

# Пациент с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: сложный клинический случай

Гомозиготная форма гиперхолестеринемии – наиболее злокачественная форма наследственной дислипидемии [1, 2]. Прогноз у больных, страдающих этим заболеванием, чрезвычайно неблагоприятный. По мнению многих клиницистов, основной риск ранней смерти у обсуждаемой категории пациентов связан не с коронарным атеросклерозом, а с быстрым прогрессированием аортального стеноза и надклапанного поражения аорты [3]. Однако своевременная диагностика и последующее адекватное лечение позволяют в значительной мере улучшить их качество жизни и дальнейший прогноз. В статье мы обсудим тактику ведения «сложного» пациента 16 лет с подтвержденным диагнозом гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), а также эффективность тройной комбинированной терапии.

На момент настоящей публикации у больного подтвержден следующий диагноз:

«Семейная гиперхолестеринемия IIA типа, гомозиготная форма. Множественный ксантомадоз. Приобретенный порок сердца: надклапанный стеноз аорты с недостаточностью аортального клапана. **Осложнения основного заболевания:** Хроническая сердечная недостаточность функционального класса II по Ross. **Сопутствующие заболевания:** Дисфункция синусового узла. Атеросклероз других артерий. Аневризма межпредсердной перегородки. Гиперметропия слабой степени. Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу».

## Результаты стационарного обследования и динамического наблюдения

Пациент наблюдался в течение 6 лет (с 2016 по 2019 г.). Первичная консультация состоялась по поводу крайне высокого уровня общего холестерина (20 ммоль/л) и массивного ксантомадоза в январе 2013 г.

Больной периодически предъявлял жалобы на утомляемость, слабость при физической нагрузке, эпизоды повышения артериального давления до 150/90 мм рт. ст.

На протяжении 5 лет (2014–2019 гг.) регулярно госпитализировался в связи с тяжестью основного заболевания и необходи-

мостью проведения комплекса тестов, направленных на диагностику возможных осложнений из-за прогрессирования атеросклероза.

В 2016 г. при стационарном обследовании у пациента обнаружили уплотнение корня аорты и створок аортального клапана (недостаточность 2–2,5+), надклапанный стеноз аорты, а также аневризму межпредсердной перегородки.

В 2019 г. зафиксирована отрицательная динамика: появились признаки перегрузки левого предсердия (ЛП; p-mitrale), гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Зарегистрировано локальное утолщение стенок аорты со стенозированием просвета до 12 мм. Дилатация ЛП, концентрическая гипертрофия ЛЖ, пролабирование межпредсердной перегородки в полость правого предсердия на 8 мм. Признаки умеренного надклапанного аортального стеноза и трикуспидальной регургитации.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов выявило:

- стеноз общей сонной артерии (ОСА слева 35–40%)
- полуконцентрическую атеросклеротическую бляшку в устье внутренней сонной артерии (ВСА – 35–40%)
- бляшка в области бифуркации ОСА справа – 30%
- бляшка до 60% в области бифуркации с переходом в ВСА

### Данные лабораторных тестов, годы

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ХС, ммоль/л	20,8	17,3	14,4	10,4	12,0	7,3	11,4
ЛПНП, ммоль/л	19,9	15,8	–	7,95	9,95	4,61	7,55
Δ% от исх ЛПНП, %		–21	–	–60,5	–50		–62
ЛПВП, ммоль/л	0,94	1,03	–	1,73	1,49	1,21	1,22
ТГ, ммоль/л	0,89	1,12	–	0,69	0,49	0,63	0,82
Креатинин, мкмоль/л	44,4	42,3	56	–	53		78
АСТ, Ед/л	24	24		–	25	23	24
АЛТ, Ед/л	13	13		–	18	17	22
ЛДГ, Ед/л	–	–		–	354	312	271
КФК, Ед/л	102	106		–	118	111	115

Примечание. ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа.

## Лечение в течение последних 6 лет

Естественное течение атеросклероза у пациента протекало до начала лечения в январе 2013 г. К этому времени, помимо массивного кожного и сухожильного ксантоматоза, в сонных артериях сформировались стенозы с максимальным стенозированием до 50% и начал формироваться аортальный стеноз.

Во всех международных рекомендациях и консенсусах по СГХС указано о необходимости срочной, интенсивной и пожизненной терапии, нацеленной на максимальное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у обсуждаемой категории пациентов [4–9].

В терапии больных с гомозиготной формой СГЛП применяют высокие дозы статинов в комбинации с ингибитором абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб), а ингибиторы PCSK9 (эвалокумаб) в дополнение к терапии статины + эзетимиб.

После постановки диагноза были назначены начальные дозы розувастатина с рекомендациями к повышению дозы статина до максимальной (40 мг/сут) и переходом на комбинированную липидснижающую терапию (эзетимиб 10 мг/сут и ингибитор PCSK9 алирокумаб 420 мг/мес). К концу мая 2016 г. максимальная липидснижающая терапия позволила создать и поддерживать уровень ХС ЛПНП на 58% ниже исходных значений. Присоединение к терапии эвалокумаба с целью максимально-

го усиления катаболизма ХС ЛПНП, полученного на фоне комбинации розувастатина 40 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут (–61%) не дало существенного эффекта в дальнейшем снижении ХС ЛПНП.

Тактически добавление ингибитора PCSK9 эвалокумаба в марте 2016 г. привело к усилению и ускорению регрессии ксантоматоза, хотя и не сопровождалось дальнейшим снижением уровня ХС ЛПНП.

Данные обследования в 2019 г. показали, что на фоне тройной комбинированной терапии было достигнуто снижение уровня общего ХС до 11,4 ммоль/л, ХС ЛПНП до 7,5 ммоль/л.

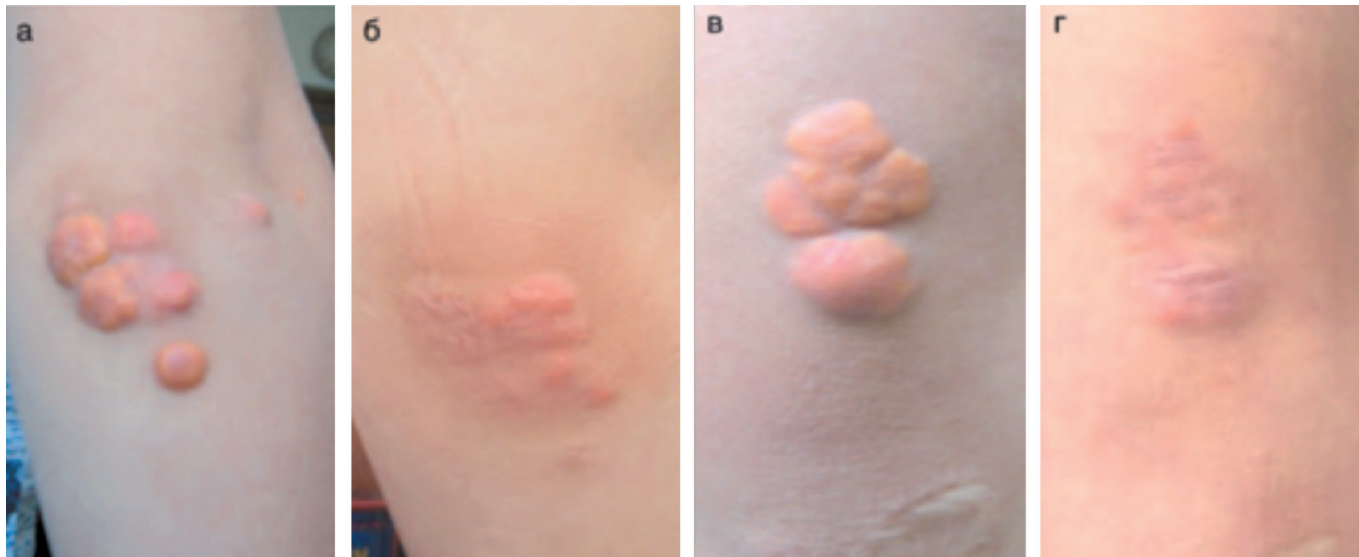
Длительная комбинированная терапия гиполипидемическими препаратами способствовала поддержанию значений ХС ЛПНП на уровне – 50–60% от исходных параметров. Это позволило добиться полной регрессии ксантоматоза (см. рисунок), и замедлить течение коронарного и экстракоронарного атеросклероза.

В 2020 г. физическая активность пациента включала игру в футбол 3–4 раза в неделю в умеренном темпе продолжительностью до 1 ч.

На сегодняшний день пациент получает максимальную гиполипидемическую терапию из доступной в России (за исключением процедур ЛПНП-афереза).

### Регрессия ксантоматоза в области правого локтевого сустава (апрель 2016 г.):

а – исходно (январь 2013 г.); б – на лечении (май 2016 г.). Область правого локтевого сустава (а, б) и правого колена (в, г). Адаптировано с изменениями [10].



### Дозы лекарственных препаратов, применявшиеся для лечения пациента

Розувастатин, мг/сут	20	20	20–40	40	40	40	40
Эзетимиб, мг/сут п/к	–	–	10	10	10	10	10
Эвалокумаб, мг/мес				420	420	420	420

Примечание. п/к – подкожно.

## Литература

1. Rader D, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(11):1795-1803.
2. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Захарова И.Н., Корнева В.А., Сусеков А.В. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2018; 17:253-59.
3. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining Severe Familial Hypercholesterolaemia and the Implications for Clinical Management: A Consensus Statement From the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Oct;4(10):850-61. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9 Epub 2016 May 27.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020 Feb 13. pii: ehz962. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
5. Grundy S M, Stone N J, Bailey C et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25):e1082-e1143.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
7. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HM, 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. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehu27
9. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
10. Сусеков А.В., Яфарова А.А., Щербакова М.Ю., Мешков А.Н. Регрессия ксантоматоза у 12-летнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Consillium Medicum. Педиатрия (прил)*. 2016;3:103-18.

Материал принадлежит ООО "ММА"МедиаМедика", любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено.  
Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.