

## Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева», ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment

I.V. Leontyeva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия — редкое угрожающее жизни заболевание, распространенность которого по последним данным составляет 1:160 000–1:320 000. Основным проявлением заболевания служит экстремально высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (более 13 ммоль/л), что вызывает раннее атеросклеротическое поражение сосудов, в том числе коронарных, начиная с первого десятилетия жизни, и может приводить к развитию инфаркта миокарда в детском возрасте. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия остается малоизвестным заболеванием в клинической практике педиатра; это ведет к запоздалой диагностике и позднему началу терапии. Наиболее частой причиной заболевания служат мутации в гене *LDLR* (90%), реже в генах *APOB* (5–10%), *PCSK9* (1%), *LDLRAP1* (1%). Изложены критерии диагностики семейной гомозиготной гиперхолестеринемии у детей. Подробно описаны клинические проявления на коже, на уровне сердечно-сосудистой системы, глаз. Представлены стратегия ведения и возможности лечения пациентов. Изложены показания к назначению и эффективности статинов, эзетрола, моноклональных антител к *PCSK9*, афереза для лечения заболевания. Обсуждаются перспективы дальнейшей терапии.

**Ключевые слова:** дети, семейная гомозиготная гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, критерии диагностики, генетические аспекты.

**Для цитирования:** Леонтьева И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 118–128. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–118–128

Familial homozygous hypercholesterolemia is a rare life-threatening disease, the prevalence is 1: 160,000–1: 320,000. The main manifestation of the disease is an extremely high level of low-density lipoprotein cholesterol (more than 13 mmol / l), which causes early atherosclerotic vascular lesions, including coronary arteries, starting from the first decade of life, and can lead to myocardial infarction in childhood. Familial homozygous hypercholesterolemia remains a little-known disease in the clinical practice of the pediatrician; it leads to delayed diagnosis and late initiation of therapy. The most common cause of the disease is mutations in the *LDLR* (90%) gene, less often in the *APOB* (5–10%), *PCSK9* (1%), *LDLRAP1* (1%) genes. The article presents the criteria for the diagnosis of familial homozygous hypercholesterolemia in children. The authors discuss clinical manifestations on the skin and at the level of the cardiovascular system, eyes. They present the strategy of management and the possibilities of treating patients. The paper presents the indications for the appointment and the effectiveness of statins, ezetrol, monoclonal antibodies to *PCSK9*, apheresis for the treatment of the disease. It discusses prospects for further therapy.

**Key words:** children, familial homozygous hypercholesterolemia, lipid-lowering therapy, diagnostic criteria, genetic aspects.

**For citation:** Leontyeva I.V. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(4): 118–128 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–118–128

Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия — редкое угрожающее жизни заболевание, характеризующееся резким повышением уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, что приводит к раннему ускоренному атеросклеротическому поражению магистральных сосудов и возникновению сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда) на первом–втором десятилетии жизни; при этом средняя про-

должительность жизни пациентов составляет менее 30 лет [1, 2].

**Распространенность.** Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание. Раннее считалось, что ее распространенность составляет 1:1 000 000. Результаты последних исследований с использованием голландских критериев (Dutch Lipid Clinic Network criteria) диагностики гиперхолестеринемии позволили утверждать, что распространенность гетерозиготной формы заболевания составляет 1:200, предполагаемая распространенность гомозиготной формы — 1:160 000–1:320 000 [3, 4] и, согласно современным критериям, гомозиготная форма относится к редким заболеваниям. Наибольшая распространенность данной формы гиперхолестеринемии выявлена среди французов, проживающих в Канаде (провинция Квебек), африканцев, прожи-

© Леонтьева И.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., глав. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

ORCID: 0000-0002-5273-6859

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

вающих в Южной Африке, христианских ливанцев, что связано с обособленностью этих наций и высоким процентом родственных браков [2, 3].

**Генетические аспекты.** Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия наследуется по аутосомно-доминантному типу. В 90% случаев заболевание возникает при мутациях в гене *LDLR* (OMIM 606945) [2]. Ген картирован на коротком плече хромосомы 19, к настоящему времени описано более 1700 мутаций этого гена [3–5]. Гомозиготная форма болезни возникает с частотой 25% в случае наличия гетерозиготной формы у обоих родителей.

Вследствие мутации нарушается активность рецепторов ЛПНП, расположенных на поверхности гепатоцитов и играющих ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛПНП. В зависимости от остаточной активности рецепторов ЛПНП пациенты подразделяются на 2 группы: рецептор-негативная — активность рецепторов составляет менее 2% и рецептор-дефективная — активность рецепторов колеблется от 2 до 25% от нормы [1, 2]. В случаях родственных браков мутации гена рецепторов ЛПНП у гомозигот будут одинаковыми, а гомозиготы — «истинными» (true homozygotes). В случае если родители рождены в разных регионах, мутации этого гена, как правило, различные. Тогда речь идет о компаунд (смешанных) гетерозиготах (compounds heterozygotes) [5, 6]. Реже возможно сочетание мутаций в разных генах, как правило, это ген *LDLR* и *APOB* или *PCSK9*; в этом случае пациенты классифицируются как «двойные гетерозиготы» [2, 5, 6].

Причиной от 5 до 10% случаев семейной гиперхолестеринемии служат мутации гена *APOB* (OMIM 107730), ген картирован на хромосоме 2. Этот ген кодирует аполипопротеин В-100, входящий в состав ЛПНП, который действует как лиганд для рецептора ЛПНП. Мутации гена *APOB* приводят к нарушению связывания холестерина ЛПНП с рецептором. Наиболее часто мутации данного гена встречаются у народов Северной Европы [2, 4, 6].

Ген *PCSK9* (OMIM 607786) определяет функцию пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*). Мутации этого гена приводят к развитию семейной гиперхолестеринемии в 1–2% случаев. Ген картирован на хромосоме 1 [7–10]. Установлено, что *PCSK9* представляет собой белок, синтезируемый в печени и кишечнике; этот белок непосредственно участвует в деградации рецепторов ЛПНП. Мутации, вызывающие усиление функции гена *PCSK9*, приводят к замедлению рециклинга рецепторов ЛПНП. Рецепторы погружаются вглубь клетки и не имеют возможности транспортировать ЛПНП из крови в гепатоциты, что приводит к повышению уровня холестерина ЛПНП [8–10]. Резидуальная активность рецепторов ЛПНП до настоящего времени не изучалась при мутациях в генах *APOB* или *PCSK9* [2].

Наибольшее число генетических исследований при гиперхолестеринемии проведено в Голландии. По данным липидного и генетического скрининга среди 104 682 лиц, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии выявлена в 49 (0,05%) случаях, что соответствует частоте 1:300 000. Среди них 20 пациентов были гомозиготами с мутациями в гене *LDLR*, 25 — компаунд-гетерозиготами по мутациям в гене *LDLR*, 4 — гомозиготами по мутациям в гене *APOB*. Ни в одном случае не выявлены мутации гена *PCSK9* в двух аллелях [4].

Крайне редко (менее 1%) гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии может возникать при мутации в гене *LDLRAP1*, определяющем функцию адаптерного белка 1-го типа рецептора ЛПНП. Данный белок взаимодействует с цитоплазматическим «хвостом» рецептора ЛПНП, мутации приводят к снижению функциональной активности рецепторов. Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный. Важно отметить, что гетерозиготные носители мутации имеют нормальные уровни липидов [2, 6].

### Нарушения липидного обмена

К основным нарушениям липидного обмена при семейной гомозиготной гиперхолестеринемии относится экстремальное увеличение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. При этом уровень общего холестерина в крови колеблется в диапазоне 15–30 ммоль/л (600–1200 мг%), что в 5–10 раз превышает норму (3–4,5 ммоль/л, или 120–180 мг%) [1–3]. Основными переносчиками холестерина служат ЛПНП, а рецептор-опосредованный катаболизм холестерина ЛПНП происходит в печени. Удаление этого соединения из плазмы крови осуществляется за счет связывания ЛПНП с рецепторами, расположенными на гепатоците. Образовавшийся комплекс посредством взаимодействия с белком-адаптером к рецепторам ЛПНП (*LDLRAP1*), путем эндоцитоза проникает в клетку, затем направляется в лизосому, где происходит разрушение частиц ЛПНП. Связывание *PCSK9* с рецептором ЛПНП на поверхности гепатоцита способствует деградации ЛПНП и предотвращает возвращение рецепторов на поверхность клетки. Резкое снижение функции рецепторов ЛПНП при гомозиготной гиперхолестеринемии нарушает связь ЛПНП с АРО-В, что приводит к снижению как захвата, так и катаболизма ЛПНП печенью. В плазме резко повышается уровень холестерина в ЛПНП, достигая в большинстве случаев 13 ммоль/л (500 мг%) и более [1–4, 10, 11]. Увеличение содержания ЛПНП способствует ускоренному их проникновению через эндотелиальный барьер, отложению липидов в стенке сосудов, инициации воспаления и формированию атеросклеротической бляшки. Значения липопротеинов высокой плотности — основной антиатерогенной фракции, удаляющей холестерин с поверхности клетки,

при гомозиготной форме гиперхолестеринемии снижены, что обусловлено комбинацией метаболических дефектов в виде усиленного катаболизма и сниженного синтеза АРО-А-I [2, 3, 11]. Гомозиготная гиперхолестеринемия часто ассоциирована с повышением уровня липопротеина(а)/Lp(a), увеличивающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

Уровень холестерина ЛПНП у детей с гомозиготной гиперхолестеринемией зависит от генетического дефекта, вызвавшего заболевание (рис. 1). Максимальные уровни ЛПНП (до 24 ммоль/л) встречаются у рецептор-негативных пациентов с гомозиготными мутациями в гене *LDLR*. Наименьшие уровни имеют гомозиготные пациенты с мутациями в генах *ABOB/PCSK9*. Компаунд-гетерозиготы (*LDLR+ApoB/PCSK9*) или гомозиготы *LDLR* «дефектные» занимают промежуточное положение [2].

По данным обследования 49 пациентов с генетически верифицированной семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, проведенного голландскими исследователями, средний уровень холестерина ЛПНП составил  $12,9 \pm 5,1$  ммоль/л (колебания от 4,4 до 21,5 ммоль/л). Вместе с тем состояние только 50% пациентов соответствовало клиническим критериям гомозиготной гиперхолестеринемии (холестерин ЛПНП  $>13,0$  ммоль/л) и только у 29% имелись клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний [4].

### Клинические проявления

Первыми клиническими проявлениями семейной гомозиготной гиперхолестеринемии, которые могут появиться у детей уже в возрасте 1–3 лет, реже в 4–6 лет, служат кожные изменения в виде плоских и туберозных

ксантом [1–3, 7, 11, 12]. Плоские ксантомы (ксантоматозные бляшки) локализуются на ягодицах, в межпальцевой области, на ладонях и передней части колен, на сгибательной поверхности локтей, в подколенной ямке (рис. 2). Туберозные (бугорчатые) ксантомы, как правило, локализуются на коже разгибательных поверхностей суставов локтей, в области ягодиц, шеи, подбородка и стоп и служат наиболее специфичным признаком семейной гиперхолестеринемии (см. рис. 2).

Сухожильные ксантомы — основной симптом со стороны опорно-двигательного аппарата; они чаще всего располагаются в ахилловых сухожилиях, в разгибателях пальцев кисти и имеют вид плотных, медленно растущих опухолевидных образований (рис. 3). Гистологически характеризуются перисухжильным расположением ксантомных клеток, сочетающихся с клетками воспалительного инфильтрата. Обычно протекают бессимптомно, но в случае возникновения тендинита или травмы могут быть болезненными [1–3, 12]. Раннее появление и большее число ксантом отмечается у рецептор-негативных пациентов по сравнению с рецептор-дефективными [2, 7, 13].

Офтальмологические изменения характеризуются ксантелазмами — слегка возвышающимися плоской формы пятнами, с желтой окраской, расположенными единично или множественно в области внутреннего угла глазной щели. Наиболее типична для гомозиготной формы роговичная липоидная дуга — круговое помутнение роговицы серо-белого цвета шириной от 1 до 3 мм, с гладкой поверхностью, более интенсивное в области края роговицы [2, 3, 12, 13]. На рис. 3, б представлена липоидная дуга роговицы у наблюдавшейся в нашей клинике пациентки с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.

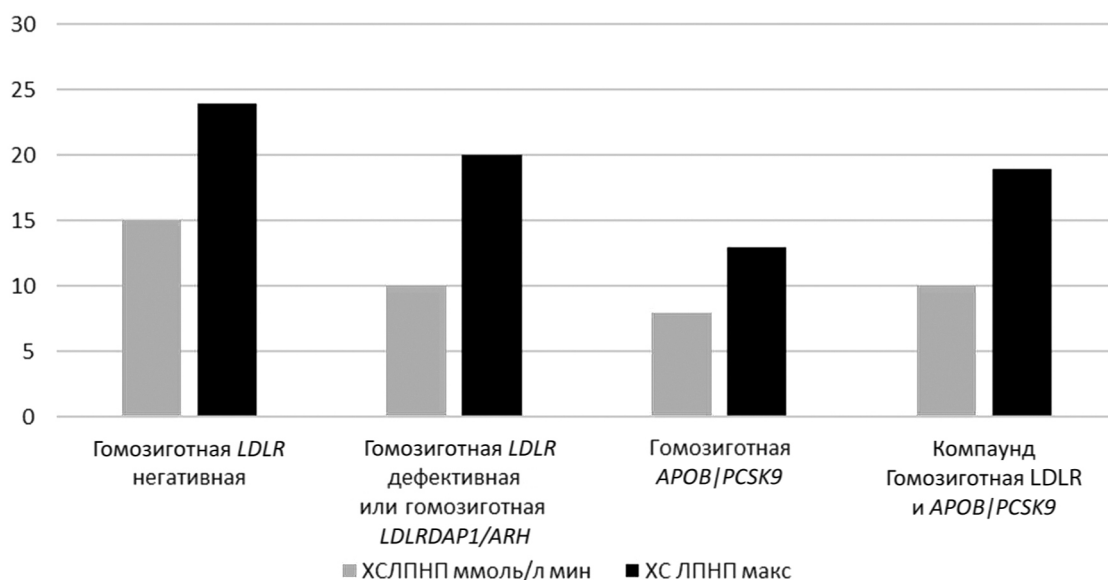


Рис. 1. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) в зависимости от генотипа у пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией. Адаптировано из статьи М. Cuchhel [2].

Fig. 1. The level of low-density lipoprotein cholesterol, depending on the genotype, in patients with homozygous hypercholesterolemia. Adapted by M. Cuchhel [2].



Рис. 2. Кожные плоские (а) и tuberous (б) ксантомы у детей с гомозиготной гиперхолестеринемией (собственные наблюдения).

Fig. 2. Cutaneous flat (a) and tuberous (b) xanthomas in children with homozygous hypercholesterolemia (own observations).

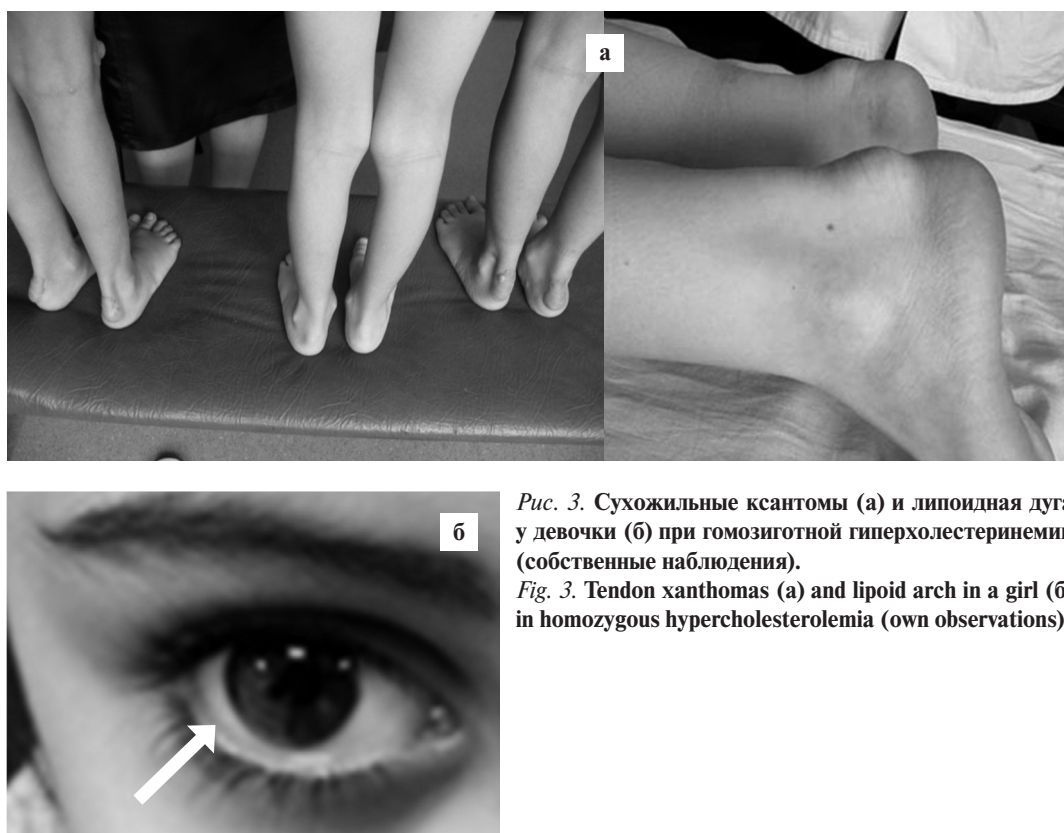


Рис. 3. Сухожильные ксантомы (а) и липоидная дуга у девочки (б) при гомозиготной гиперхолестеринемии (собственные наблюдения).

Fig. 3. Tendon xanthomas (a) and lipoid arch in a girl (b) in homozygous hypercholesterolemia (own observations).



**Изменения сердечно-сосудистой системы.** Резкое повышение уровня холестерина ЛПНП, начиная с рождения, приводит к раннему дебюту и прогрессированию атеросклеротического процесса с поражением магистральных артерий крупного и среднего калибра. Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического генеза у пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией в 100 раз выше популяционного [2, 3, 11]. Атеросклеротические бляшки появляются в сонных, коронарных и почечных артериях, приводя к их стенозу и развитию ишемических изменений. У пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией (рецептор-негативных) симптомы поражения сердечно-сосудистой системы проявляются до 10-летнего возраста [7, 12–15].

Атеросклеротические изменения коронарных артерий у детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией по данным гистологического исследования соответствуют конечным стадиям атеросклеротического процесса [2, 12, 13]. У рецептор-негативных пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией инфаркт миокарда может встречаться на первом и втором десятилетии жизни, у рецептор-дефективных — на втором–третьем десятилетии жизни [2, 7, 12, 13–15]. Следует подчеркнуть, что атеросклеротический процесс и даже развитие инфаркта миокарда у детей плохо диагностируются. Так, ранее нами было представлено наблюдение за девочкой с гомозиготной гиперхолестеринемией, перенесшей острый мелкоочаговый инфаркт миокарда, который не был диагностирован вовремя [16].

Атеросклеротическим процессом поражаются корень аорты и аортальный клапан [2, 7, 14]. Отложения липидов приводят к дегенеративным изменениям створок аортального клапана с формированием над- и/или клапанного аортального стеноза. Клинически часто выслушивается систолический шум изгнания над аортальным клапаном [13, 17, 18]. Отложение холестерина на створках аортального клапана также может приводить к аортальной недостаточности [2, 17, 19]. К сожалению, достаточно часто поражение аортального клапана у детей с гомозиготной гиперхолестеринемией ошибочно трактуется как проявление ревматического процесса [16]. Нарушение перфузии миокарда возникает вследствие как аортального стеноза, так и атеросклеротического сужения коронарных сосудов, что увеличивает выраженность стенокардии. В случае стеноза почечных сосудов присоединяется артериальная гипертензия [2, 13]. Развитие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда сопровождается появлением симптомов недостаточности кровообращения, диастолической и систолической дисфункциями, что клинически манифестирует одышкой и/или стенокардией [2, 7, 12, 14, 15]. Рецептор-негативные пациенты, как правило, не доживают до 20-летнего возраста, если не проводится комбинированная

гиполипидемическая терапия; рецептор-дефектные (receptor defective) пациенты обычно живут до 30 лет [2, 7, 12, 13–15].

### Диагностика

Критериями диагностики семейной гомозиготной гиперхолестеринемии могут служить генетические и фенотипические показатели [2, 3, 11]. Абсолютный критерий диагноза — генетическое подтверждение двух патогенных мутантных аллелей в локусах генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* или *LDLRAP1*. Фенотипическими маркерами служат уровень исходного холестерина ЛПНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) либо  $\geq 8$  ммоль/л (300 мг/дл) на фоне гиполипидемической терапии в сочетании с любым из следующих симптомов:

- кожная или сухожильная ксантома в возрасте до 10 лет;

- повышенный уровень холестерина ЛПНП у обоих родителей, соответствующий гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (более 4 ммоль/л).

Следует подчеркнуть, что уровни холестерина ЛПНП являются только ориентировочными; в детском возрасте при гомозиготной гиперхолестеринемии часто встречаются более низкие уровни холестерина и более низкие уровни ЛПНП, что не позволяет исключить гомозиготную гиперхолестеринемию, особенно при наличии гетерозиготной формы у обоих родителей ребенка. В связи с этим особое значение приобретает диагностика гетерозиготной гиперхолестеринемии у родителей [2, 3, 20]. Для этого используются голландские (Dutch Lipid Clinic Network criteria), британские (Simon-Broome Registry) или Аамериканские (Make Early Diagnosis Prevent Early Death -MedPed US-программа диагностики и профилактики ранней смерти) критерии [1, 3, 11].

Наиболее удобными критериями диагностики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии считаются голландские, включающие балльную оценку данных анамнеза, уровня холестерина ЛПНП клинически-фенотипических проявлений, генотипирования. Преимущество этих критериев состоит в ранжировке диагноза на определенный, вероятный и возможный (см. таблицу).

Ввиду крайне высокого риска раннего развития атеросклеротического процесса и его быстрого прогрессирования дети с гомозиготной гиперхолестеринемией должны находиться под регулярным наблюдением с углубленной оценкой атеросклеротических изменений сосудистой системы. Программа обследования должна включать доплер-эхокардиографию, для уточнения поражения аортального клапана рекомендуется чреспищеводная эхокардиография [1, 2, 18]. Наиболее информативным неинвазивным методом диагностики коронарного атеросклероза считается мультиспиральная компьютерная коронарография или магнитно-резонансная томография с рекомендуемой частотой 1 раз

**Таблица. Голландские критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии (Dutch Lipid Clinic Network criteria)**  
**Table. Dutch criteria for the diagnosis of familial hypercholesterolemia (Dutch Lipid Clinic Network criteria)**

Группа критериев	Симптомы гиперхолестеринемии	Баллы
1-я Анамнестические	Ишемическая болезнь сердца до 55 лет у мужчин, до 60 лет у женщин (родственники первой степени)	1
	Холестерин более 95-го перцентиля в популяции (родственники 1 степени)	1
	Ксантомы или дуги роговицы (родственники первой степени)	2
	Холестерин выше 95-го перцентиля у ребенка	2
2-я Клинические	У пациента ранняя ишемическая болезнь сердца (до 55 у мужчин, до 60 у женщин)	2
	У пациента ранние нарушения церебральных или периферических сосудов (до 55 лет у мужчин, до 60 лет у женщин)	1
3-я Данные осмотра	Туберозные ксантомы	6
	Дуга роговицы до 45 лет	4
4-я Биохимические (уровни холестерина)	>8,5 ммоль/л (325 мг/дл)	8
	6,5–8,4 ммоль/л (251–325 мг/дл)	5
	5,0–6,4 ммоль/л (191–250 мг/дл)	3
	4,0–4,9 ммоль/л (155–190 мг/дл)	1
5-я Генетические	Мутация в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> , <i>LDLRAP1</i>	8
Диагноз гиперхолестеринемия	Возможный	4 балла
	Вероятный	6 баллов
	Определенный	8 баллов

в 5 лет [2, 11, 19]. Компьютерная томография может выявлять как кальцифицированные, так и некальцифицированные бляшки. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий обеспечивает раннее выявление атеросклеротических бляшек в сонных и брахиоцефальных артериях [2, 7, 11, 13]. На рис. 4 представлены атеросклеротические бляшки в области бифуркации общей сонной артерии с переходом в устье внутренней сонной артерии у одной из пациенток, наблюдаемой в нашей клинике с гомозиготной гиперхолестеринемией.

Проведение стресс-тестов не позволяет достоверно диагностировать проявления субклинического атеросклероза, целесообразно его комбинировать с компьютерной мультиспиральной томографией или магнитно-резонансной томографией. Показанием к стресс-тестам служат клинические проявления ишемии или поражения аортального клапана. На рис. 5 представлен фрагмент электрокардиограммы с выраженной субэндокардиальной ишемией у пациентки, наблюдаемой в нашей клинике с гомозиготной гиперхолестеринемией. Инвазивная коронарография показана детям с тяжелой гиперхолестеринемией (рецептор-негативные), у которых невозможно проведение стресс-тестов из-за возраста [2]. Мониторинг состояния сердечно-сосудистой

системы детей с гиперхолестеринемией целесообразно проводить в условиях специализированного/экспертного клинического центра.

## Лечение

Диета признается обязательной в лечении гомозиготной гиперхолестеринемии. Необходимо строгое ограничение количества насыщенных жиров и холестерина. Доля жиров в составе суточного рациона должна быть менее 30%, при этом насыщенные жирные не должны превышать 7–10%. Потребление холестерина не должно превышать 200 мг/сут, содержание пищевых волокон — составлять 10–20 мг/сут. Вместе с тем даже строгая диета недостаточно эффективна для лечения гомозиготной гиперхолестеринемии [2, 7, 11].

Уровень физической нагрузки у детей с гомозиготной гиперхолестеринемией определяет степень коронарного атеросклероза и стеноза аортального клапана. Детям без выраженного аортального стеноза и ишемической болезни сердца умеренные регулярные физические нагрузки не противопоказаны, особенно при избыточной массе тела; как правило, исключаются интенсивные физические нагрузки.

**Медикаментозное лечение.** Назначение гиполипидемических препаратов — основная составляющая в ведении пациентов с гомозиготной гиперхолесте-

ринемией. Учитывая крайне высокий риск быстрого прогрессирования атеросклеротического процесса и высокую вероятность возникновения его осложнений, гиполипидемическую терапию назначают сразу после выявления заболевания, начиная с 2–3-летнего возраста [2, 7, 11, 13, 20]. Согласно современным рекомендациям цель гиполипидемической терапии при гомозиготной гиперхолестеринемии у детей состоит в достижении уровня холестерина ЛПНП  $<3,5$  ммоль/л. Однако достичь такой уровень крайне сложно, в связи с этим промежуточной целью может считаться снижение уровня холестерина ЛПНП на 50% по сравнению с исходным [2, 11].

**Статины** — ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим-А-редуктазы формируют первую линию медикаментозной терапии, способствуют уменьшению атеросклеротических сосудистых проявлений. Лечение статинами «сдвигает» дебют тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у гомозиготных пациентов с возраста 12,8 до 29,3 года [21]. В детской практике в настоящее время используются розувастатин 10–20 мг/сут (максимально 40 мг), аторвастатин 20–40 мг/сут (максимально 80 мг), симвастатин 20–40 мг/сут (максимально 80 мг). Необходим мониторинг печеночных трансаминаз, креатинкиназы. Применение статинов позволяет снизить уровень холестерина ЛПНП в среднем на 10–25% даже у рецептор-негативных пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией [2, 7, 11, 21–23]. По данным клинических рандомизированных исследований, назначение симвастатина в высоких дозах позволяет снижать уровень холестерина ЛПНП на 30% [24]. Установлено, что статины более эффективны при мутации в гене *LDLRAP1* [23]. Данные крупного метаанализа, включившего 170 000 пациентов с гиперхолестеринемией, продемонстрировали безопасность назначения статинов в плане возникновения изменений в печени и физического развития детей [25]. Если имеются биохимические нарушения, то следует прекратить лечение до нормализации параметров с последующим продолжением терапии в меньшей дозе и с более частым биохимическим мониторингом [25].

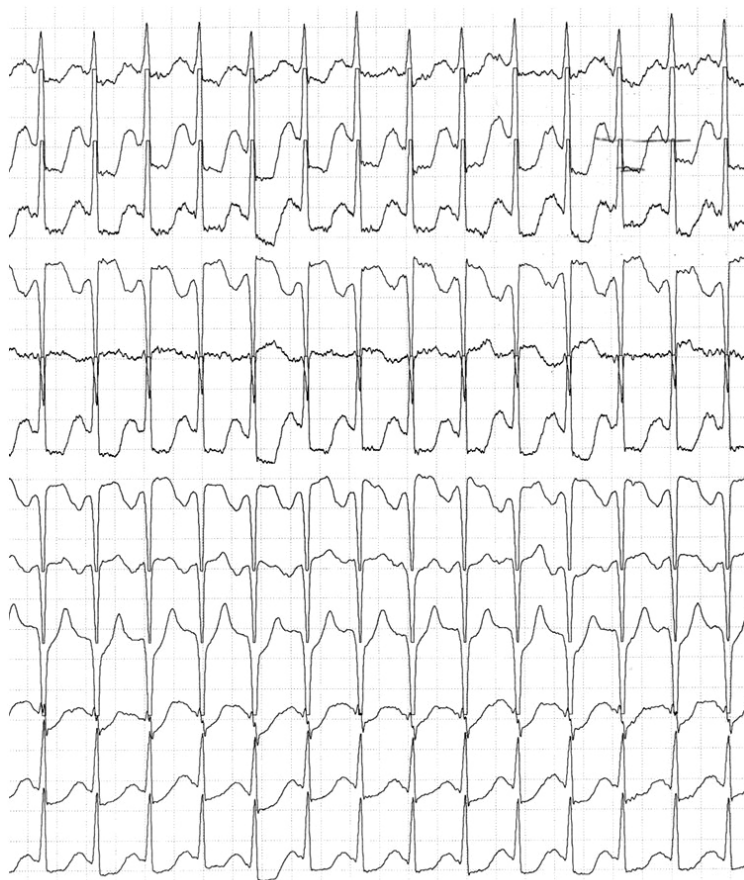
**Эзетимиб** — селективный ингибитор всасывания липидов в кишечнике, снижает уровень холестерина ЛПНП на 10–15% [2, 11, 26]. Учитывая трудности в достижении целевых уровней холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией, статины следует комбинировать с эзетимибом [26, 27]. Результаты большого клинического исследования ENHANCE (The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regressio study) с включением более 700 пациентов с семейной гиперхолестеринемией показали, что комбинация симвастатина с эзетимибом позволяет дополнительно снизить уровень холестерина ЛПНП еще на 20%, что в сумме составляет 30–40% [26]. Препарат назначается с 10 лет, хорошо переносится [27].



Рис. 4. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий у ребенка с гомозиготной гиперхолестеринемией: атеросклеротическая бляшка средней эхогенности в устье внутренней сонной артерии со стенозом на 35–40% (собственные наблюдения).

Fig. 4. Duplex scanning of the extracranial brachiocephalic arteries in a child with homozygous hypercholesterolemia: atherosclerotic plaque of moderate echogenicity in the mouth of the internal carotid artery with 35–40% stenosis (own observations).

**Моноклональные антитела к PCSK9** (ингибиторы PCSK9) — новый класс препаратов, подавляющих активность пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа, что способствует рециклингу рецепторов ЛПНП, снижая тем самым уровень холестерина ЛПНП в плазме. К препаратам этого класса относится эволюкумаб. В первом пилотном исследовании по применению моноклональных антител к пропротеинконвертазе субтилизин/кексина 9/Evolucumab/AMG145 для лечения гомозиготной гиперхолестеринемии (включены 6 рецептор-дефективных и 2 рецептор-негативных пациента) показано, что препарат снижает уровень холестерина ЛПНП у рецептор-дефективных пациентов, при этом у рецептор-негативных снижение уровня холестерина ЛПНП не достигнуто. Степень снижения уровня зависела от дозы препарата — снижение составило  $19,3 \pm 16\%$  при однократном введении 420 мг препарата 1 раз в 4 нед и  $26,3 \pm 20\%$  при введении 420 мг каждые 2 нед [28]. Результаты более крупного рандомизированного клинического исследования Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects with LDL Receptor Abnormalities-TESLA часть В у больных с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, включившего 33 пациента старше 12 лет, показали эффективность эволюкумаба. Достигнуто уменьшение уровня холестерина ЛПНП на 57% по сравнению с плацебо за 52 нед [29]. Препарат вводится подкожно в дозе 420 мг (3 шприца по 140 мг с интервалом 15 мин) 1 раз в месяц, максимальная доза препарата составляет 420 мг 2 раза в месяц (6 шприцев) [29]. Ранее мы описали успешное применение эволюкумаба при лечении мальчика 14 лет с гомози-



**Рис. 5. Признаки субэндокардиальной ишемии (депрессия сегмента ST на 7–8 мм) на ЭКГ при проведении теста с дозированной физической нагрузкой у ребенка с гомозиготной гиперхолестеринемией (собственные наблюдения).**

**Fig. 5. ECG signs of subendocardial ischemia (ST segment depression at 7–8 mm) during a dosed exercise test in a child with homozygous hypercholesterolemia (own observations).**

готной гиперхолестеринемией; при этом отмечено не только снижение уровня холестерина ЛПНП, но и регресс ксантом [30].

**Аферез липопротеинов низкой плотности** – инвазивный, но наиболее эффективный метод лечения при гомозиготной гиперхолестеринемии. Он позволяет селективно удалять частицы ЛПНП из кровотока, благодаря связыванию с антителами, декстран-сульфатом или гепарином. Этот метод применяется при сохранении гиперхолестеринемии на фоне комбинированной гиполипидемической терапии [31]. Аферез позволяет наиболее эффективно снижать уровень холестерина ЛПНП на 50–70% и является «золотым стандартом» в лечении гомозиготной гиперхолестеринемии [2, 7, 11]. При проведении афереза также снижается уровень липопротеина а (Lp(a)), что способствует уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Аферез сочетают с медикаментозным лечением статинами. При этом возможны регрессия ксантом, замедление прогрессирования атеросклероза [7, 26, 31, 32].

Одним из минусов афереза является быстрое возвращение к высоким уровням холестерина ЛПНП,

уже через неделю после процедуры. В связи с этим аферез проводится регулярно 1 раз в 2 нед, начиная с 5-летнего возраста, хотя хорошие результаты были получены даже у детей более раннего возраста с массой тела более 13,5 кг [7, 31, 32]. К побочным эффектам афереза относятся гипотония, боли в животе, гипокалиемия, железодефицитная анемия. Необходимость частого применения афереза требует постоянного нахождения пациента вблизи центра, где проводится процедура, что обуславливает уменьшение приверженности пациента к лечению. Следует подчеркнуть, что нельзя сочетать аферез с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [2, 32]. К сожалению, до настоящего времени эта процедура имеет ограниченное применение в педиатрической практике в России.

**Трансплантация печени.** При недостаточной эффективности гиполипидемических препаратов в сочетании с аферезом (при гомозиготной гиперхолестеринемии, как правило, это рецептор-негативные пациенты) проводится трансплантация печени [2, 7, 33–36]. По данным наблюдения за 90 пациентами, перенесшими это вмешательство, в 63%



случаев удается остановить дальнейшее развитие атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы, в 24,4% отмечается прогрессирование атеросклеротического процесса (только в 12,3% происходит регресс атеросклероза (ксантом и атеросклеротических бляшек в сосудах) [37]. Ограничения трансплантации печени: необходимость постоянной иммуносупрессивной терапии и возможные послеоперационные осложнения [36, 37]. В случае выраженного атеросклеротического процесса в сердце (коронарный атеросклероз, поражения аортального клапана) осуществляется комбинированная трансплантация сердца и печени [34, 35]. М. Ibrahim [34] приводит успешное проспективное наблюдение в течение 20 лет за пациенткой с гомозиготной гиперхолестеринемией, которой в возрасте 6 лет была выполнена комбинированная трансплантация сердца и печени. Достигнуто снижение уровня холестерина ЛПНП с 13 до 2,1 ммоль/л.

*Ломитапид* — одно из новых медикаментозных средств, которые применяются для лечения гомозиготной гиперхолестеринемии. Препарат является мощным селективным ингибитором внутриклеточного микросомального белка, переносящего триглицериды, локализуется в просвете эндоплазматического ретикулума и отвечает за связывание и транспортировку отдельных молекул липидов между мембранами. Микросомальный белок, переносящий триглицериды (МТТР-microsomal triglyceride transfer protein), играет ключевую роль в сборке АПО-В-содержащих липопротеинов в печени и кишечнике [38–40]. Ингибирование микросомального белка, переносящего триглицериды, приводит к уменьшению синтеза липопротеинов очень низкой и низкой плотности и, как результат, снижению уровня ЛПНП в крови. В ходе клинического исследования по эффективности и безопасности применения ломитапида установлено, что уровень холестерина ЛПНП у пациентов, получавших этот препарат в составе комбинированной гиполипидемической терапии, был достоверно более низким по сравнению с применением афереза [39, 40]. К основным побочным эффектам применения ломитапида относятся осложнения в виде нарушения функции желудочно-кишечного тракта (диарея), развитие стеатоза печени. А.Р. Частва и соавт. [40] описали успешный опыт применения ломитапида (20 мг) у ребенка с гомозиготной гиперхолестеринемией в комбинации с эзетимибом и аторвастатином. Препарат хорошо переносился, позволил снизить уровень ЛПНП на 37%, при этом не были выявлены изменения в показателях трансаминаз, отсутствовали признаки жирового гепатоза. Коронарная реваскуляризация показана при тяжелой ишемической болезни сердца. Показанием к протезированию аортального клапана служит комбинированное тяжелое поражение аортального клапана (выраженный стеноз/комбинированный стеноз и недостаточность). Реконструкция

корня аорты может быть показана при замене аортального клапана [2, 7, 13]. Целесообразно наблюдение пациентов командой врачей нескольких специальностей: кардиологи, липидологи, при проведении операций по пересадки аортального клапана в команду специалистов целесообразно включить фармаколога-гематолога для выбора тактики оптимальной антикоагулянтной терапии [2, 7].

## Заключение

Гомозиготная гиперхолестеринемия — редкое наследственное заболевание, характеризующееся довольно высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, что обусловлено крайне быстрым развитием атеросклеротического процесса за счет экстремально высокого уровня ЛПНП. Без лечения продолжительность жизни пациентов может не превышать 20 лет. Причиной заболевания служат мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP*. Наиболее тяжелое течение болезни имеют пациенты с полным снижением функции рецепторов ЛПНП (рецептор-негативные). Первыми симптомами заболевания служат экстракардиальные симптомы в виде кожных ксантом, в связи с чем пациенты в первую очередь обращаются к дерматологу или педиатру. Необходимо повышать уровень информированности этих специалистов для своевременного определения отклонений в липидном обмене, что позволит совершенствовать раннюю диагностику гиперхолестеринемии. Изменения сердечно-сосудистой системы характеризуются поражением аортального клапана и выраженным атеросклерозом аорты, коронарных (преимущественно проксимальные отделы) и брахиоцефальных артерий. Нередко без лечения инфаркт миокарда у ребенка возникает на первом–втором десятилетии жизни. Экстремально быстрое развитие атеросклеротического процесса требует раннего начала комбинированной гиполипидемической терапии, начиная с двухлетнего возраста. Как правило, применяется комбинация статинов, ингибиторов кишечного всасывания липидов и моноклональных антител к *PCSK9*.

Вместе с тем даже поликомпонентная терапия не всегда позволяет значительно снизить уровень холестерина ЛПНП, тем более достичь целевого уровня. В связи с этим крайне важно более широкое внедрение в России метода афереза липопротеинов у детей. Следует учитывать инвазивность этой процедуры и необходимость постоянного ее проведения, что обуславливает зависимость пациента от центра и снижает комплаенс. Назрело решение вопроса регистрации в России новых препаратов для лечения гомозиготной гиперхолестеринемии, в частности селективных ингибиторов микросомального белка, переносящего триглицериды, эффективность которого при гиперхолестеринемии сопоставима с эффективностью афереза. В связи с тяжелым течением заболевания, необходимостью углубленной

оценки состояния сердечно-сосудистой системы, постоянного мониторингирования клинических и лабораторных изменений, назначения поликомпонентной гиполипидемической терапии необходимо раннее направление детей с гомозиготной гиперхолестеринемией в специализированные центры, имеющие современную диагностическую базу экспертного

уровня и опыт ведения таких пациентов. В плане профилактики гомозиготной гиперхолестеринемии необходима ранняя диагностика гетерозиготной формы болезни у родителей и проведение для них медико-генетического консультирования с информированием о 25% риске рождения ребенка с гомозиготной гиперхолестеринемией.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K., Knowles J.W. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(22): 2167–2192. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297
- Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H. N., Raal F.J., Santos R. D., Hegele R.A. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
- Nordestgaard B.J., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L. 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): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd273
- Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I., Besseling J., Defesche J. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36(9): 560–565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu058
- Usifo E., Leigh S.E., Whittall R.A., Lench N., Taylor A., Yeats C. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 387–401. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x
- Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225. DOI: 10.1038/npcardio0836
- Raal F.J., Santos R.D. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–268. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019
- Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Lipid Res* 2009; 50(Suppl): S172–177. DOI: 10.1194/jlr.R800091-JLR200
- Akram O.N., Bernier A., Petrides F., Wong G., Lambert G. Beyond LDL cholesterol, a new role for PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1279–1281. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.209007
- Lambert G., Sjouke B., Choque B., Kastelein J.J., Hovingh G.K. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–2524. DOI: 10.1194/jlr.R026658
- Wiegman A., Gidding S., Watts G., Chapman M., Ginsberg H., Cuchel M. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157
- France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36(4): 243–247. DOI: 10.1080/20469047.2016.1246640
- Kolansky D.M., Cuchel M., Clark B.J., Paridon S., McCrindle B.W., Wiegers S. et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1438–1444. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.035
- Macchiaioli M., Gagliardi M.G., Toscano A., Guccione P., Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2012; 379: 1330. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61476-1
- Gautschi M., Pavlovic M., Nuoffer J.M. Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep* 2012; 2: 45–50. DOI: 10.1007/8904\_2011\_45
- Леонтьева И.В., Довгань М.И., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия как причина раннего атеросклероза у детей. В книге “Сложные диагностические случаи в практике детского врача” под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Дина. Москва: Орефлей 2010; 222–240. [Leontyeva I.V., Dovgan M.I., Meshkov A.N. Familial hypercholesterolemia as a cause of early atherosclerosis in children. In: Complex diagnostic cases in the practice of a child doctor. A.D. Tsaregorodtsev, V.V. Dlin (eds). Moscow: Oreflei 2010; 222–240. (in Russ.)]
- Rajendran R., Srinivasa K.H., Rangan K., Hegde M., Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2013; 14: 1023. DOI: 10.1093/ehjci/jet072
- Koh T.W. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia transesophageal echocardiographic appearances of supra-valvular aortic stenosis. *Echocardiography* 2005; 22: 859–860. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2005.00123.x
- Santos R.D., Miname M.H., Martinez L.R., Rochitte C.E., Chacra A.P., Nakandakare E.R. et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2008; 197: 910–915. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.017
- Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171(3): 309–25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
- Raal F.J., Pilcher G.J., Panz V.R., van Deventer H.E., Brice B.C., Blom D.J. et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124: 2202–2207. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.111.042523
- Radaelli G., Sausen G., CicciCesa C., Santo F., Porta V., Neyerloff J. et al. Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(6): 810–821. DOI: 10.5935/abc.20180180
- Pisciotta L., Priore Oliva C., Pes G.M., Di Scala L., Bellocchio A., Fresa R. et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis* 2006; 188: 398–405. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.016
- De Jongh S., Ose L., Szamosi T., Gagne C., Lambert M., Scott R. et al. Simvastatin in Children Study Group: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercho-

- lesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237
25. Baigent C., Blackwell L. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
  26. Harada-Shiba M., Arai H., Oicava S., Ohta T.J. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia *Atheroscler Tromb* 2012; 19: 1043–1060. DOI: 10.5551/jat.14621
  27. Gagné C., Gaudet D., Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and Safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105(21): 2469–2475. DOI: 10.1161/01.CIR.0000018744.58460.62
  28. Stein E.A., Honarpour N., Wasserman S.M., Xu F., Scott R., Raal F.J. Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128(19): 2113–2120. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678
  29. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R. et al. TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
  30. Леонтьева И.В. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(4): 71–80. [Leontyeva I.V. Modern approaches to the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 71–80. (in Russ.)]
  31. Schuff-Werner P., Fenger S., Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012; 7: 7–14. DOI: 10.1007/s11789-012-0049-3
  32. Stefanutti C., Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 19–27. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142
  33. Beliard S., Gallo A., Duchêne E., Carrié A., Bittar R., Chapman J. et al. Lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: Long-term patient compliance in a French cohort atherosclerosis. 2018. *Atherosclerosis* 2018; 277: 66–71. DOI: org/10.1016/j
  34. Ibrahim M., El-Hamamsy I., Barbir M., Yacoub M.H. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5: 351–358. DOI: 10.1007/s12265-011-9311-1
  35. Kucukkartallar T., Yankol Y., Kanmaz T., Topaloglu S., Acarli K., Kalayoglu M. Liver transplantation as a treatment option for three siblings with homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 281–284. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01469.x
  36. Malatack J.J. Liver transplantation as treatment for familial homozygous hypercholesterolemia: too early or too late. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 123–112. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01458.x
  37. Mlinaric M., Bratanic N., Dragos V., Skarlovnik A., Cevc M., Battelino T. et al. Case Report: Liver Transplantation in Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) – Long-Term Follow-Up of a Patient and Literature Review. *Front Pediatr* 2020; 8: article567895. DOI: 10.3389/fped.2020.567895
  38. Raper A., Kolansky D.M., Sachais B.S., Meagher E.A., Baer A.L., Cuchel M. Long-term clinical results of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor use in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(1): 107–112. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.08.005
  39. Kolovou G., Diakoumakou O., Kolovou V., Fountas E., Stratakis S., Zacharis E. et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(2): 157–165. DOI: 10.1177/2047487319870007
  40. Chacra A.P.M., Ferrari M.C., Rocha V.Z., Santos R.D. Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *J Clin Lipidol* 2019; 13: 397–401. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.03.001

Поступила: 03.04.21

Received on: 2021.04.03

**Конфликт интересов:**

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.