

В.К. ЗАФИРАКИ¹, Е.Д. КОСМАЧЕВА², И.Н. ЗАХАРОВА³, В.А. КОРНЕВА⁴, А.В. СУСЕКОВ^{3,5}¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края³ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва⁴ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ГОМОЗИГОТНАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ:

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – редкое генетическое заболевание, которое характеризуется исключительно высоким уровнем липопротеинов низкой плотности в крови, кожным и сухожильным ксантоматозом, быстро прогрессирующим атеросклерозом, который часто манифестирует уже на втором десятилетии жизни и без лечения приводит к ранней смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом. Современная комбинированная липидснижающая терапия позволяет значительно увеличить продолжительность жизни этих больных.

Ключевые слова: гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, липидснижающая терапия.

V.K. ZAFIRAKI¹, E.D. KOSMACHEVA², I.N. ZAKHAROVA³, V.A. KORNEVA⁴, A.V. SUSEKOV^{3,5}¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia,² Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia³ Central Clinical hospital Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University», Petrozavodsk, Russia⁵ Academy for Postgraduate Continuous Medical education, Moscow, Russia

HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare genetic disease featuring extremely high of low-density lipoprotein blood level, cutaneous and tendon xanthomas and accelerated atherosclerosis with often manifestations in the first 2 decades of life, resulting to premature death due to atherosclerosis-related diseases. Modern combined lipid-lowering therapy is able to increase life duration considerably for these patients.

Keywords: homozygous familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, lipid-lowering therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – одно из самых распространенных генетически обусловленных заболеваний, кардинальными признаками которого являются увеличение в крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС), а также кожные и сухожильные ксантомы [1, 2]. Если гетерозиготная СГХС, по современным представлениям, встречается в общей популяции с частотой 1:200–1:500, то гомозиготная СГХС (го-СГХС) – весьма редкая патология с частотой 1:160 000–1:1 000 000. Она имеет крайне неблагоприятный прогноз из-за необычайно раннего развития заболеваний, связанных с атеросклерозом [3]. По данным зарубежной литературы, частота встречаемости го-СГХС в Европе примерно 1:640 000–1 000 000 [4], и при экстраполяции этих данных можно ожидать, что в большой европейской стране, такой как Германия (81 млн человек), проживает около сотни больных с го-СГХС, а в Российской Федерации с населением 145 млн человек таких тяжелых больных может оказаться порядка двух сотен. Можно предположить, что не более 1% случаев

СГХС в РФ диагностировано, причем далеко не все из них получают адекватную гипوليлипидемическую терапию [5]. Атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы при го-СГХС, в отличие от гетерозиготной СГХС, часто развивается уже в детском возрасте.

ГЕНЕТИКА И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ЛПНП представляют собой сложные белково-липидные надмолекулярные комплексы, призванные транспортировать в клетки холестерин (ХС) и полиненасыщенные жирные кислоты, а рецепторное поглощение клетками ЛПНП является важнейшим фактором, определяющим уровень ХС в крови [6]. Рецептор ЛПНП (рЛПНП) – белковая молекула, которая синтезируется практически во всех клетках человека, имеющих ядро. При снижении внутриклеточного содержания ХС количество вновь образованных рЛПНП увеличивается. Находясь на поверхности клеточной мембраны, рЛПНП способен связываться с лигандом – апобелком липопротеиновых частиц апоВ-100, который характерен именно для ЛПНП [7]. После взаимодействия с лигандом частица ЛПНП поступает внутрь клетки вместе с рецептором, который затем либо

возвращается вновь на поверхность мембраны, либо разрушается в лизосомах. Количество рЛПНП, возвратившихся на клеточную поверхность, а также «продолжительность жизни» отдельно взятого рЛПНП зависит от функциональной активности молекулы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9), которая, связавшись с рЛПНП, уже не позволяет ему вернуться на поверхность мембраны, в результате чего такой рЛПНП разрушается в лизосоме [8].

За исключением крайне редкого аутосомно-рецессивного варианта, связанного с мутацией в гене адаптерного белка рЛПНП, СГХС имеет аутосомно-доминантный тип наследования, т. е. проявляется даже при наличии мутации в одном из двух аллельных генов. Описаны мутации в четырех генах, ответственных за регуляцию содержания ЛПНП в плазме крови [9]. Наиболее часто встречаются мутации гена рЛПНП – не менее 80% случаев подтвержденной генетическими тестами СГХС. К настоящему времени имеются данные о более чем 1000 различных мутаций этого гена (свыше 100 вариантов мутаций описано в одной только Японии). Другой ген, вовлеченный в регуляцию уровня ЛПНП – ген аполипопротеина В-100 (апоВ-100). Определенный участок молекулы апоВ-100 является лигандом для рЛПНП, поэтому изменения первичной структуры белка апоВ-100, связанные с мутацией соответствующего гена, могут приводить к таким же клиническим проявлениям, как и «классическая» СГХС с мутацией гена рЛПНП. Эта мутация встречается среди белого населения стран Запада, но крайне редка в других этнических группах. У людей с этой мутацией уровень ХС ЛПНП обычно несколько ниже, чем при мутации гена рЛПНП. Мутация в гене PCSK9 представляет собой еще один генетический вариант СГХС. В тех случаях, когда мутация гена PCSK9 приводит к усилению функции этого белка, вследствие сокращения продолжительности жизни рЛПНП нарастает концентрация ХС ЛПНП, причем возможны вариации тяжести гиперхолестеринемии в зависимости от функциональной активности PCSK9, увеличенной благодаря мутации.

ЛПНП представляют собой сложные белково-липидные надмолекулярные комплексы, призванные транспортировать в клетки холестерин и полиненасыщенные жирные кислоты, а рецепторное поглощение клетками ЛПНП является важнейшим фактором, определяющим уровень ХС в крови

С точки зрения генетики гомозиготными считаются индивидуумы, у которых два аллельных гена, определяющие какой-либо признак, одинаковы. Исходя из этого определения, при го-СГХС пара аллельных генов, ответственных, например, за кодирование рЛПНП, должны быть мутантными и кодировать белок, не способный полноценно выполнять свою функцию рецептора. Однако возможны сочетания мутаций в двух разных генах, вовлеченных в регуляцию рецепторного поглощения ЛПНП.

Например, при сочетании мутации гена рЛПНП и мутации гена PCSK9 клиническая картина подобна таковой при истинно го-СГХС, но ответ на лекарственную терапию при этом лучше [10–11]. Клинически такие случаи трудноотличимы от го-СГХС, но, строго говоря, эти больные являются не гомозиготами, а двойными (double) гетерозиготами. В основе четвертого, необычайно редкого генетического варианта СГХС лежит мутация гена белка адаптера рЛПНП. Этот белок вовлечен в процесс эндоцитоза рЛПНП. Чтобы при этой мутации проявилась клиническая картина СГХС, больной должен унаследовать мутантные гены от обоих родителей, т.е. этот вариант является аутосомно-рецессивным. Однако в отличие от го-СГХС, при которой у обоих родителей больного регистрируется гиперхолестеринемия за счет увеличения уровня ЛПНП, при аутосомно-рецессивной СГХС этого не будет.

Описана еще одна генетическая комбинация у больных с картиной го-СГХС – наличие у одного человека двух разных мутаций: каждый из аллельных генов рЛПНП несет одну из них. Такие случаи получили название составных гетерозигот (compound).

Молекулярные дефекты у больных с го-СГХС были описаны еще в 70-х гг. XX в. J.L. Goldstein и M.S. Brown при анализе данных 57 пациентов, которых авторы, исходя из степени аффинности рЛПНП к лиганду в культуре фибробластов, разделили на две категории: рецептор-негативные и рецептор-дефективные [12]. К настоящему времени идентифицированы более тысячи аллельных вариантов рЛПНП, но степень тяжести фенотипических проявлений, как правило, связана с тем, нарушает ли мутация полностью функцию рецептора («нуль-мутация») либо приводит к снижению функции, т.е. является ли фенотип рецептор-негативным или рецептор-дефективным [13]. Рецептор-негативные пациенты с гомозиготной СГХС (менее 2% остаточной функциональной активности рЛПНП в культуре фибробластов), как правило, имеют более высокие уровни ХС ЛПНП и более плохой прогноз, чем те, кто является рецептор-дефективным (остаточная активность рЛПНП в диапазоне 2–25%). Нелеченые рецептор-негативные больные го-СГХС редко живут более двух десятилетий. Рецептор-дефективные имеют более благоприятный прогноз, но у них тоже часто развивается клинически значимое атеросклеротическое поражение сосудов к возрасту 30 лет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ДИАГНОСТИКА

Традиционные описания «классической» картины го-СГХС подразумевали очень высокие уровни ХС ЛПНП уже в раннем детском возрасте (наиболее часто упоминается критерий > 13 ммоль/л) в сочетании с кожными и сухожильными ксантомами (рис.) и быстрым развитием атеросклеротического поражения артериального русла, причем часто мультифокального. В медицинской литературе периодически появляются описания случаев развития связанных с атеросклерозом заболеваний уже в детском возрасте, в то время как в общей популяции эта патология свойственна зрелому и пожилому возрасту.

Рисунок. Ксантоматоз у 2-летней девочки с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии
(предоставлено профессором F. Raaij, госпиталь Йоханнесбург. ЮАР; персональные контакты – А.В. Сусеков)



Так, например, в 2011 г. опубликован случай внезапной смерти мальчика 4 лет с го-СГХС и уровнем ХС ЛПНП 20,7 ммоль/л [14]. На вскрытии был обнаружен субтотальный атеросклеротический стеноз левой передней нисходящей артерии, а наиболее вероятной причиной смерти была аритмия сердца, развившаяся вследствие ишемии миокарда, поскольку зоны некроза, достаточно обширной для того, чтобы обосновать диагноз инфаркта миокарда, выявлено не было.

Описаны также случаи выполнения операции коронарного шунтирования по поводу тяжелого многосудистого атеросклеротического поражения коронарного русла детям с го-СГХС. В текущем 2018 г. опубликован один из таких случаев, когда у 12-летней девочки с тяжелой гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП 14,4 ммоль/л) и проявлениями ишемии миокарда во время нагрузочного теста под контролем ЭКГ при проведении коронароангиографии обнаружено тяжелое атеросклеротическое поражение коронарного русла, потребовавшее выполнения коронарного шунтирования [15].

Возможно, самым молодым пациентом с го-СГХС, которому было выполнено коронарное шунтирование, является 10-летний мальчик с трехсосудистым поражением коронарного русла – случай описан в 2009 г. [16].

Такие случаи тяжелого атеросклероза в детском возрасте, безусловно, интересны как медицинская казуистика, но они не являются иллюстрацией некоего непреложного правила и, как и любые описания случаев, не позволяют составить представления о том, как протекает заболевание у основной массы больных. Для получения репрезентативных данных о фенотипических проявлениях, особенностях генетики и лечения го-СГХС в различных регионах Европы недавно был запущен международный проект Европейского Общества атеросклероза – регистр больных го-СГХС (HoFH International Clinical Collaboration, HICC) [17].

Для понимания соотношения между генотипом и фенотипом, а также для получения представления о

частоте симптомных атеросклеротических поражений при го-СГХС большой интерес представляют данные, опубликованные в 2015 г. исследователями из лаборатории молекулярной диагностики Академического медицинского центра Амстердама [18]. В результате анализа генетических данных 104 682 пациентов, направленных в Центр лечащими врачами для проведения молекулярной диагностики, были выявлены 49 истинно гомозиготных по СГХС больных (двойные гетерозиготы с патологическими аллелями двух разных генов были исключены). Ни в одном случае не было обнаружено гомозиготности по мутации в гене PCSK9. Клиническая характеристика больных представлена в *таблице*.

Обращает на себя внимание ряд интересных деталей. Во-первых, выборка включала больных весьма широкого возрастного диапазона, в том числе детей и даже лиц пожилого возраста, самому старшему из которых было более 77 лет, что позволяет говорить о том, что ранняя смерть больных с го-СГХС, тем более при современных возможностях гиполипидемической и иной улучшающей прогноз терапии, – это скорее тенденция, чем некое жесткое правило. Во-вторых, заболевания, связанные с атеросклерозом, имелись далеко не у всех больных (только у 29%, несмотря на их достаточно зрелый средний возраст). В-третьих, уровень ХС ЛПНП зависел от того, в каком гене была мутация – наименьший уровень ХС ЛПНП был у гомозигот с мутациями в гене апоВ-100. В-четвертых, 49% больных, даже не находясь на гиполипидемической терапии, имели уровень ХС ЛПНП менее 13,0 ммоль/л, т. е. не соответствовали одному из основополагающих фенотипических критериев го-СГХС. Иными словами, го-СГХС не могла быть диагностирована у большинства включенных в исследование больных по фенотипическим проявлениям без применения генетических тестов. Таким образом, следует признать, что тяжелые клинические проявления имеются далеко не у всех лиц с

го-СГХС, а критерий 13,0 ммоль/л по ХС ЛПНП соответствует подмножеству больных с наиболее тяжелым расстройством холестерина обмена, предопределяя у них более серьезный прогноз. Кроме того, сердечно-сосудистые риски и продолжительность жизни связаны не только с влиянием генов, отвечающих за рецептор-опосредованную элиминацию ЛПНП из крови, но и со многими другими генетическими и средовыми факторами. Представления о клинических проявлениях и прогнозе го-СГХС формировались в то время, когда генетические тесты были эксклюзивным исследованием. В наши дни эти представления подвергаются уточнению и пересмотру на основе широкого сопоставления генетических и клинических данных.

В то же время для практикующего врача важны не столько генетические особенности, стоящие за высоким уровнем ХС ЛПНП, сколько фенотипические проявления этой патологии и связанные с этим сердечно-сосудистые риски. Выявление генетической природы заболевания, скорее, важно в плане целесообразности проведения так называемого каскадного скрининга среди близких родственников больного.

Представляет интерес сравнение только что приведенных данных с результатами другого крупного исследования, опубликованного F.J. Raal и соавт. в 2011 г., которое включало 149 больных го-СГХС из Южной Африки [19]. Средний уровень ХС ЛПНП у них был значительно выше: $16,4 \pm 3,9$ ммоль/л, кроме того, они были гораздо младше (средний возраст $26,8 \pm 14,6$ лет). Большинство больных в этом исследовании были генетически идентифицированы как страдающие го-СГХС. Однако существенное отличие от голландского исследования состоит в том, что в работе F.J. Raal и соавт. генетические тесты выполняли только в случае подозрения именно на го-СГХС на основании фенотипических проявлений. Это привело к тому, что больные с фенотипом, не соответствовавшим клиническим критериям го-СГХС, просто не могли быть включены в исследование. Важно, что кардиоваскулярный риск при СГХС определяется не столько характером мутаций, сколько уровнем ХС ЛПНП,

который отражает сумму воздействий многих факторов – как генетических, так и средовых [20].

Уровень ХС ЛПНП > 13 ммоль/л принимается за большой критерий го-СГХС [21], и, исходя из этого, лишь меньшинство пациентов в данном исследовании соответствовали этому критерию, а диапазон значений ХС ЛПНП (4,4–21,5 ммоль/л) в голландском исследовании в значительной мере перекрывался с диапазоном, наблюдаемым у больных с гетерозиготной СГХС [22]. Интересным выглядит тот факт, что исследователи идентифицировали с помощью генетических тестов 69 больных с гетерозиготной СГХС, у которых уровень ХС ЛПНП до лечения составлял > 13 ммоль/л. Если основываться на клинических критериях, эти лица должны считаться больными го-СГХС.

С точки зрения генетики гомозиготными считаются индивидуумы, у которых два аллельных гена, определяющие какой-либо признак, одинаковы. Исходя из этого определения, при го-СГХС пара аллельных генов, ответственных, например, за кодирование рЛПНП, должны быть мутантными и кодировать белок, не способный полноценно выполнять свою функцию рецептора

С другой стороны, ошибкой было бы считать, что пациенты с уровнем ХС ЛПНП значительно ниже, чем ожидаемый при го-СГХС, не могут являться носителями двух патологических мутаций, что фактически приводит к недооценке распространенности го-СГХС. Поскольку, с одной стороны, врач редко имеет возможность выполнить молекулярную диагностику при подозрении на генетический характер гиперхолестеринемии, а с другой стороны, прогноз определяется скорее тяжестью гиперхолестеринемии, чем фактом носительства мутантных генов, то совершенно обоснованным выглядит подход, при котором клиницист ориентируется прежде всего на уровень ХС ЛПНП и наличие атеросклеротических поражений, даже субклинических.

Таблица. Клиническая характеристика больных гомозиготной СГХС, подтвержденной генетическими тестами (адапт. с изм., [18])

Показатель	Гомозиготность		Составная (compound) гетерозиготность по гену рЛПНП
	по гену рЛПНП	по гену апоВ	
Количество пациентов, n	20	4	25
Возраст, лет	35,9 (3,3–76,0)	56,5 (33,1–77,5)	35,0 (3,1–65,2)
ИБС, n (%)	5 (25)	0 (0)	7 (28)
Инсульт/ТИА, n (%)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Заболевания периферических сосудов, n (%)	1 (5)	1 (25)	0 (0)
Общий ХС до лечения, ммоль/л	$13,6 \pm 5,2$	$10,9 \pm 1,8$	$15,3 \pm 4,5$
ХС ЛПНП до лечения, ммоль/л	$12,6 \pm 5,8$	7,8	$13,4 \pm 4,7$

В типичных случаях го-СГХС высокий уровень ХС ЛПНП определяется в крови уже с рождения. Начиная действовать с самого раннего возраста, высокие концентрации ХС ЛПНП приводят к отложению холестерина (в основном в виде его эфиров с жирными кислотами) в сухожилиях, коже и сердечно-сосудистой системе, в т. ч. в корне аорты и аортальном клапане. Недавно опубликованное исследование показало наличие жировых полосок уже в аорте плодов [23]. Тяжелый и распространенный атеросклероз возникает во всех основных артериальных бассейнах: каротидном, коронарном, бедренном, подвздошном – и часто становится клинически значимым уже в довольно раннем возрасте. Тяжесть атеросклероза пропорциональна степени и продолжительности повышенного уровня ХС ЛПНП, рассчитанного как индекс холестерин-лет и отражающего как интенсивность негативного воздействия, так и его экспозицию [24]. Хотя тяжелый коронарный атеросклероз – основная причина смерти при го-СГХС, было продемонстрировано, что аортальный стеноз также может иметь клиническое значение у многих больных и даже иногда угрожать жизни [25].

Естественное (без лечения) течение го-СГХС характеризуется злокачественностью и быстрым развитием атеросклероза в грудном и брюшном отделах аорты, формированием аортального и надклапанного стенозов, а также развитием атеросклеротических бляшек в коронарных, сонных, бедренных и почечных артериях, распространенным ксантоматозом кожи и сухожилий

Наблюдение в течение почти 25 лет (начиная с 90-х гг. XX в.) за 133 пациентами с го-СГХС, которые получали лечение на протяжении этого срока в зависимости от изменявшихся со временем методов лечения, позволило сформулировать важные для клинициста результаты [26]. Пациенты были разделены на четыре квартиля в соответствии с достигнутыми на терапии уровнями общего ХС, причем исходные значения для верхнего квартиля по уровню общего ХС составляли в среднем $20,9 \pm 3,3$ ммоль/л (для ХС ЛПНП – $19,1 \pm 3,3$), а для нижнего квартиля – $16,6 \pm 3,9$ ммоль/л (ХС ЛПНП $14,9 \pm 4,1$). На фоне терапии эти значения составляли в верхнем квартиле $18,5 \pm 3,2$ ммоль/л (снижение на $10 \pm 14\%$ от исходного), в нижнем – $6,3 \pm 1,3$ ммоль/л (снижение на $58 \pm 16\%$ от исходного). Анализ результатов был выполнен в 2014 г. На момент окончания исследования средний возраст больных (с учетом возраста умерших) составлял $31,4 \pm 14,5$ лет, т. е. большинство больных были включены в исследование еще в детском возрасте. Оказалось, что для больных из верхнего квартиля, в котором на фоне проводимого лечения сохранялись очень высокие значения уровня общего ХС, относительный риск смерти от всех причин в сравнении с больными из нижнего квартиля составил 11,5 (95% ДИ 3,43–38,2), сердечно-сосудистой смерти – 12,8 (95% ДИ 2,96–55,6), больших сердечно-

сосудистых событий – 2,19 (1,13–4,26). Отчасти такие результаты могут объясняться биологическими особенностями больных из верхнего квартиля, которые хуже отвечали на лечение из-за большей доли (53%) лиц с нуль-мутациями против 26% в нижнем квартиле ($p = 0,01$). С другой стороны, явный вклад в разницу по частоте неблагоприятных исходов внесли различия в проводившейся терапии: у больных из верхнего квартиля в сравнении с нижним квартилем реже применяли статины (88% против 100%; $p = 0,03$), эзетимиб (33% против 55%; $p = 0,006$), эволокумаб (9% против 33%; $p = 0,05$). Статистически значимых различий по частоте применения афереза ЛПНП не было: соответственно, у 18 и у 24%. Полученные результаты свидетельствуют, что степень достигнутого с применением мощной комбинированной гиполипидемической терапии снижения уровня ХС ЛПНП во многом предопределяет выживаемость больных го-СГХС.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ГОМОЗИГОТНОЙ СГХС

Естественное (без лечения) течение го-СГХС характеризуется злокачественностью и быстрым развитием атеросклероза в грудном и брюшном отделах аорты, формированием аортального и надклапанного стенозов, а также развитием атеросклеротических бляшек в коронарных, сонных, бедренных и почечных артериях, распространенным ксантоматозом кожи и сухожилий. Без лечения такие пациенты часто умирают до наступления двадцатилетнего возраста. Факторами риска, утяжеляющими прогноз, являются мужской пол, курение (в том числе пассивное), артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень ХС ЛПВП в крови и др.

Принципы лечения больных с го-СГХС достаточно просты: максимальное пожизненное снижение уровня ХС ЛПНП с достижением целевого уровня ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л у взрослых пациентов (старше 18 лет), менее 1,8 ммоль/л при наличии клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и менее 3,5 ммоль/л у детей [27]. С учетом того, что у таких пациентов практически нет «ворот» (рецептор-опосредованный эндцитоз ЛПНП) для элиминации ХС из плазмы крови, применение статинов дает снижение уровня ХС ЛПНП не более чем на 20–28% даже при использовании высоких доз (аторвастатин 120–160 мг/сут) [28]. С практической точки зрения у детей с го-СГХС целесообразно комбинировать высокие дозы статинов (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут) и эзетимиб [29]. Многие практические врачи, в особенности педиатры, опасаются назначать высокие дозы статинов детям, а результаты рандомизированных клинических исследований статинов с участием детей отсутствуют, однако опубликованы данные о безопасности и хорошей переносимости пациентами детского возраста такого, в сущности, жизненно спасающего лечения, которое при длительной статинотерапии «экспозиции» способствует значительному улучшению прогноза [28, 30].

В последние годы для лечения тяжелых больных с го-СГХС используют новые гиполипидемические препараты – антитела к PCSK-9 (эволокумаб и алирокумаб), ингибитор микросомального триглицерид-переносающего белка (Microsomal Triglyceride Transfer Protein, MTP) ломитапид, антисмысловой олигонуклеотид мипомерсен и др. [31–34]. В многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании TESLA Part B [32] у 33 пациентов с го-СГХС в возрасте 13–57 лет, со средним исходным уровнем ХС ЛПНП 9 ммоль/л, добавление эволокумаба 420 мг/мес к максимальной терапии статинами и эзетимибом (без применения афереза ЛПНП) привело к дополнительному значительному снижению ХС ЛПНП на 23,1% ($p < 0,0001$). Авторы проанализировали степень ответа на лечение эволокумабом в зависимости от типа мутаций. У 20 больных го-СГХС с рецептор-дефективными мутациями, т.е. имевших резидуальную активность рЛПНП в пределах 2–25%, дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП составило 29,6%. У одного пациента с аутосомно-рецессивной го-СГХС и у другого – с рецептор-негативной мутацией в обоих аллелях гена рЛПНП ответа на терапию эволокумабом не было. Более того, уровень ХС ЛПНП даже немного повысился (на 3–10%). Лечение эволокумабом в исследовании TESLA part B переносилось хорошо: в основной группе не было отмечено серьезных нежелательных явлений, отмены препарата, а также случаев образования антител против эволокумаба. В Великобритании эволокумаб одобрен для лечения детей с го-СГХС с 12 лет [27]. Имеется первый опыт лечения 12-летнего больного с го-СГХС в НИИ педиатрии (г. Москва) [29]. Еще не завершенное многоцентровое открытое пятилетнее исследование TAUSIG будет посвящено оценке долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности эволокумаба в снижении уровня ХС ЛПНП у пациентов с тяжелой СГХС. В него будет включено примерно 300 больных в возрасте 12–80 лет с гомозиготной или тяжелой гетерозиготной СГХС из 45 исследовательских центров Северной Америки, Японии, Европы, Южной Африки, Южной Америки, Азии и Ливана [31].

В последние 2 года опубликованы данные о долгосрочной эффективности и безопасности ломитапида [33, 35], перорального ингибитора микросомального триглицерид-переносающего белка, который снижает синтез содержащих апоВ липопротеинов в печени и в тонком кишечнике и, следовательно, не требует функционирующих рЛПНП, что обосновывает его применение для лечения больных

го-СГХС. В условиях высокой стоимости новых препаратов и/или отсутствия регистрации в РФ можно рекомендовать регулярный аферез ЛПНП, который в качестве дополнения к терапии статинами может продлить/спасти жизнь этой тяжелой категории больных [36].

В 2016 г. в Пенсильванском университете (США) начат исследовательский проект по генной терапии 12 больных с го-СГХС с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора, несущего ген рЛПНП [37]. В случае успеха этот проект в самом ближайшем будущем позволит оценить перспективы генной терапии в излечении этого тяжелого наследственного заболевания, которое до недавнего времени считалось фатальным. Подробнее о современных аспектах лечения больных с го-СГХС авторы планируют рассказать в отдельной обзорной публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультифокальный атеросклероз, развивающийся уже в детском возрасте и приводящий к ранней смерти от сердечно-сосудистой патологии, – уникальный клинический феномен, характерный именно для го-СГХС. Несмотря на малодоступность генетических тестов, сформулированные к настоящему времени клинические критерии для го-СГХС и для тяжелой СГХС позволяют выявлять больных, имеющих наиболее высокий сердечно-сосудистый риск и нуждающихся в интенсивной комбинированной гиполипидемической терапии, фактически жизненноспасающей, начинать которую необходимо именно в детском возрасте. Зачастую диагноз го-СГХС можно поставить только на основании очень высокого уровня ХС и характерных клинических признаков – массивного эруптивного ксантоматоза. Лечение этих тяжелых больных предполагает пожизненное снижение уровня ХС ЛПНП на 50–70% от исходных значений, что позволяет улучшить их выживаемость, а также снизить риск нефатальных сердечно-сосудистых событий. Дополнительно к статинам и эзетимибу, арсенал мощных гиполипидемических средств для лечения го-СГХС в последние годы пополнился такими препаратами, как ингибиторы PCSK9, мипомерсен и ломитапид. Новая эра в лечении го-СГХС, возможно, будет обозначена после появления успешных результатов генной терапии.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*, 2015, 35: 1–14.
- MA Austin, CM Hutter, RL Zimern et al. Genetic causes of monogenicheterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*, 2004, 160: 407–420.
- Marks D, Thorogood M, Neil H, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 2003, 168: 1–14.
- Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC et al. Founder mutation in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J*, 2011, 19: 175–182.
- Susekov A, Meshkov A, Korneva V et al. Clinical characteristics and LDL-C achievement rates in 506 FH patients from 4 Russian lipid clinics. *Journal of Clinical Lipidology*, 2016, 3(10): 698.
- Титов В.Н., Востров И.А., Каба С.И. и др. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое

- значение. *Клиническая медицина*, 2013, 1: 20–27. /Titov VN, Vostrov IA, Kaba SI, et al. Very-low and low-density lipoproteins: pathogenetic and clinical significance. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, 1: 20–27
7. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 431–438.
8. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J Lipid Res*, 2007, 48: 1488–1498.
9. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*, 2003, 111: 1795–1803.
10. Ohta N, Hori M, Takahashi A et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2015, 10: 547–555.
11. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA et al. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis*, 2010, 210: 166–172.
12. Goldstein JL, Brown MS. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*, 1977, 46: 897–930.
13. Pisciotto L, Priore Oliva C, Pes GM et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis*, 2006, 188: 398–405.
14. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*, 2011: 158–167.
15. Ekici F, Özgöbanoglu S, Kardelen F. Premature Coronary Artery Disease due to Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a 12-Year-Old Girl. *Balkan Med J*, 2018, 35(2): 208–211.
16. Nemati MH, Astaneh B, Joubbeh A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57: 94–97.
17. The European Atherosclerosis Society [Electronic Resource] URL: <https://www.eas-society.org/page/hicc> (дата обращения: 16.08.2018).
18. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*, 2015, 36: 560–565.
19. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*, 2011, 124: 2202–2207.
20. Huijgen R, Vissers MN, Kindt I et al. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4: 13–17.
21. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 62–68.
22. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5: 354–359.
23. Versmissen J, Botden IP, Huijgen R et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia caused by the V408M low-density lipoprotein receptor mutation increases mortality. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 690–693.
24. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV et al. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1996, 77: 575–580.
25. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. *Thor Apher*, 2013, 7: 439–443.
26. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J*, 2018, 39: 1162–1168.
27. France M, Rees A, Datta D et al. HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*, 2016, 255: 128–139.
28. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2000, 150: 421–428.
29. Сусеков А.В., Яфарова А.А., Шербакова М.Ю. и др. Регрессия у 12 летнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Consilium Medicum, Педиатрия*, 2016, 3: 103–108. /Susekov AV, Yafarova AA, Shcherbakova My, et al. Regression in a 12-year-old patient with homozygous familial hypercholesterolemia: a clinical case. *Consilium Medicum, Peditriya*, 2016, 3: 103–108.
30. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1997, 135: 249–256.
31. Raal FJ, Hovingh GK, Blom DJ, et al. Long-term treatment with evolucumab homozygous familial hypercholesterolemia patients: results from the trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (TAUSSIIG). [Electronic Resource]. Abstractand Poster, 84th European Atherosclerosis Society Congress, Held in Innsbruck, Austria 2016. URL: <https://pace-cme.org/legacy/blog/bestanden/42b9e635703071303311250-ISA-LS-2015p-TAUSSIIG-long-term-Raal-000359.pdf> (дата обращения: 16.08.2018).
32. Raal FJ, Honarpour N, Hovingh GK et al. TESLA Investigators Inhibition of PCSK9 with evolucumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 3856 341–350.
33. Blom DJ, Avera MR, Meagher EA et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 2017, 136: 332–335.
34. Vogt A, Parhofer KG. The potential of mipomersen, an ApoB synthesis inhibitor, to reduce necessity for LDL-apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 691–697.
35. Blom DJ, Cuchel M, Ager M et al. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 96. doi: 10.1186/s13023-018-0841-3.
36. Stefanutti C, Thompson G. Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Historical Perspectiveand Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(1): 465. doi: 10.1007/s11883-014-0465-6.
37. Ajufo E, Cuchel M. Recent Developments in Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(5): 22. doi: 10.1007/s11883-016-0579-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зафираки Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Космачева Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, зам. гл. врача по медицинской части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края; главный кардиолог ЮФО и Краснодарского края, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Корнева Виктория Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России

Сусеков Андрей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва