

Гэр бүлийн хиперхолестеролеми

(Тойм өгүүлэл)

Ганчимэг Д., Отгонбаяр И., Батболд Б., Тулгаа Л., Содномцогт Л.
Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн
E-mail: ganchimeg.ims@mnums.edu.mn

Abstract

Familial Hypercholesterolemia

Ganchimeg D., Otgonbayar I., Batbold B., Tulгаа L., Sodnomtsogt L.
Institute of Medical Sciences named after Shagdarsuren T.
e-mail: ganchimeg.ims@mnums.edu.mn

Familial hypercholesterolemia (FH) (OMIM#143890) is the most common metabolic autosomal disorder. The prevalence of the homozygous FH has been reported as 1 in a million in the general population, compared to much more mild form heterozygous FH with prevalence of 1 in 200-500. Mutations in the low-density lipoprotein receptor (LDLR), apolipoprotein B (ApoB), proprotein convertase subtilin/kexin9 (PCSK9), and low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 (LDLRAP1) genes have been linked to FH. These mutations result in a disorder in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) catabolism, and significantly increasing the levels of LDL-C, total cholesterol in serum, leading to specific clinical signs such as tendon xanthoma, corneal arcus, cardiovascular diseases, and early death from coronary heart disease if left unattended. Therefore, there is an ardent need for early diagnosis followed by aggressive therapeutic intervention and lifestyle modification. Currently, FH can be diagnosed either clinically or genetically. There have three main clinical diagnostic criteria for FH: the US MedPed Program, the Simon Broom Register Group in the UK, and the Netherland's criteria. The occurrence of so many different LDLR mutations and their widespread distribution throughout the gene imposes severe practical limitations on simple genetic screening. Indeed, exon by exon sequencing of LDLR and other genes in each patient is the best screening genetic methods of choice. Although the hypercholesterolemia associated with FH can be controlled with cholesterol-lowering drug therapy (statins and other), patient response can vary quite widely.

Key words: atherosclerosis, corneal arcus, hypercholesterolemia, LDLR, xanthoma

Pp.60-67, Tables 2, References 51

Гэр бүлийн хиперхолестеролеми (OMIM#143890) нь аутосомын доминант хэлбэрээр удамшдаг, анхдагч бага нягттай липопротеини бөгөөд хамгийн өргөн тархсан удамшлын шалтгаант бодисын солилцооны эмгэг юм [1, 2]. Сийвэнд бага нягтралтай липопротеин (БНЛП) ихэссэнээр нүдний эвэрлэгт холестерин цагариг, захын эдэд өөхөн эдийн ур үүсэхээс гадна судасны хананд холестерин хуримтлагдаж судасны хатуурал, титэм судасны эмгэг үүсдэг.

АНУ, Их Британи зэрэг олон оронд уг эмгэгийн хетерозигот хэлбэр нь 200-500 хүнд 1, хомозигот хэлбэр нь $1/500(\text{аав}) * 1/500(\text{ээж}) * 1/4(\text{хүүхэд})$ буюу нэг саяд 1 тохиолддог гэж үздэг [1, 3]. Дани улсын хүн амд хийсэн судалгаагаар уг эмгэгийн тархалт эмнэлзүйн оношилгооны шалгуураар онош

батлагдсан 1/504, онош батлагдсан, боломжтой хоёр тохиолдлоор 1/137 байжээ [4]. Нидерланд улсын гэр бүлийн хиперхолестеролемийг илрүүлэх үндэсний скрининг хөтөлбөрийн хүрээнд хийгдсэн молекул генетикийн шинжилгээгээр уг эмгэгийн хомозигот хэлбэр 1/300000, хетерозигот хэлбэр 1/244 байжээ [5]. Японы эрдэмтэн Х.Мабуучи нарын судалгаагаар 1977 онд хетерозигот гэр бүлийн хиперхолестеролемийн тархалт 1/900 байсан бол 2011 онд хомозигот 1/171167, хетерозигот 1/208 болон өссөн байна [6]. Гэр бүлийн хиперхолестеролемийн тархалт Финланд, Канад, Өмнөд Африкийн Энэтхэг, Афганистан, Ливан үндэстний дунд хамгийн өндөр (1/400-1/67) тархсан байдаг [1, 7]. Судалгаагаар хетерозигот гэр бүлийн хиперхолестеролемийн тохиолдлын 80% анх оношлогдсон, өвчтэй гэдгээ ч

мэддэггүй, мөн уг өвчтэй хүмүүсийн 84% ямар нэг эмчилгээ хийлгэдэггүй ажээ [2].

Гэр бүлийн хиперхолестеролемийн молекул-генетикийн үндэс

Гэр бүлийн хиперхолестеролеми өвчин удамшиж байгааг 1964 онд Ливаны эрдэмтэн А.К.Качадуриан тогтоосон ба түүнээс даруй 20 гаруй жилийн дараа 1986 онд Германы эрдэмтэн М.С.Броун, Ж.Л.Голдштейн нар уг эмгэг нь БНЛП-ы хүлээн авуурын генийн мутацийн шалтгаантай аутосомын доминант хэлбэрээр удамшиж байгааг тодорхойлж Нобелийн шагнал хүртсэн [8]. БНЛП-ы хүлээн авуурын үйл ажиллагаа нь эсийн гадна, дотор явагдах бөгөөд бие биентэйгээ харилцан холбоо бүхий 5 хэсгээс тогтдог. БНЛП-ы хүлээн авуур эндоплазмын торлогт үүсэж бүтэц, үйл ажиллагааны хувьд төгөлдөржсөний дараа Гольджийн аппарат руу, цааш эсийн мембран руу тээвэрлэгдэн эсийн гадаргууд бэхлэгдэж холестерин тээвэрлэн ирсэн липопротейны лиганд уургуудтай холбогдон эс рүү нэвтрүүлдэг. Ингэж БНЛП-ыг эсэд оруулсны дараа эсийн гадаргууд эргэн очдог. Харин эсийн дотор орсон холестерин лисосомийн эсгэгийн тусламжтайгаар задарч эсийн мембраны бүтэц, бэлгийн болон бусад даавар, цөсний хүчлийн нийлэгжилт, эсийн энергийн эх үүсвэр зэрэг эсийн солилцоонд оролцдог [9].

БНЛП-ы хүлээн авуурын үйл ажиллагааг хариуцагч LDLR ген нь 19-р хромосомын богино мөрөнд байрлах ба удмын мэдээллийг агуулсан 18 экзонтой, 45.5 мянган нуклеотидын дараалал бүхий ген юм. LDLR генийн бүтцэнд мутаци өөрчлөлт үүссэн тохиолдолд БНЛП-ы хүлээн авуурын үйл ажиллагаа алдагддаг. Өөрөөр хэлбэл судасны ханаар нэвтэрч цусны урсгалд орсон липопротейн эргэж гаралгүй хоригдсоноос судас хатуурлын товрууны идэвхжилтыг түргэсгэдэг. Хомозигот гэр бүлийн хиперхолестеролемийн үед БНЛП-ы хүлээн авуурын үйл ажиллагаа бараг бүрэн алдагдаж БНЛП-ы задрал саатдаг. Хэдийгээр БНЛП-ы хүлээн авуур ажиллахгүйн улмаас макрофаг тогтолцоо идэвхжиж БНЛП багахан хэсгийг задалдаг боловч энэ нь судасны хатуурлын гэмтлийг улам даамжруулдаг [10].

LDLR генийн мутацийг дараах 5 бүлэгт хуваадаг [11, 12].

Үүнд:

Бүлэг 1 (No synthesis). Энэ бүлгийн мутацийн үед тухайн ген ажиллах чадвартай БНЛП-ы хүлээн авуурын уургийг нийлэгжүүлэхгүй юмуу эсвэл маш бага үйл ажиллагаа бүхий уургийг ялгаруулдаг.

Бүлэг 2 (No transport). Энэ бүлгийн мутациуд элбэг тохиолддог. Эндоплазмийн торлогт үүссэн БНЛП-ы хүлээн авуурын уургууд нь хэдийгээр бүтэц үйл ажиллагааны хувьд бүрэн төгс ч гэсэн Гольджийн аппарат руу тээвэрлэгдэх ёстой тээвэрлэлт саатдаг.

Бүлэг 3 (No binding). БНЛП-ы хүлээн авуурын уургуудын үүсэх үйл явц хэвийн явагдаж Гольджийн аппарат, эсийн мембран руу саадгүй тээвэрлэгддэг боловч холестерин агуулсан липопротейны хүлээн авууртай холбогдох уургийн хэсэг (ApoB, ApoE) буюу лигандтай холбогдох чадваргүй болдог.

Бүлэг 4 (No internalization). Энэ үед БНЛП-ы хүлээн авуур нь холестерин агуулсан липопротейнтай бүрэн холбогдсон ч эс рүү орох (эндоцитоз) чадваргүй байдаг.

Бүлэг 5 (No recycling). Энэ бүлгийн мутацийн үед БНЛП-ы хүлээн авуур уурагтай бүрэн холбогдож эс рүү орсон боловч эсийн мембран руу буцаж гарч чаддаггүй.

Эрдэмтэн Браун, Голдштейн нар БНЛП-ы хүлээн авуурыг нээн илрүүлсэнээс хойш өнөөг хүртэл LDLR генийн 1700 гаруй мутаци, полиморфизм бүртгэгдээд байгаа бөгөөд эдгээрийн 80% орчим нь өвчин үүсгэх чадвартай ажээ [8, 13, 14].

Олонжилийн турш гэр бүлийн хиперхолестеролемийг нэг генээр удамшдаг өвчин буюу LDLR генийн мутацийн улмаас үүсдэг гэж үзэж байсан. Гэтэл эрдэмтэд эмнэлзүүд уг өвчин илэрсэн боловч LDLR-ийн мутаци тодорхойлогдоогүй цөөнгүй тохиолдлыг судалж, 1987 онд аполипопротейн В (ApoB) ген [15], 2001 онд БНЛП-ы хүлээн авуурын адаптор уураг-1 (LDLRAP1)-ийн ген [16], 2003 онд пропротеин конвертази субтилин/кексин 9 (PCSK9) генийн [17] мутацийн улмаас гэр бүлийн хиперхолестеролеми үүсдэг болохыг баталсан.

ApoB-100 бол БНЛП-ы бүтцийн чухал бүрэлдэхүүн хэсэг бөгөөд БНЛП-ы хүлээн авууртай холбогдоход лигандын үүрэг гүйцэтгэдэг уураг юм [8, 18]. Энэ уургийг кодлодог ApoB ген нь ойролцоогоор 43кб нуклеотидын урттай, удмын мэдээлэл агуулсан 29 экзонтой ба 2-р хромосомын богино мөрөнд байрладаг. Уг генийн мутацийн улмаас холестеринээр баялаг БНЛП, БНЛП-ы хүлээн авууртай холбогдож эсийн дотор орох чадваргүй болсноор цусан дахь БНЛП болон холестерин ихэсдэг [15]. Судалгаанаас харахад ApoB генийн R3500W, R3500Q мутациуд хамгийн элбэг тохиолдож байна [1, 8, 19, 20].

PCSK9 ген нь 1-р хромосомын богино мөрөнд байрлах ба 12 экзон бүхий ген юм. Уг генийн уураг

нь БНЛП-ы хүлээн авуурыг эсийн гадаргууд эргэн гарахад чухал үүрэгтэй сийвэнгийн уураг бөгөөд мутаци өөрчлөлтийн үед БНЛП-ы хүлээн авуурын тоо багассанаар цусан дахь БНЛП-ы түвшинг ихэсгэдэг [8]. Одоогоор PCSK9 генийн 160 гаруй мутаци тодорхойлогдоод байна [21].

Хэдийгээр гэр бүлийн гиперхолестеролемийг аутосомын доминантаар удамшдаг гэж үздэг боловч LDLRAP1 генийн мутацийн үед уг эмгэг нь рецессив байдлаар удамшдаг. LDLRAP1 ген нь 1-р хромосомын богино мөрөнд байрлах ба удмын мэдээллийг агуулсан 9 эксонтой. LDLRAP1 уураг нь БНЛП-ы хүлээн авуурыг эсийн цитоплазм руу нэвтрэн ороход чухал үүрэг гүйцэтгэдэг учир энэ уургийг кодлогч генийн мутацийн үед БНЛП-ы хүлээн авуур эсийн мембранд хуримтлагдаж холестерин агуулсан БНЛП-ыг эсийн дотор задлах үүргээ гүйцэтгэх чадваргүй болдог [8, 18, 20].

Гэр бүлийн гиперхолестеролеми 79% LDLR, ~5% ApoB, 1% PCSK9, маш ховор тохиолдолд LDLRAP1 генийн мутацийн улмаас үүсдэг [21].

Гэр бүлийн гиперхолестеролемийн ангилал

Гэр бүлийн гиперхолестеролемийг генотипээр

гомозигот, хетерозигот; фенотипээр хүнд, дунд гэж ангилдаг хэдий ч эмнэлзүйн практикт генотипийн ангиллыг өргөн ашиглаж байна [1, 2, 20, 22-25]. Ийнхүү генетикийн шинжилгээ хийлгүй эмнэлзүйн шинжид үндэслэн генотипээр ангилах нь учир дутагдалтай байгааг баталсан хэд хэдэн судалгаа байна.

С.Барбара нарын Нидерландын 49 хомозигот гэр бүлийн гиперхолестеролеми гэж оношлогдсон хүмүүст хийсэн судалгаагаар 20 хүнд LDLR хомозигот, 25 хүнд LDLR хавсарсан хетерозигот, 4 хүнд ApoB хомозигот илэрчээ [5]. Мөн А.С.Фахед нар Ливаны хомозигот гэр бүлийн гиперхолестеролеми гэж оношлогдон эмчилгээ хийлгэж буй хүмүүст молекул генетикийн шинжилгээ хийхэд 45% LDLR-ийн хомозигот мутаци, 27.5% хавсарсан хетерозигот мутаци тодорхойлогдож, хавсарсан хетерозигот хэлбэр нь хомозигот хэлбэртэй дүйцэхүйц эмнэлзүйн хүнд хэлбэрээр илэрдэг гэсэн дүгнэлтэд хүрсэн байна [26]. Иймээс тэд судалгааны үр дүнг үндэслэн гэр бүлийн гиперхолестеролемийг оношлохдоо генотип болон фенотипээр салгаж доорх байдлаар ангилах нь зүйтэй гэж үзжээ (Хүснэгт 1).

Table 1. Classification of Familial hypercholesterolemia (Fahed A.C. et al)[8]

Genotype (Genetically)	
Homozygous	Homozygous for a mutation in one of the candidate genes ^a known to cause FH
Combined homozygous	Heterozygous for two different mutations in the same or different candidate genes known to cause FH
Heterozygous	Heterozygous for a mutation in one of the candidate genes known to cause FH
Unknown	No causative mutation could be detected after screening all candidate genes known to cause FH
Phenotype (Clinically)	
Severe	LDL-C levels that are three to four times the normal and external ^b or cardiovascular manifestations of FH
Mild	Elevated LDL-C levels that do not exceed three times the normal
Pardoxical	LDL-C levels that are three to four times the normal and with no external or cardiovascular manifestations of FH OR Normal to slightly elevated LDL-C levels with external or cardiovascular manifestations of FH

^a Candidate genes – LDLR, ApoB, PCSK9, LDLRAP1 генүүд

^b External manifestations – xanthoma, corneal arcus

Дээрх ангиллын дагуу генетикийн шинжилгээгээр гэр бүлийн гиперхолестеролемийг үүсгэгч 4 генийн мутаци тодорхойлогдоогүй хэдий ч эмнэлзүйн ангиллаар хүнд, дунд гэж ангилагдсан тохиолдолд удамшлын шалтгаан тодорхойгүй гэр бүлийн гиперхолестеролеми гэнэ. Харин хэв шинжийн бус

тохиолдолд 4 генийн мутаци тодорхойлогдохгүй үед гэр бүлийн гиперхолестеролеми биш гэж үзнэ [8].

Гэр бүлийн гиперхолестеролемийн эмнэлзүй

Гэр бүлийн гиперхолестеролеми өвчний үед цусан дахь БНЛП, нийт холестерин ихсэж, шөрмөс болон арьсанд өөхөн эд хуримтлагдах, цаашид судасны

хатуурал, зүрх судасны эмгэгт хүргэдэг бөгөөд эмчилгээ хийлгээгүй тохиолдолд гэнэтийн үхэлд ч хүргэх аюултай [3, 18]. Цөөнгүй тохиолдолд уг эмгэг нь зүрхний булчингийн шигдээсээр анх оношлогддог [8]. Хэдийгээр генийн мутацийн төрөл нь цусан дахь БНЛП-ы түвшинг тодорхойлдог боловч гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед зүрх судасны эмгэг үүсэхэд мөн л эр хүйс, тамхидалт, бодисын солилцооны хамшинж, чихрийн шижин, даралт ихсэлт нэмэлт эрсдэлт хүчин зүйл болж өвчний явцыг хурдасгаж, хүндрүүлдэг [27, 28].

Хетерозигот гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед нэг генийн үйл ажиллагаа хэвийн явагддаг учир хомозигот хэлбэрээсээ өвчний явц харьцангуй хөнгөн, статин эмчилгээнд үр дүн сайтай байдаг [18]. Японд хийсэн судалгаагаар нийт холестерин эрүүл насанд хүрсэн хүнд 179 ± 26 мг/дл, хетерозигот гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед 338 ± 63 мг/дл буюу 2 дахин ихэссэн, хомозигот гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед 713 ± 122 мг/дл буюу 4 дахин ихэссэн байжээ [24]. Мөн АНУ-ын эрдэмтдийн судалгаагаар уг эмгэгийн үед цусан дахь БНЛП-ы дундаж түвшин 30-аас дээш насанд >250 мг/дл (13.9 ммоль/л), 20-29 насанд >220 мг/дл (12.2 ммоль/л), 20-оос бага насанд >190 мг/дл (10.5 ммоль/л) байсан байна [18, 29]. Олон улсын судалгаануудаас харахад хетерозигот гэр бүлийн гиперхолестеролемитэй өвчтөнүүдэд зүрх судасны эмгэг илрэх дундаж нас эрэгтэйчүүдэд 42-46, эмэгтэйчүүдэд 51-52 бол зүрхний эмгэгээр нас барах дундаж нас Финланд улсад эрэгтэйчүүдэд 45, эмэгтэйчүүдэд 58, Япон улсад эрэгтэйчүүдэд 54, эмэгтэйчүүдэд 65 байжээ [3, 30]. Харин Японы судлаач Х.Мабуучи нарын 692 хетерозигот гэр бүлийн гиперхолестеролемитэй өвчтөнд хийсэн судалгаагаар эрэгтэйчүүдэд 17, эмэгтэйчүүдэд 25 наснаас ангиографийн шинжилгээнд титэм судасны нарийсал илэрч байгаа [30] нь өвчний шинж тэмдэг эрт эхэлдгийг харуулж байна. Хомозигот хэлбэрийн үед зүрх судасны эмгэг илрэх дундаж нас 20 гэж үздэг бөгөөд нас барах дундаж нас А.К.Качадуриан нарын судалгаагаар 21, Х.Мабуучи нарын судалгаагаар 26 байжээ [3, 6, 30]. Эцэг эх нь гэр бүлийн гиперхолестеролемитэй хүүхдүүдийг аль болох эрт буюу 2-3 наснаас хянаж эхлэх шаардлагатай бөгөөд хүүхдэд цусан дахь БНЛП 135 мг/дл-ээс их тохиолдолд уг өвчнийг сэжиглэнэ [18, 28, 29]. Мөн гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед цусан дахь БНЛП-ы хэмжээ их байх нь 5-10% тархины судасны эмгэгт хүргэдэг гэсэн судалгаа байна [31].

Уг эмгэгийн үед холестерин судасны хананд хуримтлагдахаас гадна арьс, шөрмөс, зовхи, нүдний эвэрлэгт хуримтлагдаж өөхөн эдийн ур, нүдний эвэрлэгт цайвар өнгийн цагариг хүрээ үүсгэдэг [32]. Арьс, шөрмөсөнд өөхөн эдийн ур илрэх нь гэр бүлийн гиперхолестеролемийн эмнэлзүйн оношийг тавихад ихээхэн ач холбогдолтой. Хомозигот хэлбэрийн үед өөхөн эдийн ур илүү тод илэрдэг. Арьсны өөхөн эдийн ур нь ихэвчлэн механик үрэлт, хүний биеийн хөдөлгөөн ихтэй хэсэг, тухайлбал тохой, өвдөг зэрэгт илэрдэг бол шөрмөсний өөхөн эдийн ур нь ихэвчлэн ахилын шөрмөс зузаарсан байдлаар илэрнэ. Эдгээрийг харах болон даран барих үзлэгийн аргаар илрүүлэх боломжтой. Мөн ахилын шөрмөсний зузааныг хэт авиан болон радиографийн шинжилгээгээр хэмжих бөгөөд судалгаагаар 5.8 мм-ээс зузаан үед гэр бүлийн гиперхолестеролемийг оношлох мэдрэг чанар 75%, өвөрмөц чанар 85% байна [33]. Цөөн тохиолдолд өвчтөнүүдэд өөхөн эдийн ур илрээгүй боловч ахилын шөрмөсөнд үрэвслийн гаралтай өвдөлт үүсдэг. Өөхөн эдийн ур нь ихэнх тохиолдолд 20 наснаас доош илэрдэггүй бөгөөд Японы эрдэмтдийн судалгаагаар генетикийн шинжилгээгээр төгсгөлийн онош тавьсан өвчтөнүүдийн 20-30%-д өөхөн эдийн ур илрээгүй байжээ [34].

Нүдний эвэрлэгт холестерин хуримтлагдаж цагариг үүсэх шинж гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед 30% тохиолддог [24]. Судалгаагаар нүдний эвэрлэгт цагариг үүсэх нь нас, ахилын шөрмөсны зузаарал, гиперхолестеролеми, зүрхний булчингийн шигдээстэй хамааралтай байгаа бол хүйс, цусан дахь сахарын хэмжээ, артерийн даралт ихсэлттэй хамааралгүй байна [31, 35, 36]. Ихэнх орны оношилгооны шалгуур, оношийн үндэслэлд 50-аас доош насанд нүдний эвэрлэгийн цагариг үүссэн тохиолдолд гэр бүлийн гиперхолестеролемийн шинж гэж үздэг [36] бөгөөд 65-аас дээш насанд насжилттай холбоотойгоор үүсэж болдог. М.Мүүсави нар зүрхний булчингийн шигдээсээр өвдсөн 165 өвчтөнд судалгаа хийсэн. Судалгаанд хамрагдагсдын 74%-д нүдний эвэрлэгийн цагариг илэрсэн ба нүдний эвэрлэгийн цагаригтай бүлгийн дундаж нас 63 ± 10.3 , нүдний эвэрлэгийн цагариг илрээгүй бүлгийн дундаж нас 38 ± 7.1 байжээ [35].

Гэр бүлийн гиперхолестеролемийн оношилгоо, эмчилгээний асуудал

Гэр бүлийн гиперхолестеролемитэй өвчтнүүдэд удамшлын гаралтай зүрх судасны өвчний шинж тэмдэг эрт эхэлдэг боловч мэргэжлийн эмчид

хандан оношилж, эмчлэх арга хэмжээ авдаггүйгээс цаг алдаж өвчнийг хүндрүүлдэг. Гэр бүлийн хиперхолестеролемийг аль болох залуу, өсвөр насанд оношлох, гэр бүлийн гишүүдийг хяналтанд авч эмчилгээ, сэргийлэлтийг эрт эхлүүлэх нь зүрх судасны өвчлөлөөс сэргийлэх, хүндрэлд хүрэх эрсдлийг бууруулна.

Дэлхийн хөгжингүй орнуудад гэр бүлийн хиперхолестеролемийг оношилгооны шалгуур, ДНХ

анализ, генетик тест аргуудыг ашиглаж оношилж байна. Дэлхий нийтээр дагаж мөрдөх гэр бүлийн хиперхолестеролемийг оношлох оношилгооны шалгуур байдаггүй боловч ихэнх улс орнууд Нидерландын шалгуур, Их Британийн Саймон Брүүм, АНУ-ын МедПед (MedPed-Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) гэсэн үндсэн гурван шалгуурыг ашиглаж байна [1, 2, 13, 23, 26, 32] (Хүснэгт 2). Гэр бүлийн хиперхолестеролемийг эмнэлзүйн

шалгуураар үнэлж оношлох тал дээр эрдэмтэд янз бүрийн байр суурьтай байна. МедПед шалгуур нь өвчтөн болон ойрын үе удмын цусан дахь БНЛП, холестерин хэмжээнд үндэслэж гэр бүлийн хиперхолестеролемийг оношиг тавьдаг [37].

Table 2. Criterias for the clinical diagnosis of Familial hypercholesterolemia

MEDPED criteria (USA)					
Age	Total cholesterol (mmol/l)				Remark
	I degree relative	II degree relative	III degree relative	General population	
<18	5.7	5.9	6.2	7.0	94-98% specificity 39-91% sensitivity[2, 26, 38]
20	6.2	6.5	6.7	7.5	
40	7.0	7.2	7.5	8.8	
40<	7.5	7.8	8.0	9.3	
The Netherlands criteria					
1 point	Clinical history of premature cerebrovascular or peripheral vascular diseases OR LDL-C between 4.0 and 4.9 mmol/l				>8 оноо: Definite FH
	I degree relative with premature cardiovascular diseases OR I degree relative with LDL-C increased by 95%				
2 point	Clinical history of coronary artery disease OR I degree relative with tendinous xanthoma or corneal arcus, OR I degree relative child with LDL-C increased by 95%				6-7 оноо: Probable FH
3 point	LDL-C between 5.0-6.4 mmol/l				3-5 оноо: Possible FH
4 point	Presence of corneal arcus in patient less than 45 years old				
5 point	LDL-C between 6.5-8.4 mmol/l				<3 оноо: Unlikely FH
6 point	Presence of a tendinous xanthoma				
8 point	LDL-C >8.5 mmol/l Functional mutation in the candidate genes of FH				
Saimon Broom criteria					
Adults: Total cholesterol >7.5 mmol/l, OR LDL-C >4.9 mmol/l Pediatrics: >6.7 mmol/l, OR LDL-C >4.0 mmol/l	AND	DNA mutation		Definite FH	
		Tendinous xanthoma in the patients I or II degree relative		Probable FH	
		Family history if miocardial infarction at age <50 in II degree relative or at age <60 in I degree relative OR Family history of total cholesterol >7.5mmol/l in I or II degree relative		Possible FH	

Дэлхийн олон оронд энэ шалгуурыг ашигладаг боловч зарим орны эрдэмтэд хэрэглэхэд хялбар боловч цусан дахь өөх тосны үзүүлэлт ихсэх нь өөр олон гадаад хүчин зүйлээс шалтгаалдаг учир гэр бүлийн хиперхолестеролемийг оношлоход хангалтгүй гэж үзэж байна [8, 32, 34]. Харин Саймон Брүүм, Нидерландын шалгууруудыг эмнэлзүйн практикт өргөн хэрэглэдэг [2, 32, 39] бөгөөд удмын болон өвчлөлийн түүх, эмнэлзүйн шинжид үндэслэж гэр бүлийн хиперхолестеролеми батлагдсан, боломжтой, магадгүй гэж үнэлдэг.

Зарим орны эрдэмтэд эдгээр шалгуураар онош батлагдсан болон боломжтой гэж үнэлэгдсэн хүмүүст генетикийн шинжилгээ хийх шаардлагагүй гэж үздэг [32, 39, 40]. Бүгд Найрамдах Солонгос улсын эрдэмтэд гэр бүлийн хиперхолестеролеми генетикийн шинжилгээгээр батлагдсан хүмүүсийг дээрх эмнэлзүйн шалгууруудаар үнэлж өвөрмөц, мэдрэг байдлыг үнэлэх судалгааг хийжээ. Судалгаагаар Нидерландын шалгуурын мэдрэг болон өвөрмөц чанар тус бүр 65%, Саймон Брүүмын шалгуурын мэдрэг чанар 94%, өвөрмөц чанар 21%, МедПед шалгуурын мэдрэг чанар 39%, өвөрмөц чанар 94% байсан бол Япон улсын оношилгооны шалгуурын мэдрэг чанар 74%, өвөрмөц чанар 45% байжээ [38]. Азийн орнуудаас Израиль МедПед шалгуурыг, Тайвань, Малайз, Пакистан улсууд Саймон Брүүмын шалгуурыг, Иран, Филиппин, Сингапур, Саудын Араб улсууд Нидерландын шалгуурыг гэр бүлийн хиперхолестеролемийн оношилгооны практикт хэрэглэж байна [1]. Харин Хятад, Япон зэрэг хэд хэдэн улсууд өөрсдийн оношилгооны шалгуурыг боловсруулан эмнэлзүйн практикт хэрэглэж байна. Эдгээр оношилгооны шалгуураас гадна зүрх судасны эмгэгийг оношлохын тулд зүрхний цахилгаан бичлэг, зүрхний хэт авиан шинжилгээ, зүрхний титэм судасны ангиографи, судасны хатуурлыг илрүүлэх бусад багажийн шинжилгээнүүдийг хийнэ [41, 42].

Эмнэлзүйн шалгуурууд хэрэглэхэд хялбар, өртөг багатай хэдий ч шинж тэмдэг хараахан илэрч амжаагүй хүүхэд, өсвөр үе, эмнэлзүйн шинж бүдэг илэрсэн тохиолдлыг оношлохгүй үлдээх, хоёрдогч хиперхолестеролемийг гэр бүлийн хиперхолестеролеми гэж оношлох, генотип-фенотипийн хамаарлыг (ApoB, LDLRAP1 генийн мутацийнүед LDLR-ийн мутациас статин эмчилгээний үр дүн сайн) харуулахгүй зэрэг сул талтай [8, 32]. Гэр бүлийн хиперхолестеролемитэй нэг өвчтөний оношийг генетикийн шинжилгээгээр батлахад

түүний гэр бүлийн гишүүдийн оношийг мөн батлах боломжтой. Иймээс уг эмгэгийн эрт оношилгоонд генетикийн шинжилгээ болон удмын асуулга чухал үүрэгтэй юм. Гэвч гэр бүлийн хиперхолестеролеми нь олон генийн мутацийн улмаас үүсдэг төдийгүй LDLR генийн 1700 гаруй мутаци, полиморфизм байгаа учир уг өвчний оношилгоонд энгийн, хямд генетик сорилуудыг ашиглах боломжгүй. Одоогоор хамгийн тохиромжтой генетик шинжилгээ бол ДНХ-ийн дараалал тогтоох арга бөгөөд цаашдаа LDLR-ийн бүрэн дарааллыг агуулсан бичил чип зохион бүтээх нь хамгийн үр дүнтэй гэж үзэж байна [20]. Испани улс өөрийн орны судлаачдын судалгаанд үндэслэн хамгийн элбэг тохиолддог LDLR генийн 40 мутацийг агуулсан бичил чип зохион бүтээсэн боловч энэ нь бусад оронд оношилгооны ач холбогдол төдийлөн сайн биш байна [33].

Гэр бүлийн хиперхолестеролемийн эмчилгээний үндсэн зорилго бол цусан дахь БНЛП хэмжээг хэвийн хэмжээнд барих явдал бөгөөд зүрх судасны эмгэг үүсэх эрсдлээс хамаарч БНЛП-ыг АНУ-д 100-150 мг/дл (2.6-3.9 ммоль/л) [2, 18], Европын орнуудад 1.8-2.5 ммоль/л [21] төвшинд барих нь зохистой гэж үздэг. Үүний тулд нэн түрүүнд дасгал хөдөлгөөн, зөв хооллолт, тамхинаас гарах зэрэг амьдралын хэв маягийг сайжруулж, зүрх судасны эмгэгт хүргэх бусад эрсдэлт хүчин зүйлсээс зайлсхийх шаардлагатай [43, 44].

АНУ-ын Эрүүл Мэндийн Үндэсний Хүрээлэнгээс гаргасан Насанд Хүрэгчдийн Цусан дахь холестерин ихсэлтийг илрүүлэх, үнэлэх, эмчлэх хөтөлбөрт хетерозигот гэр бүлийн хиперхолестеролемитэй өвчтөнүүдийн хоол, тэжээлийн зохистой харьцааг тодорхой заасан байдаг. Хөтөлбөрт хоол хүнсэндээ загасны мах болон ургамлын ханаагүй өөх тосыг түлхүү хэрэглэх, ялангуяа ургамлын станол/стерол агуулсан хүнс хэрэглэх нь нэн ач тустай гэжээ [2, 45]. Харин гэр бүлийн хиперхолестеролемитэй хүүхдүүдэд мэргэжлийн хоол судлаач эмчийн зааврын дагуу, хүүхдийн хэвийн өсөлт, хөгжлийг хангахуйц зөв хооллолтыг зөвлөнө. 2-оос бага насны хүүхдэд өөх тосыг хязгаарласан хооллолт мэдрэлийн тогтолцооны өсөлт, хөгжилтөнд сөргөөр нөлөөлдөг тул зөвлөдөггүй [28]. Гэвч дан ганц амьдралын хэв маягийг сайжруулж, гадны эрсдэлт хүчин зүйлсийг зөв зохицуулснаар удамшлын шалтгаантай ихэссэн холестерин ердөө 2-3% буурдаг [24]. Иймээс гэр бүлийн хиперхолестеролемийн үед зайлшгүй эмийн эмчилгээ шаардлагатай. Хетерозигот гэр бүлийн хиперхолестеролемийн эмчилгээний

эхний сонголтонд ХМГ-КоА редуктаза эсгэгийг дарангуйлагч статины бүлгийн эмүүдийг хэрэглэдэг. Нидерланд улсын эрдэмтдийн 8 жилийн когорт судалгаагаар симвастатин, аторвастатин нь гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед зүрх судасны эмгэг үүсэх эрсдлийг 76% бууруулж байжээ [46]. Сүүлийн жилүүдэд розувастатин 10-40мг тунгаар хэрэглэхийг зөвлөж эхэлсэн бөгөөд судалгаагаар БНЛП-ыг 40.6-58.1%-иар буулгаж байгаа нь бусад статины эмүүдээс илүү үр дүнтэй байна [2]. Удамшлын шалтгаантай холестерин ихсэлтийн үед статиныг бага тунгаас өндөр тун хүртэл, удаан хугацаанд хэрэглэдэг тул өвчтөнүүдэд эмэнд дасал болох, булчин өвдөх, элэгний эсгэгүүд ихсэх зэрэг гаж нөлөөнүүд илэрдэг [21, 38, 47]. Мөн статиныг өндөр тунгаар хэрэглэх нь чихрийн шижин үүсэх эрсдлийг нэмэгдүүлдэг [21, 23, 48]. Статин эмчилгээнд БНЛП-ы барих төвшинд хүрэхгүй байгаа, гаж нөлөө илэрсэн, дасал болсон өвчтөнүүдэд холестерин буулгах бусад эмийг хавсран хэрэглэхийг зөвлөдөг. Үүнд, Эзетимбе (холестериныг нарийн гэдэсний ханаар шимэгдэж цусны урсгалд орохыг хориглодог), мипомерсен (АроВ-100 нийлэгжилтийг дарангуйлагч), ломитабид (микросомын триглицерид зөөвөрлөгч уургийг дарангуйлагч), PCSK9 уургийг дарангуйлагч (алуокумаб, эволокумаб) болон фибрат, ниациныг хэрэглэдэг [2, 21, 24, 28, 49, 50]. Хомозигот гэр бүлийн гиперхолестеролемийн үед статиныг өндөр тунгаар хэрэглэх, БНЛП-ы эфферент эмчилгээ үр дүнтэй байдаг [21]. Дээрх холестерин бууруулах эмчилгээнд үзүүлэх хариу урвал өвчтөн бүрт харилцан адилгүй байдаг. Энэ нь өвчнийг үүсгэж буй мутацийн төрлөөс хамаардаг бөгөөд LDLR генийн олон мутациуд эмчилгээнд өөр өөр хариу урвал үзүүлэхээс гадна бусад генийн мутациас харьцангуй үр дүн багатай байна [20, 51].

Номзүй:

- Zhou, M. and D. Zhao, Familial Hypercholesterolemia in Asian Populations. *J Atheroscler Thromb*, 2016.
- Civeira, F. and H. International Panel on Management of Familial, Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004. 173(1): p. 55-68.
- Liyanage, K.E., et al., Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2011. 48(1): p. 1-18.
- Benn, M., et al., Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(11): p. 3956-64.
- Sjouke, B., et al., Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*, 2015. 36(9): p. 560-5.
- Mabuchi, H., et al., Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*, 2011. 214(2): p. 404-7.
- Rubinsztein, D.C., D.R. van der Westhuyzen, and G.A. Coetzee, Monogenic primary hypercholesterolaemia in South Africa. *S Afr Med J*, 1994. 84(6): p. 339-44.
- Fahed, A.C. and G.M. Nemer, Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutr Metab (Lond)*, 2011. 8(1): p. 23.
- Brown, M.S. and J.L. Goldstein, Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1979. 76(7): p. 3330-3337.
- Getz, G.S. and C.A. Reardon, The mutual interplay of lipid metabolism and the cells of the immune system in relation to atherosclerosis. *Clin Lipidol*, 2014. 9(6): p. 657-671.
- Schaefer, J.R., et al., Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clin Res Cardiol Suppl*, 2012. 7: p. 2-6.
- Wang, H., et al., Functional characterization of two low-density lipoprotein receptor gene mutations in two Chinese patients with familial hypercholesterolemia. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92703.
- Singh, S. and V. Bittner, Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep*, 2015. 17(2): p. 482.
- Kassner, U., et al., Clinical utility gene card for: hyperlipoproteinemia, TYPE II. *Eur J Hum Genet*, 2014. 22(7).
- Innerarity, T.L., et al., Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987. 84(19): p. 6919-23.
- Garcia, C.K., et al., Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*, 2001. 292(5520): p. 1394-8.
- Abifadel, M., et al., Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003. 34(2): p. 154-6.
- Robinson, J.G., Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm*, 2013. 19(2): p. 139-49.
- Sozen, M.M., et al., The molecular basis of familial hypercholesterolaemia in Turkish patients. *Atherosclerosis*, 2005. 180(1): p. 63-71.
- Soutar, A.K. and R.P. Naoumova, Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007. 4(4): p. 214-25.

21. Henderson, R., et al., The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*, 2016. 23(1): p. 39.
22. Williams, R.R., et al., Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*, 1993. 72(2): p. 171-6.
23. Hu, M., et al., Management of Familial Hypercholesterolemia in Hong Kong. *J Atheroscler Thromb*, 2016.
24. Harada-Shiba, M., et al., Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2012. 19(12): p. 1043-60.
25. Besseling, J., et al., Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*, 2014. 233(1): p. 219-23.
26. Fahed, A.C., et al., Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: a genotype/phenotype correlation. *Mol Genet Metab*, 2011. 102(2): p. 181-8.
27. Besseling, J., et al., Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2015. 313(10): p. 1029-36.
28. Sibley, C. and N.J. Stone, Familial hypercholesterolemia: a challenge of diagnosis and therapy. *Cleve Clin J Med*, 2006. 73(1): p. 57-64.
29. Rahman, S.M., et al., International classification of primary care: an Indian experience. *J Family Med Prim Care*, 2014. 3(4): p. 362-7.
30. Vuorio, A., A molecular and clinical study of heterozygous familial hypercholesterolemia in the Finnish North Karelia. *Scand Cardiovasc J*, 1999. 33(4): p. 252-3.
31. Neil, H.A., et al., Non-coronary heart disease mortality and risk of fatal cancer in patients with treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis*, 2005. 179(2): p. 293-7.
32. Al-Rasadi, K., et al., Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J*, 2014. 29(2): p. 85-91.
33. Tejedor, D., et al., Reliable low-density DNA array based on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*, 2005. 51(7): p. 1137-44.
34. Harada-Shiba, M., et al., Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2012. 19(11): p. 1019-26.
35. Moosavi, M., et al., Risk factors for senile corneal arcus in patients with acute myocardial infarction. *J Ophthalmic Vis Res*, 2010. 5(4): p. 228-31.
36. Zech, L.A., Jr. and J.M. Hoeg, Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*, 2008. 7: p. 7.
37. Ganda, O.P., Deciphering cholesterol treatment guidelines: a clinician's perspective. *JAMA*, 2015. 313(10): p. 1009-10.
38. Shin, D.G., et al., Clinical features of familial hypercholesterolemia in Korea: Predictors of pathogenic mutations and coronary artery disease - A study supported by the Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2015. 243(1): p. 53-8.
39. Schuster, H. and F.C. Luft, Clinical criteria versus DNA diagnosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: Is molecular diagnosis superior to clinical diagnosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. 18(3): p. 331-2.
40. Marks, D., et al., Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ*, 2002. 324(7349): p. 1303.
41. Turgeon, R.D., A.R. Barry, and G.J. Pearson, Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*, 2016. 62(1): p. 32-7.
42. Nemat, M.H. and B. Astaneh, Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag*, 2010. 6: p. 1079-88.
43. Ryan, A. and C.D. Byrne, Importance of early recognition of heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol*, 2015. 26(4): p. 298-303.
44. Nordestgaard, B.G., et al., Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013. 34(45): p. 3478-90a.
45. Setia, N., et al., Premature coronary artery disease and familial hypercholesterolemia: need for early diagnosis and cascade screening in the Indian population. *Cardiol Res Pract*, 2012. 2012: p. 658526.
46. Versmissen, J., et al., Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*, 2008. 337: p. a2423.
47. Soljanlahti, S., et al., Statin-treated familial hypercholesterolemia patients with coronary heart disease and pronounced atherosclerosis do not have more brain lesions than healthy controls in later middle age. *Acta Radiol*, 2007. 48(8): p. 894-9.
48. Strandberg, T.E., L. Kolehmainen, and A. Vuorio, Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*, 2014. 312(11): p. 1136-44.
49. Dixon, D.L., et al., A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. *J Clin Lipidol*, 2016. 10(5): p. 1073-80.
50. Robinson, J.G., et al., Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015. 372(16): p. 1489-99.
51. Santos, P.C. and A.C. Pereira, Type of LDLR mutation and the pharmacogenetics of familial hypercholesterolemia treatment. *Pharmacogenomics*, 2015. 16(15): p. 1743-50.