

Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии

М. В. Ежов¹, И. В. Сергиенко¹, Т. А. Рожкова¹, В. В. Кухарчук¹, Г. А. Коновалов², А. Н. Мешков³, А. И. Ершова³, В. С. Гуревич⁴, В. О. Константинов⁵, А. А. Соколов⁶, М. Ю. Щербакова⁷, И. В. Леонтьева⁸, С. С. Бажан⁹, М. И. Воевода⁹, И. И. Шапошник¹⁰

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

² Клинико-диагностический центр «МЕДСИ», г. Москва

³ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», г. Москва

⁴ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

⁶ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

⁷ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва

⁸ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ России, г. Москва

⁹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск

¹⁰ ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск

Резюме

Практические рекомендации разработаны для врачей общей практики и кардиологов и представляют определение, критерии диагностики и современные подходы к лечению семейной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, профилактика, атеросклероз, лечение.

Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment

M. V. Ezhov¹, I. V. Sergienko¹, T. A. Rozhkova¹, V. V. Kuharchuk¹, G. A. Konovalov², A. N. Meshkov³, A. I. Ershova³, V. S. Gurevich⁴, V. O. Konstantinov⁵, A. A. Sokolov⁶, M. Yu. Shcherbakova⁷, I. V. Leontieva⁸, S. S. Bazhan⁹, M. I. Voevoda⁹, I. I. Shaposhnik¹⁰

¹ Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

² MEDSI Clinic, Moscow, Russia

³ National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ Saint-Petersburg State University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁵ North-West State Medical University n. a. I. I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁶ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

⁷ Federal Research Center of Food and Biotechnology, Moscow, Russia

⁸ Research Clinical Institute of Pediatrics n. a. Y. E. Veltischev, Moscow, Russia

⁹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

¹⁰ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Resume

These Practical Guidelines are developed for general practitioners and cardiologists to demonstrate definition, diagnostic criteria and current approaches to treatment of familial hypercholesterolaemia.

Keywords: *familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, prevention, atherosclerosis, treatment.*

Общие положения

□ Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Гетерозиготная форма СГХС встречается в общей популяции примерно в 1 случае на 200–500 человек. Распространенность гомозиготной формы СГХС значительно меньше (1 на 300 тыс. – 1 млн человек). Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще: в 5–10% случаев. Пациенты с СГХС, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого риска, а при их наличии – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

□ Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (генетический дефект, унаследованный от одного из родителей) обычно составляет **7,5–14 ммоль/л**.

□ При гомозиготной СГХС (генетический дефект, унаследованный от обоих родителей) – **14–26 ммоль/л**.

□ Тяжелая СГХС может приводить к развитию ИБС уже в детском возрасте.

□ При отсутствии терапии риск развития ИБС у пациентов с СГХС **в 20 раз выше**, чем в общей популяции.

□ СГХС необходимо своевременно диагностировать и лечить адекватно.

□ Первичная профилактика включает в себя проведение активного скрининга среди взрослых и детей для выявления лиц с гиперхолестеринемией.

□ Лечение должно включать в себя гиполипидемическую диету, коррекцию традиционных факторов риска, медикаментозную терапию, включающую статины и другие липидснижающие препараты, и, при необходимости, аферез атерогенных липопротеидов.

□ **Пациенты с СГХС должны наблюдаться у кардиологов (взрослых и детских).**

Рис. 1. Алгоритм выявления и ведения больных СГХС

1 этап

Поиск пациентов с подозрением на СГХС

- Выраженная гиперлипидемия
- Ранний анамнез заболеваний, обусловленных атеросклерозом (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин)
- Ксантоматы

Исключение вторичных причин гиперхолестеринемии

2 этап

Постановка диагноза «СГХС»

- Выявление пробанда – лица, которому первым в данной семье поставлен диагноз «СГХС»
- Каскадный скрининг родственников пробанда

Оценка дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска и наличия атеросклероза

3 этап

Определение тактики лечения и подбор терапии

4 этап

Динамическое наблюдение

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Диагностика и лечение СГХС

Алгоритм выявления СГХС представлен на рис. 1. Он состоит из четырех основных этапов – поиск пациентов с подозрением на СГХС, постановка диагноза «СГХС» и подбор терапии с последующим диспансерным динамическим наблюдением за пациентами.

Для каждого из этапов предусмотрено обследование, направленное на оценку липидных показателей, исключение вторичных причин гиперхолестеринемии, оценку традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, диагностику выраженности атеросклероза и оценку безопасности проводимой гиполипидемической терапии. В табл. 1 приведены необходимые диагностические тесты, определены регулярность и условия их выполнения.

Скрининг на СГХС

Наличие СГХС может быть заподозрено после исключения вторичных причин (табл. 1) гиперлипидемии в случаях без терапии, натошак, как минимум в двух последовательных анализах крови:

- уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л у взрослых ≥ 16 лет;
- уровень ОХС $\geq 6,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л у детей и подростков.

У всех пациентов с гиперхолестеринемией необходимо выяснять, имеется ли дислипидемия и/или ИБС у родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети). СГХС чаще встречается у лиц с семейным анамнезом гиперхолестеринемии или наличием ИБС у родственников в молодом возрасте (у мужчин до 55, у женщин до 60 лет).

Особое внимание при выявлении потенциальных случаев СГХС следует уделять молодым пациентам с гиперхолестеринемией, имеющим в анамнезе заболевания, обусловленные атеросклерозом, проходящим лечение в кардиологических и неврологических отделениях и в отделениях сердечно-сосудистой хирургии (целевой скрининг).

Измерять уровень холестерина у детей следует начиная с двухлетнего возраста, если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС. В таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше.

Диагностика СГХС

Фенотипические проявления СГХС

□ Ксантомы сухожилий. Для диагностики ксантом необходимы визуальная оценка и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, пальцев рук, трицепсов и коленных суставов (в сомнительных случаях может использоваться УЗИ или биопсия).

□ Липоидная дуга роговицы также свидетельствует о наличии нарушения липидного обмена,

но имеет диагностическое значение, только если выявляется до 45 лет.

□ Ксантелазмы часто встречаются у больных с СГХС, но не являются специфичным признаком; что касается узелковых, эруптивных ксантом кожи, то они более специфичны для выраженной гипертриглицеридемии и хиломикронемии.

□ Важно, что отсутствие вышеуказанных признаков не исключает СГХС.

□ Постановка диагноза «СГХС» возможна без генетического тестирования заинтересованных генов (LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1) по фенотипическим признакам и клиническим критериям (см. ниже).

Клинические критерии для диагностики СГХС

Наибольшее распространение получили голландские (Dutch Lipid Clinic Network) и британские (Simon Broom Registry) диагностические критерии СГХС.

Согласно модифицированным голландским критериям, производится балльная оценка семейного и персонального анамнеза, фенотипических проявлений СГХС, уровня ХС ЛНП. Полученные баллы суммируют, и в зависимости от их значения ставится определенный, вероятный или возможный диагноз «СГХС» (табл. 3).

Британские критерии. Диагноз «СГХС» ставится как определенный или вероятный в зависимости от уровня ОХС, наличия ксантом у пробанда и/или его родственников, результатов генетического анализа, перенесенного инфаркта миокарда у членов семьи (табл. 4).

Генетический скрининг

□ Генетический скрининг может не использоваться в рутинной клинической практике, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза «СГХС».

□ Выявление генной мутации существенно облегчает проведение каскадного скрининга, а также может быть полезным при планировании семьи.

□ Выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии.

□ Следует помнить, что отрицательный генетический тест не позволяет полностью исключить СГХС, так как примерно у 20% этих больных мутации выявить не удается.

Каскадный скрининг

Каскадный скрининг – поэтапная идентификация пациентов с семейной гиперхолестеринемией среди членов семьи пробанда, т.е. первого лица в семье, которому поставлен определенный или вероятный диагноз «СГХС». В каскадный скрининг поэтапно вовлекаются родственники сначала первой, затем второй, третьей степени родства. По мере

Таблица 1. Обследование пациентов при постановке диагноза «СГХС», подборе терапии и последующем динамическом наблюдении

Обследование	Этапы наблюдения		
	Постановка диагноза	Подбор/коррекция терапии	Динамическое наблюдение 1 раз в год
Прием врача первичный ¹	X	X	X
Прием врача повторный ²	X	X	
Оценка липидных показателей			
Общий холестерин	X	X	X
ХС ЛНП	X	X	X
ХС ЛВП	X	X	X
Триглицериды	X	X	X
Исключение вторичных причин гиперхолестеринемии			
ТТГ	X		
ЩФ	X		
ГГТ	X		
Креатинин с расчетом СКФ	X		
Оценка других биохимических факторов риска атеросклероза			
Глюкоза	X		X
Липопротеид (а)	X		X
Оценка биохимических показателей крови для исключения противопоказаний к гиполипидемической терапии и ее последующего контроля			
АЛТ, АСТ	X	X	X
КФК	X	X ⁷	X ⁷
Диагностика выраженности атеросклероза			
ЭКГ	X		X
ЭхоКГ	X		X ⁸
Стресс-тест (ЭКГ-тест или визуализирующий тест)	X ³		X ³
МСКТ коронарных артерий	X ³		
Коронарный кальций	X ³		
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	X		X ⁹
Определение ЛПИ	X ⁴		X ⁴
Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	X ⁵		X ⁵
Консультация сердечно-сосудистого хирурга	X ⁶		X ⁶

Примечание: АЛТ, АСТ – аланин- и аспартаттрансаминаза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, КФК – креатинфосфокиназа, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОХС – общий холестерин, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ТТГ – тиреотропный гормон, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХС – холестерин, ЧСС – частота сокращения сердца, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭхоКГ – эхокардиография.

- ¹ Консультация включает:
- опрос, сбор семейного анамнеза;
 - физикальный осмотр;
 - измерение АД;
 - расчет индекса массы тела;

- измерение окружности талии;
 - рекомендации по поводу курения, характера питания и физической активности.
- ² Интерпретация результатов обследования, назначение/коррекция гиполипидемической терапии.
- ³ Какой-то один метод исследования, исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предтестовой вероятности ИБС) и возможностей центра.
- ⁴ Только курящим пациентам и при наличии жалоб на перемежающуюся хромоту.
- ⁵ Только при лодыжечно-плечевом индексе <0,9.
- ⁶ При наличии показаний.
- ⁷ Только при появлении мышечных симптомов.
- ⁸ 1 раз в год при умеренном аортальном стенозе, 1 раз в 5 лет при норме или начальных изменениях, 1 раз в 6 месяцев при тяжелом аортальном стенозе.
- ⁹ 1 раз в год при стенозе более 50%, 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%.

Таблица 2. Возможные причины вторичной гиперлипидемии

Нарушение диеты	Насыщенные жиры Трансжиры Анорексия
Лекарственные препараты	Циклоспорин Диуретики Глюкокортикоиды Амиодарон Иммунодепрессанты Комбинированные оральные контрацептивы Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ
Заболевания	Холестаз Нефротический синдром Хроническая болезнь почек Сахарный диабет
Нарушения метаболизма	Гипотиреоз Ожирение Синдром Кушинга
Физиологические состояния	Беременность

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются. Каскадный скрининг – наиболее целесообразный способ диагностики ранее не диагностированной СГХС, так как он позволяет выявить пациентов с СГХС в том числе на доклиническом этапе. Это помогает проводить профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ССЗ и адекватную лекарственную терапию, снижающую уровень холестерина в крови и предотвращающую развитие сосудистых катастроф.

Возможны две стратегии каскадного скрининга родственников пробанда: генетическая и фенотипическая.

Генетический каскадный скрининг

Если у пробанда было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патологический вариант аллелей заинтересованных генов, то при обследовании родственников необходимо оценить у них его наличие. При подтверждении наличия патогенных мутаций родственнику ставится диагноз «СГХС», даже если уровень ХС ЛНП у него ниже диагностических значений, характерных для данного заболевания. По мере выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются.

Таблица 3. Модифицированные голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network)

Семейный анамнез	Баллы
а) 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 ЛНП >95-го перцентиля	1
б) Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с ХС ЛНП >95-го перцентиля	2
История заболевания	
а) У пациента ранняя (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС	2
б) У пациента раннее (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий	1
Физикальное обследование	
а) Ксантомы сухожилий	6
б) Липоидная дуга роговицы до 45 лет	4
Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛВП и триглицеридах)	
а) ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	8
б) ХС ЛНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
в) ХС ЛНП 5–6,4 ммоль/л	3
г) ХС ЛНП 4–4,9 ммоль/л	1
Диагноз «СГХС»	
определенный	>8 баллов
вероятный	6–8 баллов
возможный	3–5 баллов

Примечание: диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе (внутри группы баллы не суммируются), учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Фенотипический каскадный скрининг

При отрицательном результате генетического тестирования пробанда или при отсутствии возможности его проведения диагностику СГХС у ближайших родственников следует проводить на основании характерных для российской популяции уровней ХС ЛНП в плазме с учетом пола и возраста обследуемого. Для постановки диагноза родственникам больного СГХС возможно применение британских биохимических критериев СГХС, высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) которых в диагностике СГХС были продемонстрированы для российской популяции (рис. 2). Согласно этим критериям, например, у женщины в возрасте 25 лет с уровнем ХС ЛНП = 4,6 ммоль/л диагноз «СГХС» будет вероятным, если ХС ЛНП = 4,0 ммоль/л –

возможным, а при уровне ХС ЛНП 3,4 ммоль/л СГХС маловероятна.

Диагностические методы, используемые для выявления индексных пациентов, такие как критерии Dutch Lipid Clinical Network и Simon Broome, не следует применять при диагностике СГХС у ближайших родственников пробанда.

Лечение

Лица с СГХС (в случае детей их законные представители) должны быть обязательно проинформированы о том, что они находятся в группе высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. Традиционные шкалы (например, таблицу SCORE) для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков

Таблица 4. Британские диагностические критерии СГХС (Simon Broome Registry)

Определенный диагноз «СГХС» ставится, если:
 ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет **или**
 ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого.

Плюс одно из нижеперечисленного:
 наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника 1-й степени родства (родители, дети, братья, сестры) или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);
 позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена рецептора ЛНП, апоВ-100 или PCSK9.

Вероятный диагноз «СГХС» ставится, если:
 ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет **или**
 ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого.

Плюс одно из нижеперечисленного:
 отягощенный семейный анамнез до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства;
 ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

Примечания: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ОХС – общий холестерин, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9.

Рис. 2. Биохимические критерии СГХС для родственников (NICE – National institute for clinical excellence, 2008)

возраст	Женщины						Мужчины					
	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	> 55	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	> 55
ХС ЛНП (ммоль/л)	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	

Вероятный диагноз «СГХС»
 Возможный диагноз «СГХС»
 СГХС отсутствует

Примечание: ЛНП – липопротеиды низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин.

нельзя применять у лиц с СГХС. При выявлении СГХС необходимо быстрее начать комплексное лечение. Длительная лекарственная терапия позволяет отодвинуть время манифестации ИБС и ее осложнений у лиц с СГХС. СГХС требует пожизненного лечения и регулярного врачебного контроля.

Немедикаментозное лечение

Коррекция факторов риска и модификация образа жизни.

Коррекция традиционных для общей популяции факторов риска является неукоснительным условием эффективного лечения СГХС. В первую очередь это отказ от курения (особенно у людей молодого возраста), контроль (при необходимости медикаментозный) артериального давления, снижение индекса массы тела до значений не более 25 кг/м², дозированная физическая нагрузка под контролем ЧСС и АД для борьбы с гиподинамией. У лиц с СГХС следует ограничивать употребление насыщенных жиров и трансжиров. Количество холестерина из пищи не должно превышать 200 мг/день.

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

Целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л при наличии ИБС, или сахарного диабета, или значимого атеросклеротического поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 50% и более) и <2,6 ммоль/л при их отсутствии.

Для взрослых пациентов с СГХС стартовое лечение заключается в приеме максимальных терапевтических доз статинов: розувастатина 40 мг или аторвастатина 80 мг.

У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах с целью достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП должен дополнительно назначаться эзетимиб 10 мг и/или эволокумаб 140 мг подкожно каждые 2 недели или 420 мг один раз в месяц.

Медикаментозное лечение детей с СГХС

Целью терапии у детей в возрасте 8–10 лет является достижение уровня ХС ЛНП <4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛНП не различаются.

После коррекции диеты и уровня физической активности при сохранении ХС ЛНП выше рекомендованных целевых значений по данным не менее чем двух измерений назначаются статины в низких дозах. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения статинами детей. Детям и подросткам в возрасте 10–17 лет возможно назначение эзетимиба в моно-

и комбинированной терапии. При гетерозиготной СГХС необходимо стремиться к началу лечения с 8 лет. При гомозиготной СГХС лечение должно быть назначено в более раннем возрасте. Гиполипидемическая терапия СГХС в пубертатном возрасте должна проводиться совместно с педиатром.

Гомозиготная СГХС – группа очень высокого риска

В настоящее время золотым стандартом лечения пациентов с гомозиготной СГХС является программный (регулярный) аферез ЛНП – экстракорпоральное удаление ХС ЛНП из плазмы крови.

Назначение терапии статинами и начало афереза ХС ЛНП в раннем возрасте, а также регулярный контроль за пациентами с гомозиготной СГХС имеют жизненно важное значение.

У лиц с гомозиготной СГХС старше 12 лет к терапии может быть дополнительно назначен эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц. Пациенты, получающие аферез, могут начать лечение эволокумабом в дозе 140 мг каждые две недели в соответствии с графиком афереза. Лицам старше 18 лет к терапии может быть добавлен эзетимиб 10 мг.

Терапевтический аферез (ЛНП-аферез)

- Медицинские работники должны направлять кандидатов на проведение ЛНП-афереза в медицинские учреждения, его осуществляющие.

- При наличии заключения федеральной медицинской организации о необходимости ЛНП-афереза и отсутствии в субъекте РФ медицинских организаций, его осуществляющих, необходимо обращаться в органы власти субъекта РФ с предложением организовать в одной из медицинских организаций субъекта проведение ЛНП-афереза по жизненным показаниям.

- ЛНП-аферез проводится больным СГХС, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП при помощи максимально возможной гиполипидемической терапии.

- Аферез проводится еженедельно или 1 раз в две недели. В ходе него из плазмы крови пациента, перфузируемой через специальный аппарат, удаляется 80–100% ЛНП. При этом концентрация ЛНП в плазме крови пациента, в зависимости от объема обработанной плазмы, снижается на 70–80%. В настоящее время существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмодифльтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

- ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 месяцев максимально возможной

комбинированной гиполипидемической терапии не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, назначается ЛНП-аферез в соответствии со следующими показаниями: гомозиготная СГХС и ХС ЛНП $>7,8$ ммоль/л, ИЛИ гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП $>7,8$ ммоль/л + 0–1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, ИЛИ гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП $>5,2$ ммоль/л + 2 фактора риска или уровень липопротеида (а) >50 мг/дл;

- гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП $>4,1$ ммоль/л, принадлежащие к группе очень высокого риска (установленная ИБС, другие ССЗ или сахарный диабет);

- гетерозиготная СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске осложнений.

- Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

- Женщины с СГХС должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене приема гиполипидемических средств не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания.

- В случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

- Рекомендуется консультация лечащего врача по дальнейшему приему других гиполипидемических препаратов, не относящихся к статинам.

- В связи с результатами нескольких пилотных клинических исследований о негативном влиянии статинов на фертильную функцию у мужчин можно рекомендовать пациенту с СГХС воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

Список сокращений

SCORE	The European cardiovascular disease risk assessment model
АД	Артериальное давление
АЛТ, АСТ	Аланин- и аспартаттрансаминаза
ГГТ	Гамма-глутамилтрансфераза
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	Индекс массы тела
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛНП	Липопротеиды низкой плотности
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
СГХС	Семейная гиперхолестеринемия
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	Сердечно-сосудистое заболевание
ТТГ	Тиреотропный гормон
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХС, ОХС	Холестерин, общий холестерин
ЧСС	Частота сокращения сердца
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭхоКГ	Эхокардиография