

Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Modern approaches to the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia

I.V. Leontyeva

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University

Семейная гиперхолестеринемия остается малоизвестным заболеванием в клинической практике педиатра, что ведет к запоздалой диагностике и позднему началу терапии этого прогностически крайне неблагоприятного заболевания. В статье изложены современные представления об этиологии, генетических аспектах. Представлены критерии диагностики и современные подходы к лечению. Основные клинические проявления заболевания — кожные и сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы, генерализованный атеросклероз коронарных, брахиоцефальных и бедренных артерий. Следствием этих изменений является возникновение уже в детском возрасте ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Продemonстрирована эффективная гиполипидемическая терапия у ребенка с гомозиготной гиперхолестеринемией (две мутации в компаунд-гомозиготном состоянии в гене *LDLR*). На первом этапе ребенок получал комбинированную терапию статинами (розувастатин в комбинации с эзетролом). Подключение третьего препарата — ингибитора пропротеинконвертазы 9-го типа позволило снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности еще на 15%, что сопровождалось регрессом ксантом. Побочных проявлений терапии не наблюдалось.

Ключевые слова: дети, гомозиготная гиперхолестеринемия, диагностика, лечение, ксантомы, ранний атеросклероз.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(4): 71–80. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–71–80

Familial hypercholesterolemia remains a little-known disease in pediatric clinical practice, leading to late diagnosis and late initiation of therapy for this prognostically extremely unfavorable disease. The article presents modern ideas about etiology, genetic aspects. The diagnostic criteria and modern approaches to treatment are presented. The main clinical manifestations of the disease are cutaneous and tendon xanthomas, arcus lipoides of the cornea, generalized atherosclerosis of the coronary, brachiocephalic and femoral arteries. The consequence of these changes is the occurrence already in childhood of coronary heart disease and myocardial infarction. Effective lipid-lowering therapy was demonstrated in a child with homozygous hypercholesterolemia (2 mutations in the compound homozygous state in the *LDLR* gene). At the first stage, the child received combined therapy with statins (rosuvastatin in combination with ezetrol). The connection of the third drug, a type 9 inhibitor of proproteinconvertase, reduced the level of low-density lipoprotein cholesterol by another 15%, which was accompanied by regression of xanthomas. No adverse effects of therapy were observed.

Key words: children, homozygous hypercholesterolemia, diagnosis, treatment, xanthomas, early atherosclerosis.

For citation: Leontyeva I.V. Modern approaches to the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2017; 62:(4): 71–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–71–80

Семейная гиперхолестеринемия — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся резким повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в плазме. Клинически заболевание проявляется ранним атеросклеротическим поражением магистральных сосудов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [1–3].

Распространенность. Семейная гиперхолестеринемия относится к наиболее распространенным моногенным заболеваниям человека, частота его гетерозиготной формы колеблется от 1:200 до 1:500. Гомозиготная форма заболевания в общей популяции встречается гораздо реже, ее частота — 1:1 000 000.

Вместе с тем, согласно последним рекомендациям по диагностике семейной гиперхолестеринемии, созданным на основании голландских критериев, распространенность заболевания более высока и составляет 1:160 000–1:320 000 [3].

Генетические аспекты. Генетической основой заболевания являются мутации генов, кодирующих белки рецепторов липопротеидов низкой плотности (*LDLR*/ЛПНП), апопротеин В (apo B), пропротеин-конвертирующую субтилизин-кексин протеинкиназу 9-го типа (*PCSK9*). Семейная гиперхолестеринемия наследуется аутосомно-доминантно, риск возникновения заболевания у потомков составляет 50%.

В 1975 г. J. Goldstein и M. Brown установили, что причиной моногенной гиперхолестеринемии является отсутствие у гомозигот или уменьшение у гетерозигот количества клеточных рецепторов к ЛПНП, обусловленное мутацией в гене рецепторов ЛПНП [4]. Ген *LDLR* (OMIM 606945) картирован на коротком плече хромосомы 19. У 90% пациентов с семейной

© И.В. Леонтьева, 2017

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

гиперхолестеринемией выявляются мутации в данном гене, в настоящее время описано более 1700 мутаций [5]. В зависимости от степени снижения активности рецепторов пациенты делятся на две группы: «рецептор-негативные» (активность рецепторов менее 2% от нормы) и «рецептор-дефектные» (активность рецепторов от 2 до 25% от нормы) [1]. В случаях родственных браков мутации гена *LDLR* находятся в гомозиготном состоянии. В других ситуациях мутации этого гена, как правило, различные, т.е. речь идет о компаунд-гомозиготном состоянии [5].

Мутацией гена *APOB* (OMIM 107730), локализованного на хромосоме 2, обусловлено от 5 до 10% случаев семейной гиперхолестеринемии у народов Северной Европы [6, 7].

В 2003 г. выявлен новый ген *PCSK9* (OMIM 607786), мутации которого также приводят к семейной гиперхолестеринемии (около 1% случаев). Установлено, что пропротеинконвертаза PCSK9 непосредственно участвует в деградации рецепторов ЛПНП. Увеличение активности этого фермента приводит 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 [1, 3, 8–10].

Примерно у 20% пациентов с семейной гиперхолестеринемией даже при применении современных молекулярно-генетических методов не обнаруживается мутаций, однако это не исключает диагноза [1, 3].

Нарушение липидного обмена. Вследствие дефицита рецепторов ЛПНП нарушается связь указанных липопротеидов с апо В, что приводит к снижению катаболизма ЛПНП печенью и резкому повышению их уровня. Нарушение обмена ЛПНП вызывает резкое увеличение содержания общего холестерина в крови, которое при гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии повышается до 600–1200 мг/дл (15–30 ммоль/л), при гетерозиготной форме — до 280–500 мг/дл (7–12,5 ммоль/л), тогда как нормальный уровень составляет 120–180 мг/дл (3–4,5 ммоль/л) [1–3, 11]. По классификации D. Frederikson, семейная гиперхолестеринемия относится к гиперлиппротеинемии IIa типа. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеинов (апо) А-I и А-II у гомозигот снижен, что обусловлено комбинацией метаболических дефектов в виде усиленного катаболизма и сниженного синтеза апо А-I [2].

Клинические проявления у детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, как правило, возникают уже в первую декаду жизни [3, 11]. Более тяжелое течение имеют «рецептор-негативные» пациенты по сравнению с «рецептор-дефектными» [3, 12].

Ксантомы — наиболее ранние клинические проявления и позволяют рано диагностировать заболевание [1–3, 11]. *Плоские ксантомы* (ксантоматозные бляшки) локализуются на ягодицах, в межпальцевой

области, на ладонях и передней части колен, на сгибательной поверхности локтей и коленей — в локтевой и подколенной ямке (рис. 1, а, б). Туберозные (бугорчатые) ксантомы, как правило, локализуются на коже разгибательных поверхностей суставов локтей, в области ягодиц, шеи, подбородка и стоп и являются наиболее специфичным признаком семейной гиперхолестеринемии (рис. 1, в). Сухожильные ксантомы являются информативным диагностическим маркером гомозиготной гиперхолестеринемии, они чаще всего располагаются в области ахилловых сухожилий, в разгибателях пальцев кисти и имеют вид плотных, медленно растущих опухолевидных образований (рис. 1, г), в случае воспаления при травматизации могут быть болезненными [1–3, 11].

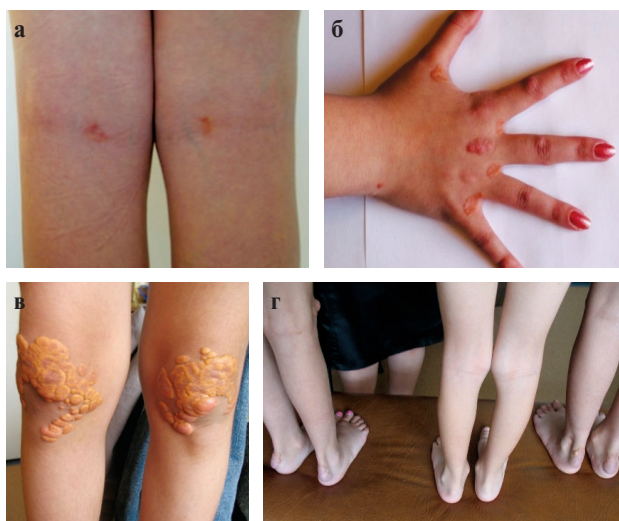


Рис. 1. Плоские (а, б), туберозные (в) и сухожильные (г) ксантомы при гомозиготной гиперхолестеринемии (собственные данные).

Fig. 1. Flat (a, б), tuberous (в) and tendon (г) xanthomas observed in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (own date).

Данные семейного анамнеза очень важны для постановки диагноза гиперхолестеринемии. Характерны инфаркты миокарда в молодом возрасте (до 40 лет) и другие клинические проявления атеросклероза, гиперхолестеринемия. Лицам с гетерозиготной гиперхолестеринемией целесообразна пренатальная диагностика гомозиготной гиперхолестеринемии у плода или диагностика заболевания у ребенка на первом году жизни для своевременного начала лечения. Если гомозиготная форма заболевания диагностирована у ребенка, необходимо обследование родителей и родственников [1–3].

Офтальмологические изменения характеризуются ксантелазмами — слегка возвышающимися плоской формы пятнами с желтой окраской, которые расположены единично или множественно в области внутреннего угла глазной щели. Наиболее типична для гомозиготной формы роговичная липидемическая дуга (рис. 2) — круговое, более густое по самому краю



Рис. 2. Липоидная дуга роговицы (собственные данные).
Fig. 2. Lipoid corneal arcus in patients with homozygous familial hypercholesterinemia (own date).

помутнение роговицы серо-белого цвета шириной от 1 до 3 мм, с гладкой поверхностью [1–3, 11].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. В основе сердечно-сосудистого поражения атеросклеротического генеза лежит резкое повышение уровня холестерина ЛПНП, уже начиная с рождения. У пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией (у «рецептор-негативных») симптомы поражения сердечно-сосудистой системы проявляются до 10-летнего возраста. Резко ускоряется процесс формирования атеросклеротических бляшек, что приводит к стенозированию сосудистого русла коронарных, сонных, ренальных артерий, при этом риск раннего развития ишемической болезни сердца примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции [3, 4, 11]. При гистологическом исследовании коронарных артерий детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией атеросклеротические изменения соответствуют конечным стадиям атеросклеротического процесса [3, 12].

Высока частота внезапной сердечной смерти на фоне острого инфаркта миокарда. Развитие инфаркта миокарда может встречаться уже на первом–втором десятилетии жизни (у «рецептор-дефектных» — на втором десятилетии жизни [3, 6, 11, 12]. Атеросклеротическим процессом поражаются корень аорты, аортальный клапан, сосуды эластического типа [3, 6, 13, 14]. Часто возникают дегенеративные изменения створок аортального клапана в связи с отложением липидов. Типичен систолический шум изгнания над аортальным клапаном за счет над- и/или клапанного аортального стеноза [13–15]. Отложение холестерина на створках аортального клапана может также приводить к аортальной недостаточности [3, 14]. Стенокардия напряжения возникает вследствие как аортального стеноза, так и коронарного атеросклероза. В случае стенозирования ренальных сосудов присоединяется артериальная гипертензия. Возможна одышка, диастолическая и систолическая недостаточность кровообращения [3, 4, 6, 12]. «Рецептор-негативные» больные, как правило, не доживают до 20-летнего возраста, если не проводится

комбинированная гиполипидемическая терапия, «рецептор-дефектные» пациенты живут до 30 лет [3, 6, 11]. Для ранней диагностики субклинических форм коронарного атеросклероза должна использоваться компьютерная коронарная ангиография или магнитно-резонансная томография с частотой 1 раз в 5 лет. Поражение аортального клапана устанавливается при проведении доплерэхокардиографии и верифицируется результатами транспищеводной эхокардиографии [14, 15].

Диагностика. Диагностика гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии проводится на основании международных критериев. Для постановки диагноза можно использовать голландские критерии (Dutch Lipid Clinic Network), британские критерии (Simon-Broome Registry) или американские критерии (программа диагностики и профилактики ранней смерти — MedPed — US Make Early Diagnosis Prevent Early Death) [1–3, 16]. Необходима ранняя диагностика заболевания, особенно в случае гомозиготной гиперхолестеринемии — в возрасте до 2 лет [1–3, 16, 17]. При выявлении гиперхолестеринемии требуется исключать вторичные формы, к ним относятся нефротический синдром, гипотиреоз и заболевания печени.

Согласно *голландским критериям*, проводится балльная оценка особенностей родословной, анамнеза заболевания, данных физикального обследования, уровня холестерина ЛПНП и результатов генетического анализа. Затем полученные баллы суммируются и в зависимости от полученного значения диагноз семейной гиперхолестеринемии ставится как определенный, вероятный или возможный (см. таблицу).

По британским критериям [3] диагноз семейной гиперхолестеринемии ставится как определенный или вероятный, в зависимости от уровня холестерина, наличия ксантом у пробанда и его родственников, результатов ДНК диагностики, указаний на ранние инфаркты миокарда в родословной. «Определенный» диагноз семейной гиперхолестеринемии ставится, если:

- уровень общего холестерина более 6,7 ммоль/л или уровень холестерина ЛПНП более 4,0 ммоль/л у лиц моложе 16 лет;
 - уровень общего холестерина более 7,5 ммоль/л или уровень холестерина ЛПНП более 4,9 ммоль/л у взрослых (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии);
плюс одно из нижеперечисленного:
 - наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети) или второй степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);
 - позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации генов LDLR, APOB или PCSK9.
- «Вероятный» диагноз семейной гиперхолестеринемии ставится, если:
- уровень общего холестерина более 6,7 ммоль/л

Таблица. Голландские диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии (DutchLipidClinicNetwork)[2]
Table. Dutch Lipid Clinic Network for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in adult [2]

Семейный анамнез	Баллы
Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или Родственник 1-й степени родства с ХС ЛПНП >95-го перцентиля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или дугой роговицы или Дети моложе 18 лет с ХС ЛПНП >95-го перцентиля	2
<i>История заболевания</i>	
У пациента ранняя (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических сосудов	1
<i>Физикальное обследование</i>	
Ксантомы сухожилий	6
Липидная дуга роговицы в возрасте моложе 45 лет	4
<i>Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛВП и триглицеридах)</i>	
ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	8
ХС ЛНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
ХС ЛНП 5–6,4 ммоль/л	3
ХС ЛНП 4–4,9 ммоль/л	1
<i>Анализ ДНК</i>	
Имеется функциональная мутация гена рецептора ЛПНП	8
<i>Диагноз СГХС:</i>	
определенный	>8
вероятный	6–8
возможный	3–5

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

или уровень холестерина ЛПНП более 4,0 ммоль/л у лиц моложе 16 лет;

- уровень общего холестерина более 7,5 ммоль/л или уровень холестерина ЛПНП более 4,9 ммоль/л у взрослых (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии);
плюс одно из нижеперечисленного:
- отягощенный семейный анамнез (инфаркт миокарда) до 50 лет у родственника второй степени родства, до 60 лет у родственника первой степени родства;
- уровень общего холестерина более 7,5 ммоль/л у взрослого первой или второй степени родства или повышение уровня общего холестерина более 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника первой степени родства в возрасте менее 16 лет

Согласно американским критериям, диагноз семейной гомозиготной гиперхолестеринемии ставится на основании наличия кожных и сухожильных ксантом, выраженной гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина выше 15 ммоль/л, уровень холестерина ЛПНП более 10 ммоль/л у пациента без жел-

тухи, моложе 20 лет, при уровне триглицеридов менее 2,3 ммоль/л), гиперхолестеринемии у обоих родителей (более 7 ммоль/л). Дефект рецепторов ЛПНП, подтвержденный анализом ДНК, — дополнительный критерий. Для постановки диагноза семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии следует использовать пороговую концентрацию холестерина ЛПНП с учетом пола и возраста, при этом необходимо учитывать среднее значение двух измерений натощак [17, 18]. Высока вероятность наличия гетерозиготного варианта семейной гиперхолестеринемии у детей старше 2 лет в том случае, если уровень холестерина ЛПНП равен или превышает 5 ммоль/л, даже если в семейном анамнезе отсутствуют гиперлипидемия и раннее развитие ишемической болезни сердца. Гетерозиготный вариант также весьма вероятен, если уровень холестерина ЛПНП без лечения находится в интервале 4–5 ммоль/л (более 190 мг/дл), особенно при соответствующем семейном анамнезе [1, 2, 16–18].

Дифференциальный диагноз. Фенотип гомозиготной семейной гиперхолестеринемии на фоне мутаций в гене рецепторов ЛПНП может быть сходным

с наследственным дефектом *АРОВ*, аутомно-рецессивной гиперхолестеринемией и ситостеролемией.

Дефект гена *АРОВ*. Наблюдается повышенный уровень ЛПНП плазмы при нормальном уровне триглицеридов. Однако показатель ЛПНП у гомозигот с наследственным дефектом *АРОВ* значительно ниже и приближается к уровню у гетерозигот с семейной гиперхолестеринемией. Характерны ксантомы сухожилий, ранний атеросклероз. Коронарный атеросклероз при дефекте *АРОВ* развивается гораздо позже, чем у гомозигот с семейной гиперхолестеринемией — в возрасте 40–60 лет [3].

Аутомно-рецессивная гиперхолестеринемия — тяжелое заболевание, похожее на гомозиготную семейную гиперхолестеринемию в связи с наличием ксантом большого размера. Отличается менее высоким уровнем ЛПНП плазмы (промежуточное положение между показателями уровня, характерными для гетерозигот и гомозигот с семейной гиперхолестеринемией). Ишемическая болезнь сердца развивается на третьем десятилетии жизни. У облигатных гетерозиготных родителей пациентов с этой патологией отмечается нормальный уровень ЛПНП плазмы. Активность рецепторов ЛПНП в культивированных фибробластах пациентов с аутомно-рецессивной гиперхолестеринемией нормальная, мутации в гене *LDLR* отсутствуют [19].

Ситостеролемия — редкое аутомно-рецессивное заболевание, впервые описанное в 1973 г. У больных накапливается уникальная форма ЛПНП, содержащих большое количество растительных стеролов (ситостерол, кампестерол, стигмастерол) в дополнение к холестерину. Накопление происходит вследствие двух метаболических дефектов: повышения абсорбции холестерина и растительных стеролов пищи и снижения экскреции этих стеролов в желчь. Эти нарушения ведут к накоплению холестерина в печени, который подавляет транскрипцию гена *LDLR*, вызывая накопление ЛПНП в плазме [20]. Ситостеролемия вызывается мутациями одного из двух генов, кодирующих транспортеры *ABCG5* и *ABCG8* (*ABC* — adenosine triphosphate-binding cassette) [21]. У пациентов с ситостеролемией отмечается повышение холестерина ЛПНП более 13 ммоль/л, часто появляются плоские ксантомы. Могут развиваться аортальный стеноз и ранний коронарный атеросклероз. Характерная клиническая особенность этого заболевания — гемолиз, как предполагают, вследствие включения растительных стеролов в мембраны эритроцитов. Уровень холестерина в плазме у пациентов с ситостеролемией резко реагирует на ограничение потребления холестерина с пищей, что снижает поступление стеролов в организм, а также на прием секвестрантов желчных кислот, которые усиливают экскрецию холестерина вследствие повышения синтеза желчных кислот. Диагноз ситостеролемии следует иметь в виду у пациентов с ксантоматозом

и гиперхолестеринемией, если уровень холестерина у их родителей не повышен. При ограничении холестерина в потребляемой пище или приеме анионообменных смол уровень ЛПНП резко снижается. Верификация диагноза — экстракция липидов из плазмы и фракционирование стеролов методом газожидкостной хроматографии [3, 21].

Лечение

Диета имеет определяющее значение в коррекции семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте. Необходимо строгое ограничение количества насыщенных жиров и холестерина. Доля жиров в суточном рационе должна быть менее 30%, при этом насыщенные жиры не должны превышать 7–10%. Потребление холестерина не должно быть более 300 мг в сутки [18]. Вместе с тем для лечения гомозиготной гиперхолестеринемии даже строгая диета недостаточно эффективна. Рекомендуемый уровень физической нагрузки определяется после проведения тестов с дозированной нагрузкой с целью выявления скрытых ишемических нарушений, целесообразно исключение коронарного атеросклероза по данным магнитно-резонансной томографии. Кроме того, необходимо исключать стеноз аортального клапана. Возможен умеренный уровень физической нагрузки, особенно при сочетании с избыточной массой тела. Интенсивные физические нагрузки исключаются [1–3].

При семейной гиперхолестеринемией медикаментозное лечение более эффективно у молодых пациентов, чем у пациентов с развернутыми проявлениями атеросклероза. При гомозиготной гиперхолестеринемии лечение нужно начинать как можно раньше для предупреждения клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза [3]. Согласно современным рекомендациям, целью гиполипидемической терапии у детей в возрасте 8–10 лет является достижение уровня холестерина ЛПНП менее 4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет — менее 3,5 ммоль/л, идеальное значение — менее 2,85 ммоль/л. У мальчиков и девочек значения целевого уровня холестерина ЛПНП не различаются [1, 2].

Статины являются первой линией медикаментозной терапии, способствуют уменьшению атеросклеротических сосудистых проявлений, тем самым снижая смертность. Начальная дозировка низкая: розувастатин 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, симвастатин 20 мг/сут. Необходим мониторинг печеночных трансаминаз, креатинкиназы. Применение статинов позволяет снизить уровень холестерина ЛПНП даже у «рецептор-негативных» пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией [1–3, 6, 22]. В клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что назначение симвастатина в высоких дозах позволяет снижать уровень холестерина сыворотки у гомозигот на 30% [23], назначение розувастатина в дозе 20 мг в сутки снижает

показатель холестерина ЛПНП на 50% от исходного, но только у 40% пациентов достигается целевой уровень ЛПНП [24]. Безопасность статинов при лечении детей оценивалась по данным крупного метаанализа, включившего 170 000 пациентов; негативного влияния на рост и развитие детей не получено [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.

Эзетрол. Учитывая трудности в достижении целевого уровня холестерина ЛПНП, статины часто комбинируются с эзетролом — препаратом, препятствующим всасыванию липидов в кишечнике. Результаты большого клинического исследования с включением более 700 пациентов с семейной гиперхолестеринемией показали, что комбинация симастатина с эзетролом позволяет дополнительно снизить уровень холестерина ЛПНП еще на 20% [26]. Препарат назначается с 10 лет, комбинируется со статинами, хорошо переносится [27].

Применение моноклональных антител к PCSK9 (ингибиторы PCSK9.) После открытия роли пропротеинкиназы субтилизинкесина 9-го типа в процессе деградации и рециклинга рецепторов ЛПНП были созданы препараты, являющиеся моноклональными антителами, подавляющими активность указанного фермента, тем самым повышая количество/активность рецепторов ЛПНП и снижая уровень холестерина ЛПНП в плазме. Одним из препаратов этого класса является AMG145 (эволюкумаб). В двойном слепом исследовании продемонстрировано, что эволюкумаб эффективно снижает уровень холестерина ЛПНП у пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией в случае, если комбинированная терапия статинами и эзетролом не позволяет достичь целевого уровня холестерина [28]. В исследованиях по применению эволюкумаба для лечения гомозиготной гиперхолестеринемии показано, что препарат снижает уровень холестерина ЛПНП только у «рецептор-дефектных» пациентов [29, 30]. Результаты рандомизированного клинического исследования у больных с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией (33 пациента, начиная с возраста 12 лет) показали эффективность эволюкумаба. Достигнуто уменьшение уровня холестерина ЛПНП на 57% по сравнению с плацебо за 52 нед [31]. Препарат вводится подкожно в дозе 140 мг (1 шприц) 1 раз в 2 нед или 420 мг (3 шприца с интервалом 15 мин) 1 раз в месяц [29–31].

Аферез липопротеидов низкой плотности остается важным методом терапии гомозиготной гиперхолестеринемии, позволяя селективно удалять частицы ЛПНП из кровотока, благодаря связыванию с антителами, декстран-сульфатом или гепарином. Применяется при сохранении гиперхолестеринемии на фоне комбинированной гиполипидемической терапии. Целью афереза является снижение уровня холесте-

рина ЛПНП на 65%. При этом возможна регрессия ксантом, регресс атеросклеротического поражения сосудов и замедление прогрессирования атеросклероза [6, 26, 32–34]. Обычно процедура проводится 1 раз в 2 нед у детей старше 5 лет [6, 26, 32], хотя хорошие результаты были получены даже у детей более раннего возраста с массой тела более 13,5 кг [33]. К сожалению, в настоящее время 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, у «рецептор-негативных» пациентов) проводится трансплантация печени. При этом достигается быстрый регресс ксантом и регресс атеросклеротических бляшек в сосудах [35]. Проспективное наблюдение за больными с ортотопической трансплантацией печени продемонстрировало хорошие результаты [36].

С целью иллюстрации редкого клинического случая семейной гомозиготной гиперхолестеринемии и информации о возможностях современной комбинированной гиполипидемической терапии представим клиническое наблюдение мальчика с данной патологией.

Клиническое наблюдение. Ребенок И., 13 лет (01.01.04 года рождения) предъявляет жалобы на периодически возникающую слабость, вялость, повышенную утомляемость при умеренной физической нагрузке.

Родился от второй беременности, вторых родов, масса при рождении 2970 г. С 2 мес жизни до 6 лет наблюдался невропатологом по поводу перинатального поражения ЦНС, синдрома двигательных нарушений.

Наследственный анамнез: мать умерла в возрасте 26 лет во время родов, уровень холестерина неизвестен, отец страдает сахарным диабетом 1-го типа, уровень общего холестерина в норме (4,8 ммоль/л). У сводной сестры со стороны отца (22 года) уровень холестерина в норме. У бабушки со стороны матери — гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина 11 ммоль/л), у ее отца (прадедушка пробанда) — ксантоматоз волосистой части головы, инфаркт миокарда в 50 лет.

В возрасте 4 лет при осмотре хирургом впервые было выявлено образование неправильной формы с неровными краями оранжевого цвета в области левого коленного сустава, через год это образование было удалено, при гистологическом исследовании установлен диагноз: ксантоматоз. В 6 лет (2010 г.) ксантомы появились вновь в области коленных и локтевых суставов, мальчик стал жаловаться на боли в эпигастральной области. Впервые биохимическое исследование крови сделано только в 7 лет (сентябрь 2011 г.), когда была выявлена выраженная

гиперхолестеринемия (20 ммоль/л) и диагностирована гиперлипопротеидемия IIa типа. В возрасте 9 лет мальчик направлен на обследование в отделение кардиологии НИИ педиатрии и детской хирургии (2013 г.).

Объективно: телосложение нормостеническое, рост 124 см, масса тела 25 кг. Множественный ксантоматоз в области разгибательных поверхностей коленных суставов и в области ягодиц, утолщение ахилловых сухожилий обеих ног. Липоидная дуга роговицы (см. рис. 2). Границы сердца не расширены, тоны ритмичные, систолический шум в области проекции аортального клапана проводится в область сонных артерий с обеих сторон, частота сердечных сокращений 88 в минуту, артериальное давление 125/60 мм рт.ст. (95-й процентиль).

ЭКГ: вертикальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм с частотой 70–85 ударов в минуту, ишемические изменения не выявлены, интервалы $P-Q$ — 140 мс, QRS — 80 мс, $Q-T$ — 350 мс, QTc — 424 мс.

Тредмил-тест. Толерантность к физической нагрузке высокая — 11.40 METS (выполнил 4 ступени нагрузки). Депрессия сегмента $ST > 1$ мм V_3-V_6 — косовосходящая, диагностически незначимая. Гипертензивный тип реакции артериального давления (максимальное 180/30 мм рт.ст. на 4-й ступени нагрузки). Нарушений ритма и проведения не выявлено.

Эхокардиография: размеры полостей сердца не увеличены, гипертрофии нет. Систолическая и диастолическая функции в пределах нормы. Уплотнение корня аорты, дегенеративные изменения аортального клапана с формированием недостаточности 2-й степени, стеноз аортального клапана 1-й степени (градиент давления $PG = 28$ мм рт.ст.), сужение восходящей аорты до 15 мм, концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (рис. 3).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Ритм синусовый, средняя дневная и ночная частота сердечных сокращений в пределах нормы (85/68 ударов в минуту), максимальные и минимальные значения (162 и 54 ударов в минуту) не нарушены. Правильный циркадный профиль сердечного ритма ($ЦИ=1,28$). $QTc=437$ мс в пределах нормы. Транзиторная депрессия сегмента ST до $-1,93$ мм во II отведении в 12:39 и до $-1,54$ мм в III отведении в 12:43. Нарушений ритма и проводимости не выявлено. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов шеи: стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне; атеросклеротическая бляшка в общей сонной артерии справа со стенозированием просвета на 25% (рис. 4).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: увеличение печени, желчного пузыря. Реактивные изменения поджелудочной железы. Повышение подвижности обеих почек, изменения медуллярного слоя почек.

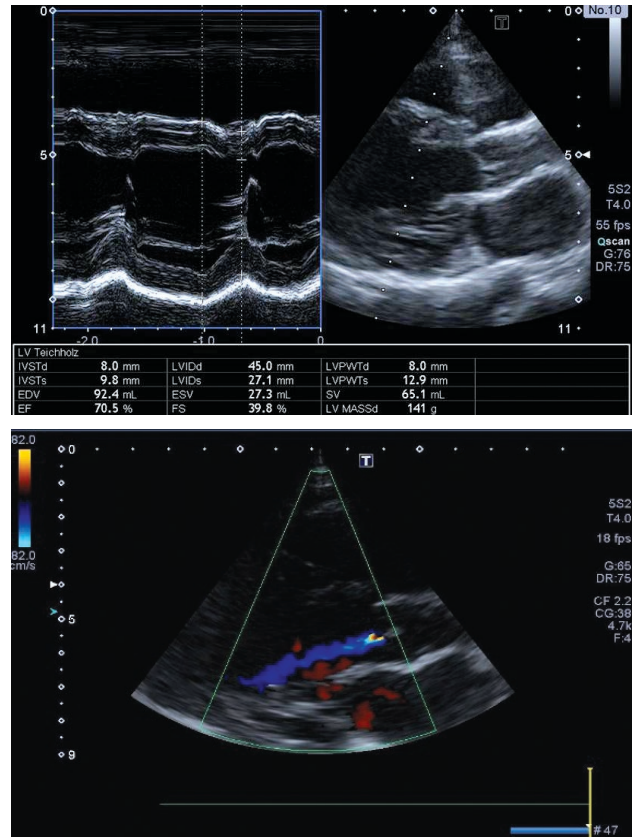


Рис. 3. Эхокардиография. Конечный диастолический размер левого желудочка 45 мм, фракция выброса (Тейхольц) 71%. Индекс массы миокарда 80,6 г/м². Суправентрикулярный аортальный стеноз, дегенеративные изменения аортального клапана (градиент давления $PG = 28$ мм рт.ст.).

Fig. 3. Echocardiography. the end diastolic size of the left ventricle 45 mm, ejection fraction (EF) (Teicholz) = 71% mass Index myocardial 80,6 g/m².

Supravulvar aortic stenosis with PG (pressure gradient) — 28 Hg. Marginal induration of aortic valve with insufficiency.



Рис. 4. Атеросклеротическая бляшка в общей сонной артерии справа.

Fig. 4. The atherosclerotic plaque in the right common carotid artery.

В биохимическом анализе крови уровень холестерина 17,6 ммоль/л; холестерин ЛПНП 15,47 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 2,17 ммоль/л; коэффициент атерогенности 7,1. Трансаминазы, креатинфосфокиназа — в норме.



Рис. 5. Динамика ксантом на фоне комбинированной гиполипидемической терапии. Верхний ряд — до начала лечения, нижний ряд — через 1 год.

Fig. 5. The dynamic of the xanthomas after 1 years combinate lipid-lowering therapy. The decrease of the xanthomas in the knees and elbows, achilles tendons were absent.

Пациенту проведен молекулярно-генетический анализ, включавший гены *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, ответственные за возникновение аутосомно-доминантной формы гиперхолестеринемии, гены *LDLRAP1*, *CYP7A1*, ответственные за возникновение аутосомно-рецессивной формы гиперхолестеринемии, гены *ABCG5*, *ABCG8*, вызывающие сидостеролемию. Выявлены две мутации в гене рецепторов ЛПНП (*LDLR*) — с.С68F и с.С270X.

Диагностирована гомозиготная (компаунд-гомозиготная) семейная гиперхолестеринемия, назначена диета с ограничением насыщенных жирных кислот и холестерина, начата терапия статинами (розувастатин-крестор) в начальной дозе 10 мг/сут с последующим увеличением до 20 мг/сут. В связи с сохраняющейся гиперхолестеринемией (общий холестерин 15,6 ммоль/л) доза крестора увеличена до 40 мг, затем в терапию подключен эзетимиб (эзетрол 10 мг/сут). На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня общего холестерина до 11 ммоль/л, холестерина ЛПНП до 8,07 ммоль/л. Побочных реакций не отмечалось. Однако целевые значения холестерина не были достигнуты. В связи с этим по решению консилиума было принято решение о подключении к терапии третьего препарата — эволокумаба 420 мг/сут, подкожно, один раз в месяц. На фоне лечения отмечено снижение уровня холестерина до 9,3 ммоль/л, холестерина ЛПНП до 6,46 ммоль/л. Отмечен регресс ксантом (рис. 5). Побочных эффектов не наблюдалось.

Данное наблюдение демонстрирует позднюю диагностику гомозиготной гиперхолестеринемии, неправильную тактику ведения пациента на первом этапе в виде хирургического удаления ксантомы

и позднего определения уровня холестерина. Показаны возможности современной гиполипидемической терапии с использованием препаратов трех групп — статины, эзетимиб и моноклональные антитела к *PCSK9*.

Заключение

Гиперхолестеринемия является крайне тяжелым заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Тяжелые осложнения атеросклеротического процесса в виде острого инфаркта миокарда возможны уже в первом десятилетии жизни. Первым клиническим проявлением заболевания наиболее часто являются кожные ксантомы. Вместе с тем до настоящего времени педиатры недостаточно информированы о клиническом течении и современных подходах к семейной гиперхолестеринемии, что приводит к поздней диагностике и неправильной тактике ведения пациентов. Своевременная гиполипидемическая терапия позволяет снижать уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. Статины должны назначаться при гомозиготной гиперхолестеринемии уже в первом десятилетии жизни, для того чтобы предупредить развитие инфаркта миокарда. При недостаточной эффективности статинов подключают другой класс препаратов, препятствующих всасыванию холестерина в кишечнике (эзетимиб). В настоящее время для усиления гиполипидемического эффекта предложен третий класс лекарственных средств для комбинированной гиполипидемической терапии ингибиторами пропротеинкиназы субтилизин/кексина 9-го типа. В тяжелых случаях возможно присоединение афереза ЛПНП. При сохранении гиперхолестеринемии проводят трансплантацию печени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K. 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.
2. Nordestgaard B.J., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L. Familial hypercholesterolemia 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.
3. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35 (32): 2146–2157. DOI:10.1093/eurheartj/ehu274.
4. Goldstein J.K., Hobbs H.H., Brown M.S. *Familial hypercholesterolemia*. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 2863–2913.
5. 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.
6. 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.
7. Soutar A.K., Naumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225. DOI: 10.1038/ncpcardio0836.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. France M. Homozygous familial hypercholesterolemia: update on management. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36 (4): 243–247. DOI:10.1080/20469047.2016.1246640.
12. Kolansky D.M., Cuchel M., Clark B.J., Paridon S., McCrindle B.W. 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.
13. Rajendran R., Srinivasa K.H., Rangan K., Hegde M., Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1023. DOI: 10.1093/ehjci/jet072.
14. Santos R.D., Miname M.H., Martinez L.R., Rochitte C.E., Chacra A.P. 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.
15. Koh T.W. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia transesophageal echocardiographic appearances of supra-avalvular aortic stenosis. *Echocardiography* 2005; 22: 859–860. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2005.00123.x.
16. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171 (3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
17. Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5 (3 Suppl): S30–37. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.453.
18. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128: S213–256. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C.
19. Lütjohann D., von Bergmann K., Sirah W., Macdonell G., Johnson-Levonas A.O., Shah A. Long-term efficacy and safety of ezetimibe 10 mg in patients with homozygous sitosterolemia: a 2-year, open-label extension study. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (10): 1499–1510. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01841.x.
20. Priest J.R., Knowles J.W. Standards of Evidence and Mechanistic Inference in Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36 (8): 1465–1466. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307714.
21. Renner C., Connor W.E., Steiner R.D. Sitosterolemia Presenting as Pseudohomozygous Familial Hypercholesterolemia. *Clin Med Res* 2016; 14 (2): 103–108. DOI: 10.3121/cmr.2016.1294.
22. Rodenburg J., Vissers M.N., Wiegman A., van Trotsenburg A.S., van der Graaf A. et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007; 116: 664–668.
23. De Jongh S., Ose L., Szamosi T., Gagne C., Lambert M., Scott R., Perron P. Simvastatin in Children Study Group: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237.
24. Avis L.M., Hutten B.A., Gagné C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A., Hsia J., Kastelein J.J., Stein E.A. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (11): 1121–1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.042.
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.
27. van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M.N., Trip M.D., Gagné C., Shi G., Veltri E., Avis H.J., Kastelein J.J. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (17): 1421–1429. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.002.
28. 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.
29. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L., Langslet G. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9965): 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.

30. 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: org/10.1161 /CIRCULATION -HA. 113.004678.
31. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A. TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9965): 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-x.
32. Stefanutti C., Morozzi C., Di G.S. Italian multicenter study on low-density lipoprotein Apheresis Working Group 2009 survey. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 169–178. Doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x.
33. Stefanutti C., Di G.S., Vivencio A., Colloridi V., Bosco G. et al. Bertolini S. Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr* 2001; 90: 694–701.
34. Hudgins L.C., Kleinman B., Scheuer A., White S., Gordon B.R. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (9): 1199–1204. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.06.049.
35. Maiorana A., Nobili V., Calandra S., Francalanci P., Bernabei S., El Hachem M., Monti L. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia,” *Pediatr Transplant* 2011; 15 (2): E25–E29. DOI 10.1111?j1399-3046.2010.011383.
36. Palacio C.H., Harring T.R., Nguyen N. T., Goss J.A. Case Rep transplant 2011; 2011: 154908. DOI:10.1155/2011/154908.

Поступила 20.06.17

Received on 2017.06.20

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported