

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ (российские рекомендации)**

**ЕЖОВ МАРАТ ВЛАДИСЛАВОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, президент Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, e-mail: marat\_ezhov@mail.ru

**СЕРГИЕНКО ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, директор Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

**РОЖКОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, директор Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

**КУХАРЧУК ВАЛЕРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, главный редактор журнала «Атеросклероз и дислипидемии», Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, e-mail: v\_kukharch@mail.ru

**КОНОВАЛОВ ГЕННАДИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, научный руководитель группы компаний «МЕДСИ», руководитель Центра диагностики и инновационных медицинских технологий КДЦ «МЕДСИ» на Белорусской, академик Международной академии наук, Россия, 123056, Москва, Грузинский пер., 3а, e-mail: konovalov@medsigroup.ru

**МЕШКОВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ**, канд. мед. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3, e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

**ЕРШОВА АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической и молекулярной генетики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3, e-mail: alersh@mail.ru

**ГУРЕВИЧ ВИКТОР САВЕЛЬЕВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» МЗ РФ, вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 99034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9, e-mail: vktrgurevich@gmail.com

**КОНСТАНТИНОВ ВЛАДИМИР ОЛЕГОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, e-mail: atherosclerosis@mail.ru

**СОКОЛОВ АЛЕКСЕЙ АЛЬБЕРТОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, исполнительный директор НП «Национальный совет экспертов по редким болезням», Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж, e-mail: dr.sokolov@list.ru

**ЩЕРБАКОВА МАРИНА ЮРЬЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: shcherbakova\_m@rsmu.ru

**ЛЕОНТЬЕВА ИРИНА ВИКТОРОВНА**, докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения врожденных и приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2, e-mail: lirina2006@mail.ru

**БАЖАН СТЕПАН СЕРГЕЕВИЧ**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-инновационного отдела ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, e-mail: stepan\_bazhan@yahoo.com

**ВОЕВОДА МИХАИЛ ИВАНОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, e-mail: mvovoda@ya.ru

**ШАПОШНИК ИГОРЬ ИОСИФОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

**Реферат.** Семейная гиперхолестеринемия является моногенным аутосомно-доминантным заболеванием, сопровождающимся значительным повышением уровня холестерина в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Пациенты с семейной гиперхолестеринемией, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого риска, а при их наличии — к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. **Цель** — разработка практических рекомендаций для врачей, определение критериев диагностики и современных подходов к лечению семейной гиперхолестеринемии. **Материал и**

**методы.** В рекомендациях рассмотрены этапы оказания медицинской помощи данной группе пациентов в зависимости от возраста и пола. **Результаты и их обсуждение.** Для каждого этапа приведены возможные виды медицинской помощи. Представлен алгоритм выявления, ведения и лечения больных с семейной гиперхолестеринемией. **Заключение.** Представленные основные положения методических рекомендаций по организации медицинской помощи больным с семейной гиперхолестеринемией в субъектах Российской Федерации предназначены для врачей общей практики, врачей-педиатров, кардиологов, а также врачей других специальностей.

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

**Для ссылки:** Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации) / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.А. Рожкова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.72—79. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA (russian guidelines)

**EZHOV MARAT V.,** D. Med. Sci., professor, leading research worker of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, president of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 121552, Moscow, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskiy str., 15a, e-mail: marat\_ezhov@mail.ru

**SERGIENKO IGOR V.,** D. Med. Sci., professor, leading research worker of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, director of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 121552, Moscow, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskiy str., 15a

**ROZHKOVA TATIANA A.,** C. Med. Sci., researcher worker of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, director of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 121552, Moscow, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskiy str., 15a, e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

**KUKHARCHUK VALERY V.,** D. Med. Sci., professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of atherosclerosis issues of Russian Cardiology Research and Production Complex, editor-in-chief of the journal «Atherosclerosis and Dislipidemia», Russia, 121552, Moscow, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskiy str., 15a, e-mail: v\_kukharch@mail.ru

**KONOVALOV GENNADY A.,** D. Med. Sci., professor, research head of the Center for Diagnostics and Innovative Medical Technologies of Clinical and diagnostic center «MEDSI» on Belorusskaya, academician of the International Academy of Sciences, Russia, 123056, Moscow, Gruzinsky lane, 3a, e-mail: konovalov@medsigroup.ru

**MESHKOV ALEXEY N.,** C. Med. Sci., Head of the Laboratory of molecular genetics of State Research Center for Preventive Medicine, Russia, 101990, Moscow, Petroverigskiy lane, 10, bld. 3, e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

**ERSHOVA ALEXANDRA I.,** C. Med. Sci., senior research worker of the Department of clinical and molecular genetics of State Research Center for Preventive Medicine, Russia, 101990, Moscow, Petroverigskiy lane, 10, bld. 3, e-mail: alersh@mail.ru

**GUREVICH VIKTOR S.,** D. Med. Sci., professor, Head of the Department of atherosclerosis of Scientific Clinical and Educational Center «Cardiology» of the Medical Faculty of the St. Petersburg State University, vice president of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 99034, St. Petersburg, Universitetskaya banking, 7-9, e-mail: vktrgurevich@gmail.com

**KONSTANTINOV VLADIMIR O.,** D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, e-mail: atherosclerosis@mail.ru

**SOKOLOV ALEXEY A.,** D. Med. Sci., professor of the Department of nephrology and efferent therapy of S.M. Kirov Military Medical Academy, executive director of National Council of Experts on Rare Diseases, Russia, 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6, lit. J, e-mail: dr.sokolov@list.ru

**SHCHERBAKOVA MARINA YU.,** D. Med. Sci., professor of the Department of pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1, e-mail: shcherbakova\_m@rsmu.ru

**LEONTIEVA IRINA V.,** D. Med. Sci., professor, chief research officer of the Department of congenital and acquired diseases of the cardiovascular system of Academician Yu.E. Veltishev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2, e-mail: lirina2006@mail.ru

**BAZHAN STEPAN S.,** C. Med. Sci., senior researcher of the Department scientific and innovation, research of Institute of Therapy and Preventive Medicine, Russia, 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1, e-mail: stepan\_bazhan@yahoo.com

**VOEVODA MIKHAIL I.,** D. Med. Sci., professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, vice president of the National Society for the research on atherosclerosis, Russia, 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1, e-mail: mvovoda@ya.ru

**SHAPOSHNIK IGOR I.,** D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine of South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

**Abstract.** Family hypercholesterolemia is a monogenic autosomal dominant disease accompanied by significant increase of blood cholesterol, and as a result, premature development and progressive course of atherosclerosis, usually at young age. Even in case of the absence of diseases caused by atherosclerosis the patients with family hypercholesterolemia belong to the high-risk group and to a group of a very high risk of cardiovascular complications development if relevant. **Aim.** These practical recommendations are developed for physicians and represent the definition, diagnostic criteria and modern approaches to the treatment of family hypercholesterolemia. **Material and methods.** The recommendations contain the stages of providing medical care to this group of patients, depending on the age and sex. **Results and discussion.** Possible types of medical care were indicated for each stage. An algorithm of identification, management and treatment of patients with family hypercholesterolemia were presented. **Conclusion.** The main principles of methodological recommendations presented for the organization of medical care for patients with family hypercholesterolemia in the subjects of the Russian Federation are intended for general practitioners, pediatricians and cardiologists, as well as for physicians of other specialties.

**Key words:** family hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, prevention, atherosclerosis, treatment.  
**For reference:** Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, Kuharchuk VV, Konovalov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leontieva IV, Voevoda MI, Shaposhnik II. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 72—79. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.

**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—14,0 ммоль/л**. При гомозиготной СГХС (генетический дефект, унаследованный от обоих родителей) — **14—26 ммоль/л**.

Тяжелая СГХС может приводить к развитию ишемической болезни сердца (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 адекватно лечить.

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

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

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

**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, подбор терапии, последующее диспансерное динамическое наблюдение за пациентами.

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

#### Консультация включает:

1. Опрос; сбор семейного анамнеза; физикальный осмотр; измерение артериального давления (АД); расчет индекса массы тела, измерение окружности талии; рекомендации по поводу курения, характера питания и физической активности.

2. Интерпретацию результатов обследования, назначение/коррекцию гипоплипидемической терапии.

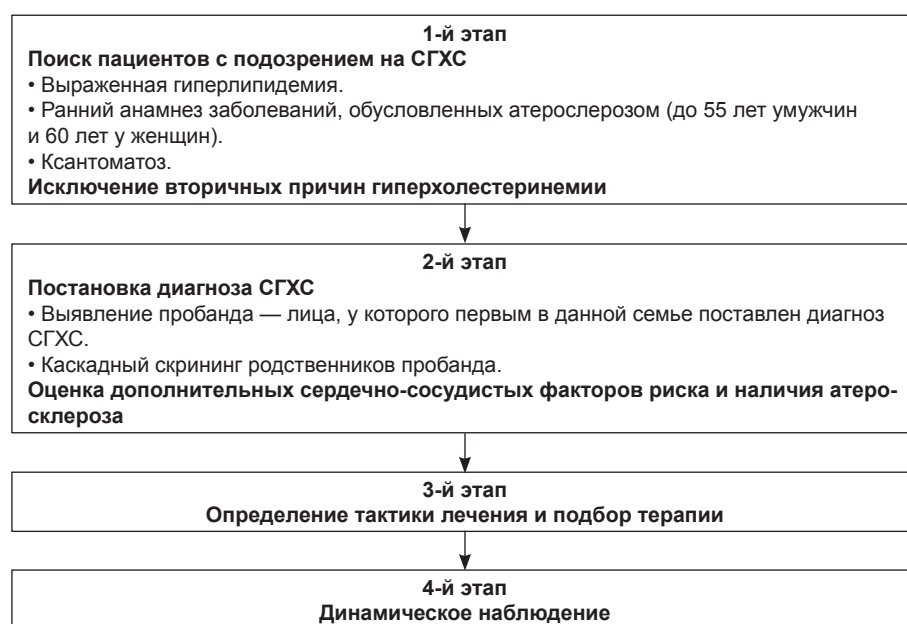


Рис. 1. Алгоритм выявления и ведения больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС)

3. Применение какого-либо одного метода исследования, исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предстестовой вероятности ИБС) и возможностей центра.

4. При наличии жалоб на перемежающуюся хромоту только для курящих пациентов.

5. При лодыжечно-плечевом индексе <0,9.

6. При наличии показаний.

7. 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 мес при тяжелом аортальном стенозе.

9. 1 раз в год при стенозе более 50%, 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%.

**Скрининг на СГХС.** Наличие СГХС может быть заподозрено *после исключения вторичных причин*

(табл. 2) 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 и подростков 16 лет и старше.

- 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 выяснить, 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 лет, у женщин до 60 лет).

Особое внимание при выявлении потенциальных случаев СГХС следует уделять молодым пациентам

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

*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.

с гиперхолестеринемией, имеющим в анамнезе заболевание, обусловленные атеросклерозом, проходящим лечение в кардиологических и неврологических отделениях и отделениях сердечно-сосудистой хирургии (целевой скрининг).

Измерять уровень холестерина у детей следует 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.

Т а б л и ц а 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	Холестаза. Нефротический синдром. Хроническая болезнь почек. Сахарный диабет
Нарушения метаболизма	Гипотиреоз. Ожирение. Синдром Кушинга
Физиологические состояния	Беременность

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

### Диагностика СГХС

*Фенотипические проявления СГХС:*

- Ксантомы сухожилий. Для диагностики ксантом необходима 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 суммируются и в зависимости от их значения ставится определенный, вероятный или возможный диагноз СГХС (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

### Модифицированные голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network)

Диагностические критерии	Баллы
<i>Семейный анамнез</i>	
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
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
<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 брахиоцефальных/периферических артерий	1
<i>Физикальное обследование</i>	
Ксантомы сухожилий	6
Липоидная дуга роговицы до 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 5,0—6,4 ммоль/л	3
ХС ЛНП 4,0—4,9 ммоль/л	1
<i>Диагноз СГХС</i>	
Определенный	Более 8
Вероятный	6—8
Возможный	3—5

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.

*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.

**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.

### 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, apoB-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.

*Примечание:* ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ОХС — общий холестерин; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС — холестерин; PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9.

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

**Каскадный скрининг** — поэтапная идентификация пациентов с семейной гиперхолестеринемией среди членов семьи пробанда, т.е. первого лица в семье, у которого выставлен «определенный» или «вероятный» диагноз СГХС. В каскадный скрининг поэтапно вовлекаются родственники сначала 1-й, затем 2-й и 3-й степени родства. По мере 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 выставляется 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.

**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 с СГХС возможно применение британских биохимических критериев СГХС, высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) которых в

диагностике СГХС была продемонстрирована 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 — маловероятным.

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, таблица SCORE, the European cardiovascular disease risk assessment model) для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков 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 СГХС

*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/м<sup>2</sup>, 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 менее 1,8 ммоль/л при наличии ИБС или сахарного диабета, или значимого атеросклеротического

ХС ЛНП (ммоль/л)	Женщины						Мужчины					
	Возраст											
	0 - 14	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	> 55	0 - 14	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	> 55
5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	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	4.9
4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6
4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
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
4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	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	3.9
3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2

- Вероятный диагноз СГХС
- Возможный диагноз СГХС
- СГХС отсутствует

Рис. 2. Биохимические критерии СГХС для родственников (NICE — National institute for clinical excellence, 2008): ХС — холестерин; ЛПН — липопротеиды низкой плотности; СГХС — семейная гиперхолестеринемия

поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 50% и более) менее 2,6 ммоль/л.

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 нед 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 менее 4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет — менее 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 возрас-

те 10—17 лет возможно назначение эзетимиба в виде 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 10 лет при гетеро- и гомозиготной формах СГХС к терапии может быть добавлен эзетимиб 10 мг в сут.

### **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 с СГХС, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП при помощи максимально возможной гиполипидемической терапии.

Аферез производится 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 плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарининдуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 мес максимально возможной комбинированной гиполипидемической терапии не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, назначается ЛНП-аферез в соответствии со следующими показаниями:

- гомозиготная СГХС и ХС ЛНП более 7,8 ммоль/л или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП более 7,8 ммоль/л плюс 1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП более 5,2 ммоль/л плюс 2 фактора риска, или уровень липопротеида (а) более 50 мг/дл;

- гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП более 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 нед 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.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.