



Намиток А.М.

Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Пациент с хроническим коронарным синдромом и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: опыт 7-летнего медикаментозного лечения при позднем выявлении

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: исследование проведено при поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/63.

Подана: 07.08.2023

Принята: 04.12.2023

Контакты: namitokov.alim@gmail.com

Резюме

Несмотря на успехи кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца, продолжают оставаться основной причиной заболеваемости в большинстве стран мира, в том числе в России и Беларуси. Внедрение методик хирургической реваскуляризации миокарда улучшило результаты лечения острых и хронических форм коронарной болезни сердца. Следующей ступенью улучшения этих показателей должна стать качественная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Важной и не всегда вовремя выявляемой причиной раннего развития коронарного атеросклероза являются генетические факторы, а именно семейная гиперхолестеринемия. В отсутствие своевременно начатого лечения прогноз таких пациентов является неблагоприятным ввиду раннего развития инфарктов с последующей инвалидизацией или ранней смертью. В статье описан клинический случай тяжелой гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у 36-летнего мужчины, приведены результаты его лабораторных и инструментальных обследований и итоги 7-летнего медикаментозного лечения.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, алирокумаб, коррекция гиперлипидемии

Namitokov A.

Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor
S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Patient with Chronic Coronary Syndrome and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Experience of 7 Years of Medical Treatment in Late Detection

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: the research is carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation in the framework of the scientific project No. MFI-20.1/63.

Submitted: 07.08.2023

Accepted: 04.12.2023

Contacts: namitokov.alim@gmail.com

Abstract

Despite the advances in cardiology, cardiovascular diseases (in particular, coronary heart disease) continue to be the main cause of morbidity in most countries of the world, including Russia and Belarus. The introduction of methods of surgical myocardial revascularization has improved the results of treatment of acute and chronic forms of coronary heart disease. The next step in improving these indicators should be the qualitative prevention of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. An important and not always timely detected cause of the early development of coronary atherosclerosis are genetic factors, namely, familial hypercholesterolemia. In the absence of timely treatment, the prognosis of such patients is unfavorable due to the early development of heart attacks with subsequent disability or early death. The article presents a clinical case of severe heterozygous familial hypercholesterolemia in a 36-year-old man, the results of his laboratory and instrumental examinations and the results of a 7-year drug treatment.

Keywords: familial hypercholesterolemia, coronary heart disease, coronary atherosclerosis, correction of hyperlipidemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее частой моногенной наследственной патологией среди человечества [1]. По оценкам различных авторов, распространенность СГХС среди различных народов существенно различается. Так, недавний метаанализ Toft-Nielsen с соавт. показал предполагаемую распространенность СГХС в зависимости от этнической принадлежности в диапазоне от 0,25 (1:400) до 0,52% (1:192), при этом самая высокая наблюдается среди чернокожих, а самая низкая – среди азиатов [2]. Столь неоднородные оценки в эпидемиологии заболевания обусловлены, по-видимому, как разнообразными генетическими особенностями различных народов, так и дорогостоящими генетическими анализами, позволяющими верифицировать мутации, ответственные за СГХС. Внедрение в клиническую

практику диагностических критериев для постановки диагноза СГХА – в первую очередь критериев Simon Broome и системы критериев голландских липидных клиник (так называемых голландских критериев) – существенно упростили диагностику данной патологии. Тем не менее неоптимальный скрининг и низкая настороженность врачей как первичного звена здравоохранения, так и специалистов узкого профиля приводят к несвоевременной диагностике СГХС и позднему началу ее лечения.

Чем выше и дольше (в соответствии с возрастом) сохраняются некорригированными высокие значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), тем тяжелее бремя атеросклероза, что закономерно находит свое клиническое отражение в мультифокальном характере поражения многих сосудистых бассейнов в большом проценте случаев.

Ниже представляется клинический пример несвоевременной диагностики СГХС с развитием раннего тяжелого атеросклероза коронарных артерий.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 36 лет, представитель кавказской расы, впервые попал в поле зрения нашего сосудистого центра в декабре 2016 г. с клиникой стенокардии малых нагрузок (III функциональный класс). Несмотря на прогрессивное снижение толерантности к физическим нагрузкам и клинику типичных ангинозных болей, пациент, вероятно в силу молодого возраста, не попадал на прием к кардиологу в рамках профосмотров и сам не ассоциировал собственные жалобы с патологией сердечно-сосудистой системы.

Пациенту была выполнена коронарная ангиография, которая выявила многоуровневое поражение всех венечных артерий без наличия какой-либо технической возможности для хирургической реваскуляризации миокарда (рис. 1).

Крайне тяжелый коронарный атеросклероз в 36-летнем возрасте тем не менее вполне объясним выраженной дислипидемией: уровень общего холестерина (ОХ) 12,16 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) 9,81 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) 1,04 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) 2,1 ммоль/л, липопротеина (а) 32 мг/дл. Из дополнительных корригируемых факторов риска у пациента отмечалось курение и ожирение с индексом массы тела 32 кг/м².



Рис. 1. Коронароангиография
Fig. 1. Coronary angiography

Кроме того, уже на момент первичного осмотра у пациента диагностировались классические признаки СГХС: липоидная дуга роговицы, сухожильные ксантомы (рис. 2). Также в анамнезе жизни пациент сообщил о неоднократных косметических операциях по удалению ксантелазм на веках обоих глаз и липом локтевой области (рис. 3). Отец пациента умер внезапно в возрасте до 45 лет, а у матери пациента дислипидемия с уровнем ОХ 10 ммоль/л. Согласно голландским критериям, у пациента на момент первичного контакта суммировалось 17 баллов (8 баллов за ХС-ЛПНП > 8,5 ммоль/л, 6 баллов за сухожильные ксантомы, 2 балла за раннее развитие ИБС и 1 балл за высокий уровень ХС-ЛПНП у матери), то есть «определенная СГХС».



Рис. 2. Ксантома ахиллового сухожилия
Fig. 2. Achilles tendon xanthoma

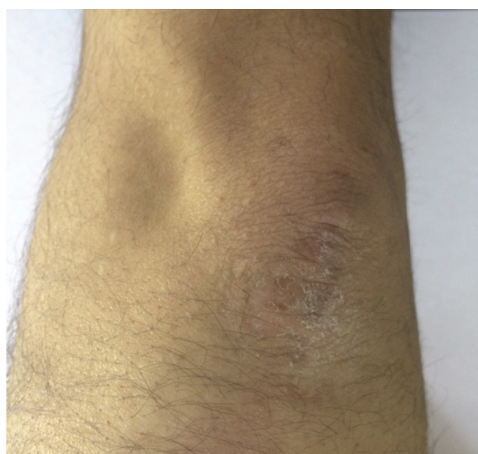


Рис. 3. Рубцы от хирургического лечения липом локтевых областей
Fig. 3. Scars from surgical treatment of lipomas of the elbow areas

Как уже было указано выше, пациенту было отказано в проведении как чрескожного коронарного вмешательства, так и операции коронарного шунтирования ввиду протяженного многоуровневого поражения левого и правого коронарного бассейнов с крайне истонченным дистальным руслом. При дальнейшем обследовании гемодинамически значимого поражения других сосудистых бассейнов – брахиоцефального или артерий нижних конечностей – выявлено не было, что, вероятнее всего, связано с молодым возрастом пациента. Пациенту была постепенно подобрана максимально возможная, с учетом уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений, гиполипидемическая, антиангинальная и антиагрегантная терапия – розувастатин 40 мг, эзетимиб 10 мг, алирокумаб 150 мг 2 раза в месяц, бисопролол 2,5 мг, клопидогрел 75 мг (у пациента диспепсия на прием ацетилсалициловой кислоты), скорректированы все модифицируемые факторы риска (имевшиеся на момент первичного поступления курение и ожирение), оптимизированы питание и физические нагрузки.

Нельзя отдельно не отметить роль коррекции модифицируемых факторов риска в комплексном лечении пациента. Первоначально пациенту назначались средние дозы бета-блокаторов (бисопролол 5 мг) в сочетании с ивабрадином (5 мг 2 раза в сутки) для достижения целевых значений ЧСС. Однако по мере снижения массы тела на 13 кг до ИМТ 27 кг/м² на фоне соблюдения диеты и регулярных велотренировок в постепенно нарастающих нагрузках (до появления симптомов стенокардии) удалось достигнуть комфортной для пациента ЧСС в диапазоне 60–70 в покое на монотерапии бисопрололом 2,5 мг. Представляется, что регулярные физические нагрузки способствовали оптимизации коллатерального кровообращения, что в итоге привело к снижению функционального класса стенокардии.

На фоне проводимой гиполипидемической терапии у пациента по состоянию на июль 2023 г. достигнуты следующие показатели липидного профиля: ОХ 2,88 ммоль/л, ХС-ЛПНП 1,54 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1 ммоль/л, ТГ 1,38 ммоль/л при нормальных значениях печеночных трансаминаз, глюкозы и креатинфосфокиназы.

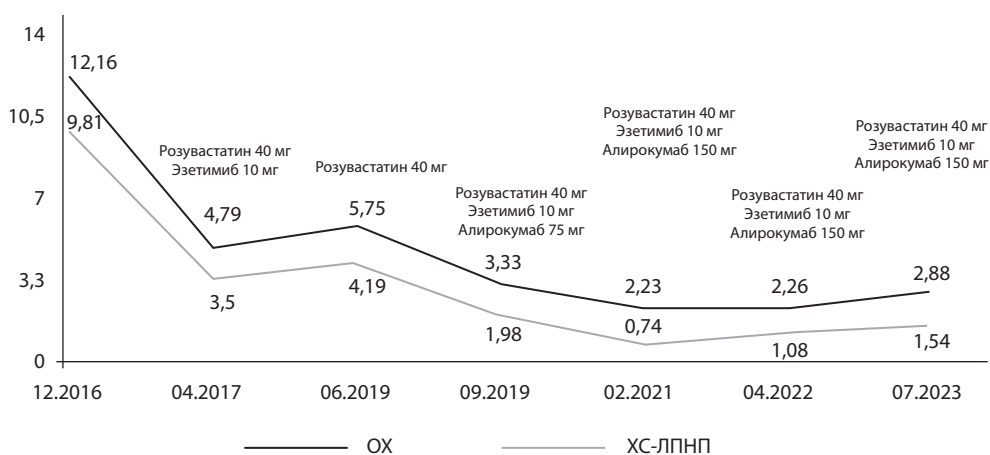


Рис. 4. Динамика липидов на фоне терапии
Fig. 4. Dynamics of lipids during therapy

Динамика гиполипидемической терапии и показателей липидограммы представлена на рис. 4. В настоящий момент пациент имеет стенокардию на уровне I функционального класса.

С учетом отягощенного семейного анамнеза со стороны как отца – смерть в молодом возрасте, так и матери – тяжелая дислипидемия, имелось подозрение на наличие у пациента гомозиготной СГХС (либо компаундной мутации). В связи с этим в 2022 г. пациенту был проведен генетический анализ. Результат – в исследуемом образце ДНК выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене LDLR (Chr19:11222190, rs755449669, NM__000527.5:c.A1061G;p.Asp354Gly) в гетерозиготном состоянии (исследование проводилось на приборе Illumina MiSeq методом секвенирования нового поколения с применением целевых панелей обогащения с последующей верификацией результата методом Сэнгера).

Таким образом, в данном случае описан опыт 7-летнего наблюдения и успешного лечения пациента с хроническим коронарным синдромом и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует 2 важных пробела в системе здравоохранения:

- 1) недостаточный охват первичного скрининга среди условно здорового населения. Пациент с явными лабораторными и внешними клиническими признаками выраженной дислипидемии долгое время находился вне поле зрения специалистов, занимающихся липидологией. В настоящее время лишь небольшое количество стран в мире системно занимается ранним выявлением лиц с СГХС. Таким примером могут служить, например, Нидерланды. Программа генетического скрининга на СГХС в Нидерландах, которая проводилась Министерством здравоохранения страны с 1994 по 2014 г., привела к двадцатилетнему выявлению не менее 1500 случаев СГХС в год [3, 4]. В Российской Федерации выявление СГХС носит скорее спорадический характер и чаще всего у пациентов с уже имеющимся сердечно-сосудистым заболеванием. В итоге профилактика таких пациентов является уже вторичной, а не первичной, что существенно ухудшает отдаленные результаты;
- 2) низкая настороженность среди населения проблемы СГХС. В отсутствие клинических признаков стенокардии (появление которой свидетельствует о наличии гемодинамически значимого поражения венечных артерий) молодые люди редко самостоятельно обследуются на уровень липидов даже при наличии отягощенного семейного анамнеза.

Лечение пациентов с СГХС должно включать в себя назначение максимальных доз всех доступных препаратов – статинов в высокоинтенсивных дозировках, эзетимиба, а также новых препаратов, влияющих на уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9), – алирокумаба, эволокумаба и инклисирана. Только применение столь агрессивного подхода способно приблизить к достижению целевых значений ХС-ЛПНП.

Как видно из рис. 4, даже назначение статинов в оптимальной максимальной дозе и эзетимиба способствовало снижению уровня ХС-ЛПНП более чем на 50%. Однако по-настоящему эффективным можно признать лишь тройную гиполипидемическую

терапию, включающую в себя ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 – алирокумаб.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, благодаря существенным успехам в фармакологии, СГХС перестала быть заболеванием с плохим прогнозом из-за преждевременно развивающихся сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к смерти или инвалидизации. Хотя генетический дефект, ассоциированный с СГХС, не поддается в настоящее время полному устранению, современная гиполипидемическая терапия позволяет существенно замедлить процессы прогрессирования атеросклероза. При своевременном выявлении (желательно до 18 лет) и начале лечения пациенты с гетерозиготной СГХС способны достичь такой же продолжительности жизни, что и лица без нее. Однако для реализации данной концепции необходимы значимые изменения в первичном выявлении пациентов с мутациями гена рецептора ЛПНП, гена аполипопротеина В-100 и гена пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iacocca MA, Chora JR, Carrié A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1631–1640.
2. Toft-Nielsen F, Emanuelsson F, Benn M. Familial Hypercholesterolemia Prevalence Among Ethnicities-Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Genet.* 2022 Feb 3;13:840797. doi: 10.3389/fgene.2022.840797. PMID: 35186049. PMCID: PMC8850281
3. Besseling J, Sjouke B, Kastelein JJ. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia – Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014). *Atherosclerosis.* 2015;241:597–606.
4. Umans-Eckenhausen M.A., Defesche J.C., Sijbrands E., Scheerder R.L., Kastelein J.J. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001;357:165–168.