01:07:47

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

541 заседание Санкт-Петербургского обще

Влияние терапии, снижающей ХС ЛНП, на липопротеин (а)

(на основе опубликованной англоязычной литературы в базах данных OVID MEDLINE, Embase (OVID), Web of Science, and ClinicalTrials.gov)

Аферез

↓↓ 60-75% сразу после сеанса, 25-40% в дальнейшем

Инклисиран

↓↓ на 28,5% (ORION-11)

IPCSK9

↓↓ на 26,9% (эволокумаб, FOURIER), на 23% (алирокумаб, ODYSSEY)

Статины

↑ на 8,8 – 19,6% (в РКИ 5256 пациентов)
однако не влияют на риск АССЗ, связанный с Лп(а) (29 РКИ, 24 448 паци.)

Никотиновая к-та

↓↓ на 23-25% (AIM-HIGH, метаанализ 14 РКИ),
не рекомендуется для лечения повышенного Лп(а) из-за плохой переносимости и отсутствии доказательств пользы для ССС

Эзетимиб

↓ на 7,06% через 12 недель монотерапии (метаанализ 7 РКИ, 2337 пациентов),
комбинации со статинами влияния на уровень Лп(а) не обнаружено

Бемпедоевая к-та

↑ на 2,4% (CLEAR Harmony, 817 пациентов)

Секвестранты ЖК

↑ ограниченные данные, ↑ на 20% (небольшое исследование)

Фибраты

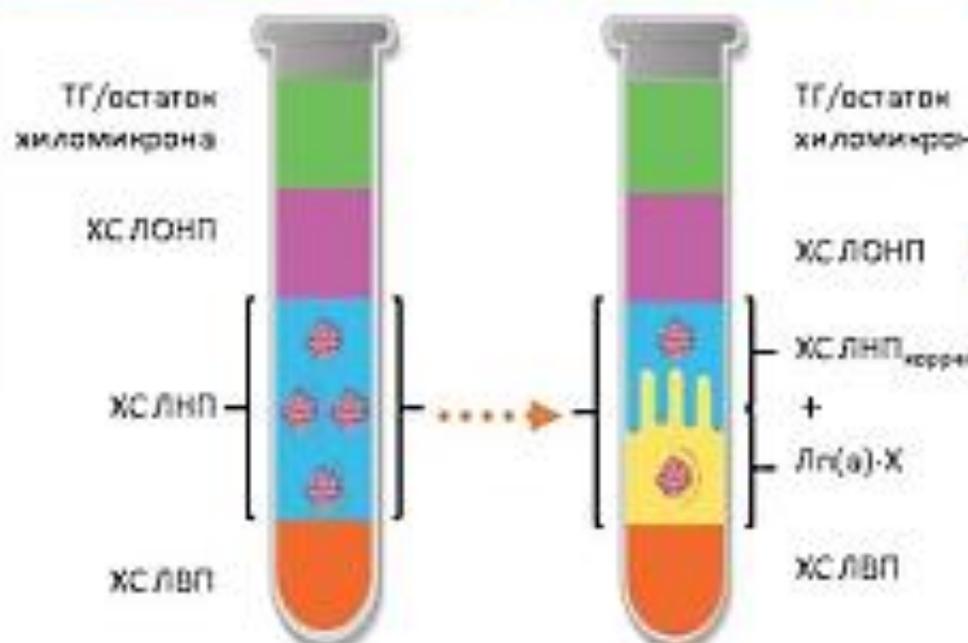
↑ на 18-20% в монотерапии и в комбинации со статинами,
небольшие другие исследования показали отсутствие влияния на Лп(а)

Определение уровня Лп(а) должно входить в комплексную липидограмму, что позволит более точно оценить риск развития АССЗ

Значения уровня ХС ЛНП, полученные путем стандартного лабораторного анализа, представлены суммой ХС ЛНП и Лп(а)¹

Текущий вид липидограммы

Точная липидограмма



- Формула Фридвальда (1972):

$$\text{ХС ЛНП}_{\text{ОХС}} = \text{ХС ЛВП} - \text{TГ} / 2,2 \text{ (ммоль/л)}$$
- **Лп(а) ≥ 30 мг/дл**
- Модификация G.Dahlen (1990):

$$\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)} / 38,7$$

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХС ЛВП-Х — холестерин липопротеина высокой плотности; ХС ЛНП-Х — холестерин липопротеина низкой плотности; ХС ЛНП-Ворреат. — холестерин липопротеина низкой плотности с поправкой на Лп(а); Лп(а) — липопротеин(а); ЛП(а)Х — липопротеин(а) холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛОНП — холестерин липопротеина очень низкой плотности.

1. Yusuf S, et al. Eur J Clin Invest. 2011;41(11):111-118. 2. Vinayak N, et al. J Clin Lipidol. 2011;5(2):176-178. 3. McKenR, et al. Lancet. 2011;378(1132):1111-1120.

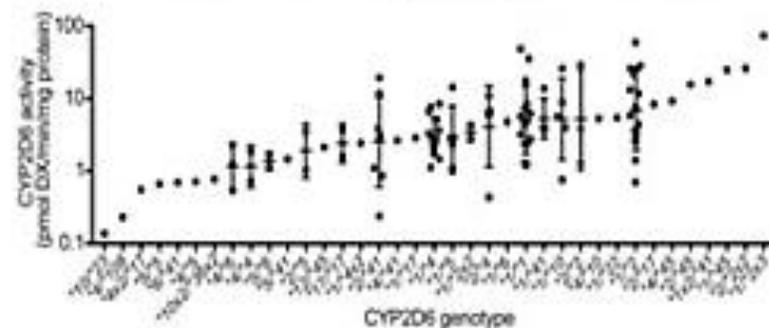
Фармакогенетика

- Фармакогенетика заболеваний «обратная сторона» фармакотерапии;
- Исследует вопросы фармакокинетики (абсорбции, распределения, метаболизм и элиминации) с точки зрения молекулярной медицины и генетики;
- Фармакогеномика связана с генами **печеночной системы метаболизма ксенобиотиков** (эволюционные преимущества детоксикации);
- Экспрессия ферментов в разных тканях, включая нервную ткань (e.g. CYP2D6);
- **«Предиктивное» индивидуальное дозирование** терапевтических препаратов на основе сопровождающей лабораторной диагностики является важным компонентом персонализированной медицины;



Молекулярные основы фармакогенетики

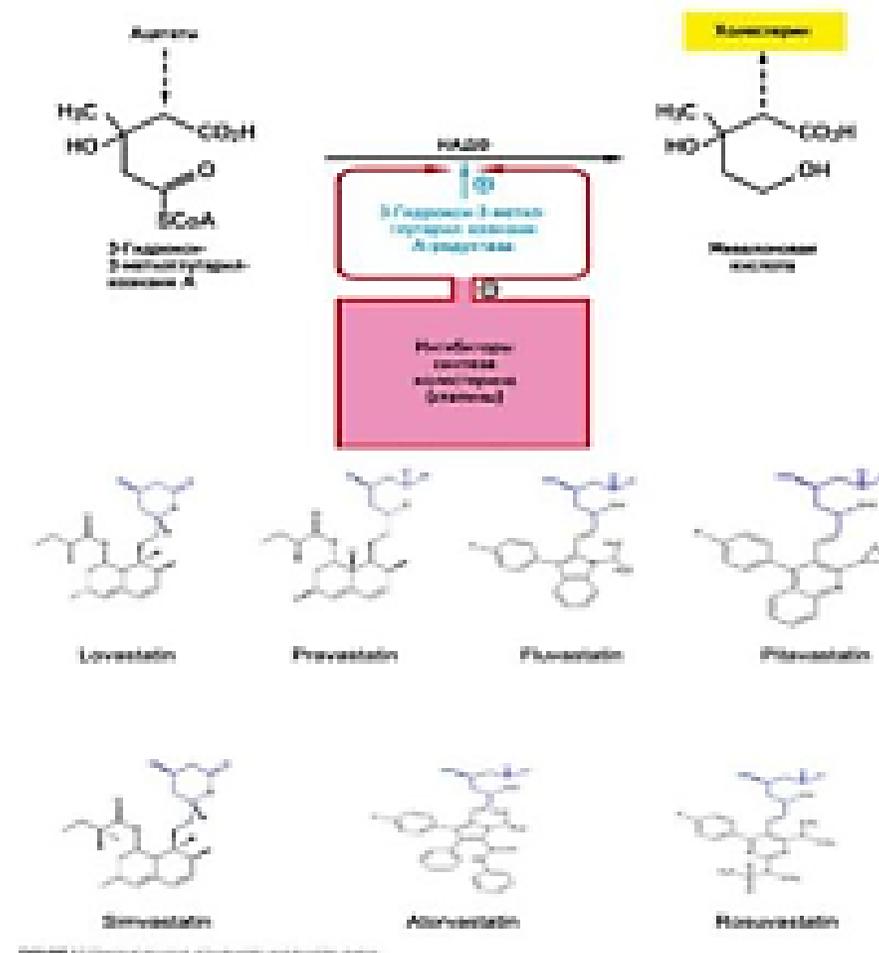
- Эволюционный отбор привел к появлению полиморфизмов в ряде печеночных генов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков;
- Выделяется несколько вариантов биотрансформации препаратов:
 - *Ультрabyстрый метаболизм (120-1000%)*
 - *Нормальный метаболизм (100%)*
 - *Сниженный метаболизм (50-100%)*
 - *Ультранизкий метаболизм (0-50%)*
- Конкуренция за один фермент нескольких препаратов;



Статины – гиполипидемические лекарственные средства

Статины конкурентно ингибируют активность НАДФН-зависимой HMG-CoA редуктазы и останавливают лимитирующую реакцию в синтезе холестерина - превращение HMG-CoA в мевалоновую кислоту.

Все статины можно разделить на две группы: **липофильные** (симвастатин, флувастатин, ловастатин, аторвастатин и питавастатин) и **гидрофильные** (правастатин и розувастатин).



Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС)

Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) или статин-индуцированная миопатия занимают ведущее место среди побочных эффектов терапии.

Симптомы	Биомаркеры	Комментарии
Мышечные симптомы	Нормальная КК	Часто обозначается как «миалгия». Может быть статин-индуцированной, однако причинно-следственные связи четко не определены, учитывая отсутствие доказательств увеличения частоты САМС в РКИ.
Мышечные симптомы	КК > ВГН < 4 ВГН; КК > 4 < 10 ВГН	Незначительное повышение КК при наличии мышечных симптомов, обычно связанное с увеличением физической нагрузки или двигательной активности, но также может быть проявлением САМС. Ассоциируется с повышенным риском более серьезных заболеваний мышц.
Мышечные симптомы	КК > 10 ВГН	Часто обозначается как «миозит» или «миопатия» (даже при отсутствии морфологических доказательств или клинически выраженной мышечной слабости). Слепые плацебо-контролируемые исследования указывают на частоту около 1 случая на 10000 человек в год. Мышечная боль обычно локализуется в проксимальных отделах конечностей. Также может наблюдаться генерализованная мышечная слабость.
Мышечные симптомы	КК > 40 ВГН	Рассматривается как «рабдомиолиз» при развитии почечной недостаточности или многобугурии.
Отсутствие симптомов	КК > ВГН < 4 ВГН	Повышение КК (случайно выявленное) может быть проявлением САМС или обусловлено физической нагрузкой. Следует проверить функцию щитовидной железы.
Отсутствие симптомов	КК > 4 ВГН	Небольшое повышение КК, выявленное в РКИ при исследовании КК в динамике. Клиническое значение не установлено. ВГН – верхняя граница нормы.

Article type : CPIC Update 2022



The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* and statin-associated musculoskeletal symptoms

Authors:

*Rhonda M. Cooper-DeHoff^{1,2}, *Mikko Niemi^{3,4}, Katriina Tarkiainen^{3,4,5}, Robert J. Straka⁶, Li Wadelius^{1,3}, Eric A. Larson^{1,2}, Dan M. Roden⁷, Krauss^{1,7}, Richard M. Turner^{1,8}, Latha Palaniappan⁹, Kelly E. Caudle^{2,2}, Deepak Voora^{2,3}

Руководство Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики для генотипов *SLCO1B1*, *ABCG2* и *CYP2C9* и скелетно-мышечных симптомов, связанных со статинами

Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022 May;111(5):1007-1021. doi: 10.1002/cpt.2657.

Метаболизм статинов

SLCO1B1 обеспечивает транспорт лекарств в гепатоцит;

Симвастатин и **ловастатин** подвергаются значительному метаболизму **CYP3A4**, а **аторвастатин** подвергается меньшему метаболизму в качестве одного из его второстепенных метаболических путей.

Флувастатин, в меньшей степени **питавастатин** и **розувастатин** метаболизируются **CYP2C9** в периферических тканях;

ABCG2 обеспечивает вывод веществ из гепатоцитов.





Лабораторные тесты для оценки обмена липидов

- **Липидограмма:** ТГ, ОХС, ЛПВП, ЛПНП (прямое), не-ЛПВП-Х;
- **Типирование дислипидемий с помощью электрофореза липидных фракций:** электрофорез холестерина и электрофорез триглицеридов, оценка по классификации ВОЗ;
- **Исследование аполиipoproteinов:** ApoB100 и Lp(a);
- **Генетические исследования:**
 - ✓ Типирование гена ApoE ($\epsilon 2/2$) при дисбеталиipoproteinемии III;
 - ✓ Точечные мутации LDLR (сиквенс экзонов 2-6, 8-10, 13-14 гена LDLR);
 - ✓ Точечные мутации ApoB100 (сиквенс экзона 26);
 - ✓ Точечные мутации гена PCSK9 (сиквенс экзона 1,3,4,7,8,12);
 - ✓ Комплексное типирование при СГХ (экзон 26 гена APOB, экзоны 4,9,10 гена LDLR, экзон 7 гена PCSK9);
 - ✓ Полногеномное типирование при СГХ методом NGS (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1);
 - ✓ Полигенный индекс при полигенной наследственной гиперхолестеринемии;
- **Фармакогенетика** при назначении статинов (гены SLCO1B1, ABCG2 и CYP2C9 по рекомендациям CPIC 2022)



Сочетанное влияние факторов при семейных формах СГХС

Table 1. Characteristics of patients with monogenic familial hypercholesterolemia

	n = 27
Male/female	8/19
Age, years	42,23 ± 20,64
Total cholesterol (mmol/L)	7,420 ± 3,085
LDL-C (mmol/L)	6,279 ± 2,541
Non-HDL Cholesterol (mmol/L)	6,141 ± 2,408
Triglyceride (mg/dL)	1,111 ± 0,370
Statin	48,1% (n=13)
PCSK9 inhibitor	25,9% (n=7)

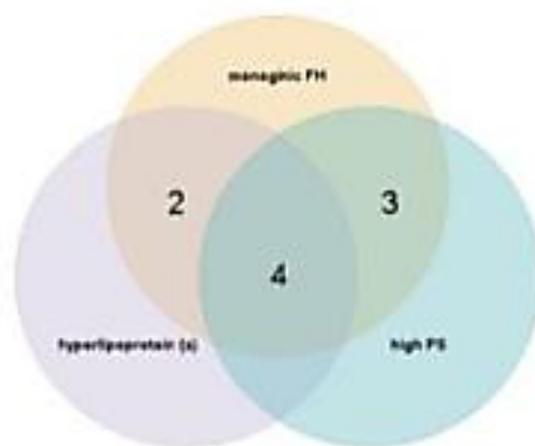


Figure 2. Venn diagrams of FH forms

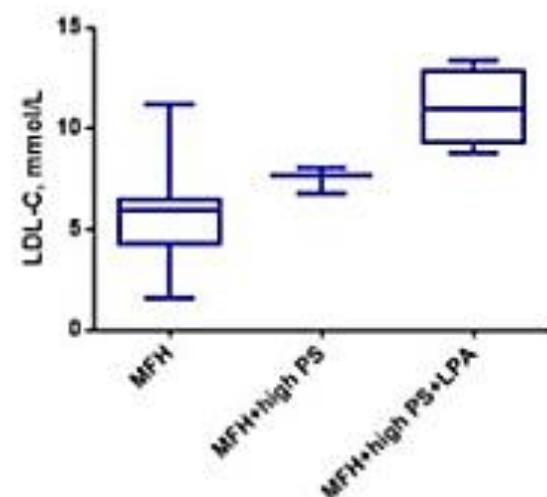


Figure 3. Comparison of LDL-C of MFH, MFH+high PS and MFH+high PS+Lpa subgroup patients with hypercholesterolemia



Постерный доклад P07.067.D Конгресс
Европейского общества генетиков 2025
Авторы: Мусонова А.К., Сидоренко Д.В.,
Девяткина Е.А., Федорова П.А., Банина Д.Ю.,
Назаров В.Д. Лапин СВ.



01:13:58

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

541 заседание Санкт-Петербургского обще

Гены метаболизма статинов (SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9)

49 пациентам были исследованы гены метаболизма статинов (SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9) – группа проф. Куликова А.Н.

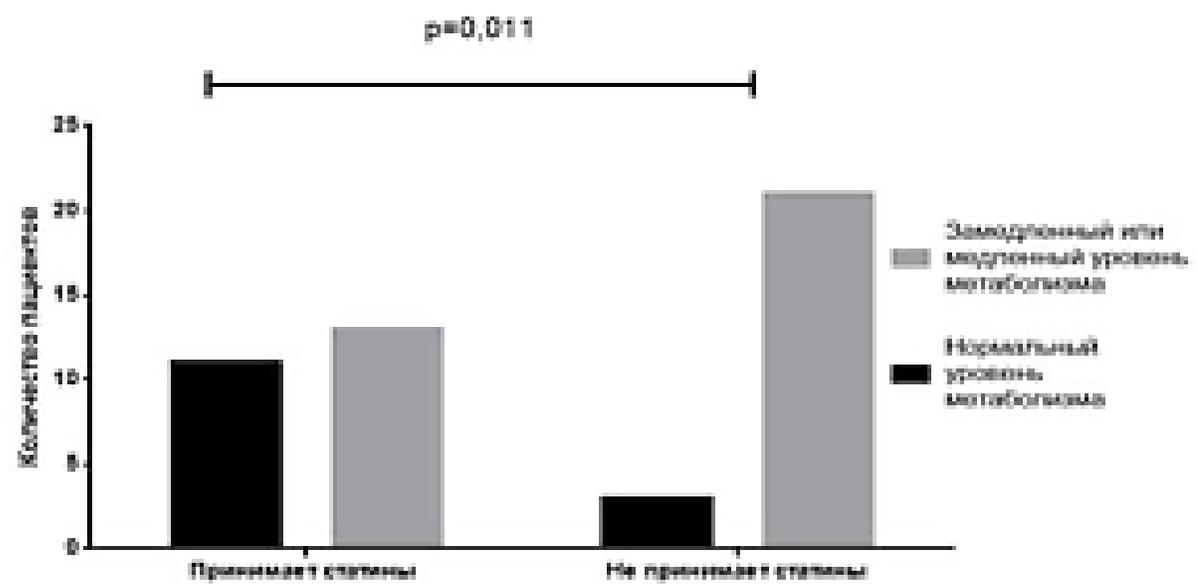
Оценено влияние данных генов на метаболизм препаратов Аторвастатин, Симвастатин, Ловастатин, Питайвастатин, Правастатин, Розувастатин, Флувастатин

Метаболизм препаратов: нормальный, замедленный, медленный, ультрамедленный для Розувастатин, Флувастатин

Распространенность измененного метаболизма препаратов в исследованной группе



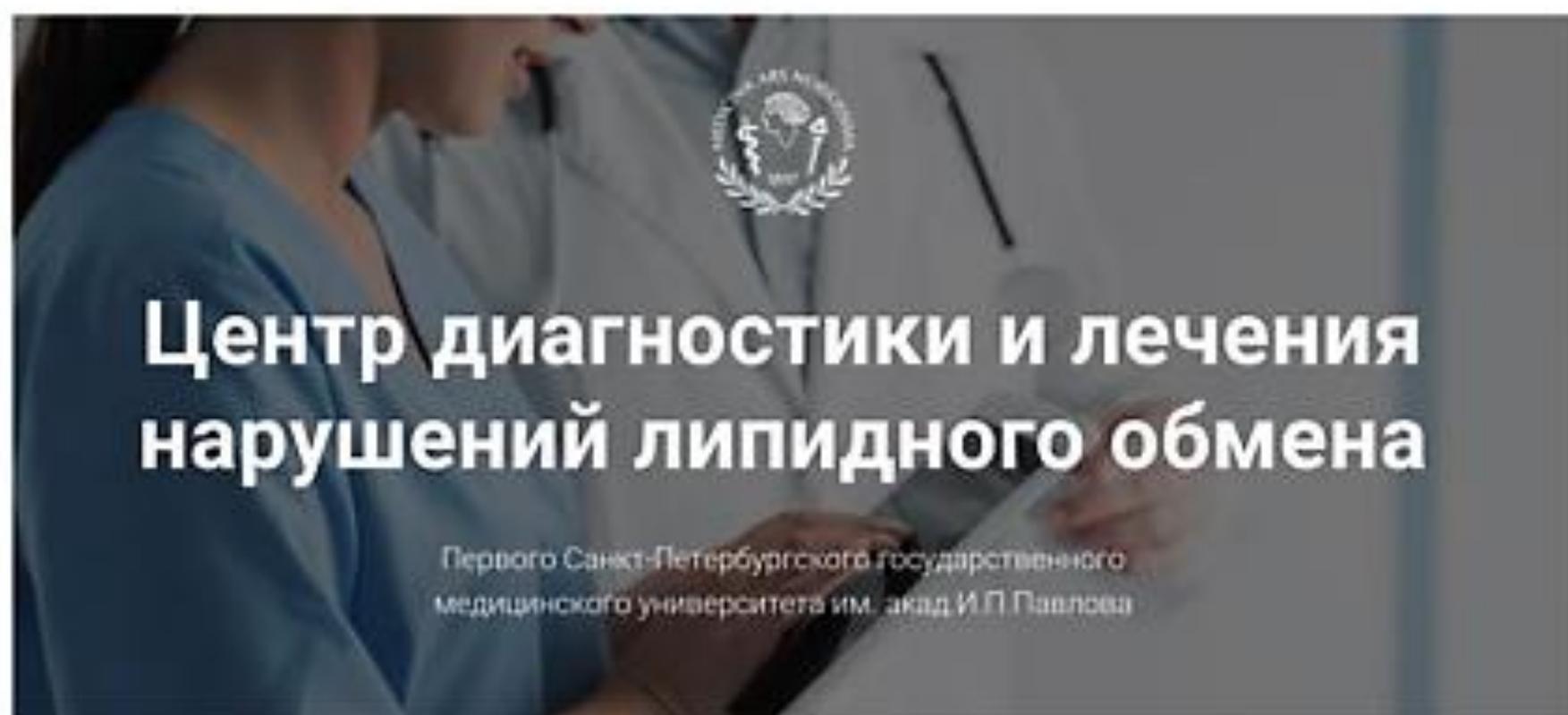
Влияние метаболизма препаратов на приверженность гиполипидемической терапии



Замедленный и медленный уровень метаболизма статинов **предсказывает низкую приверженность к терапии, что может быть связано с побочными эффектами препаратов**

Пример результата генотипирования генов *SLCO1B1*, *CYP2C9*, *ABCG2*

Код теста	Название теста	Единица изм.	Референтные значения	Результат теста
Статины	Предсказание токсичности терапией статинами (симвастатин, ловастатин, аторвастатин, питаваастатин, правастатин, розувастатин, флувастатин)			
	Влияние генотипа <i>SLCO1B1</i> и <i>ABCG2</i> на метаболизм розувастатина		Нормальный метаболизм розувастатина	Замедленный метаболизм розувастатина
	Влияние генотипа <i>SLCO1B1</i> и <i>CYP2C9</i> на метаболизм флувастатина		Нормальный метаболизм флувастатина	Нормальный метаболизм флувастатина
	Влияние генотипа <i>SLCO1B1</i> на метаболизм симвастатина, ловастатина, аторвастатина, питаваастатина, правастатина		Нормальный метаболизм симвастатина, ловастатина, аторвастатина, питаваастатина, правастатина	Замедленный метаболизм симвастатина, ловастатина, аторвастатина, питаваастатина, правастатина
	Генотип <i>ABCG2</i> и активность переносчика		Нормальный уровень активности переносчика <i>ABCG2</i> .	Нормальный уровень активности переносчика <i>ABCG2</i> . Генотип <i>ABCG2</i> с.421 C/C
	Генотип <i>CYP2C9</i> и активность фермента		Нормальный уровень активности фермента <i>CYP2C9</i> .	Нормальный уровень активности фермента <i>CYP2C9</i> . Генотип <i>CYP2C9</i> *1/*1.
	Генотип <i>SLCO1B1</i> и активность переносчика		Нормальный уровень активности переносчика <i>SLCO1B1</i> .	Сниженный уровень активности переносчика <i>SLCO1B1</i>. Генотип <i>SLCO1B1</i>*37/*5.



<https://lipidologia.ru/>



Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине, ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова



E-mail: autoimmun@mail.ru
WWW.AUTOIMMUN.RU

- Доступный спектр из **350 специализированных тестов:** аутоантитела, биомаркеры, электрофорез, генетика человека, витальные биопсии;
- Технические комментарии для каждого теста в зависимости от результатов обследования;
- Экспертная лаборатория в области аутоиммунной серологии : 12 программ аутоиммунной серологии ФСВОК, 359 участников в 2024

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!