

## ОТВЕТЫ

1. А
2. А
3. В
4. Б
5. А
6. А
7. Б
8. Б
9. А
10. В
11. А
12. Б
13. Б
14. Б
15. В

## ОТВЕТЫ

1. А
2. А
3. В
4. Б
5. А
6. А
7. Б
8. Б
9. А
10. В
11. А
12. Б
13. Б
14. Б
15. В

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Национальное общество атеросклероза

---

М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Т. Е. Колмакова, Н. А. Тмоян,  
У. В. Чубыкина, С. А. Близнюк, И. А. Алексеева

## СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Учебно-методическое пособие для слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям «Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия»

2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Национальное общество атеросклероза

---

М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Т. Е. Колмакова, Н. А. Тмоян,  
У. В. Чубыкина, С. А. Близнюк, И. А. Алексеева

## СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Учебно-методическое пособие для слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям «Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия»

2021

ISBN 978-5-93856-265-3  
 УДК 616.153.922-008.61  
 ББК 252.654  
 Е 41

Семейная гиперхолестеринемия / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.Е. Колмакова, Н.А. Тмоян, У.В. Чубыкина, С.А. Близнюк, И.А. Алексеева – Москва: ООО «Патисс», 2021 – с. 84

(Учебное пособие для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов, слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям «Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия»).

Утверждено на заседании кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения Института подготовки и развития кадров высшей квалификации ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ 15 сентября 2020 года, протокол №5, на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ от 14 октября 2020 г., протокол №9.

- б) таргетного скрининга
- в) каскадного скрининга

11. Наиболее часто при СГХС встречаются мутации в гене:

- а) *LDLR*
- б) *APOB*
- в) *PCSK9*

12. Механизм действия статинов заключается в

- а) ингибировании всасывания ХС в кишечнике
- б) активации образования ГМГ-КоА-редуктазы
- в) ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа

13. При уровне ХС ЛНП более 9 ммоль/л диагноз СГХС:

- а) вероятный
- б) определенный
- в) возможный

14. Для определения уровня ХС ЛНП при концентрации ТГ > 4,5 ммоль/л:

- а) используют формулу Фридвальда
- б) используют прямой метод
- в) уровень ТГ не связан с концентрацией ХС ЛНП

15. Терапия статинами в режиме высокой интенсивности в комбинации с эзетимибом приводит к снижению ХС ЛНП:

- а) на 30%
- б) на 45%
- в) на 65%

ISBN 978-5-93856-265-3  
 УДК 616.153.922-008.61  
 ББК 252.654  
 Е 41

Семейная гиперхолестеринемия / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.Е. Колмакова, Н.А. Тмоян, У.В. Чубыкина, С.А. Близнюк, И.А. Алексеева – Москва: ООО «Патисс», 2021 – с. 84

(Учебное пособие для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов, слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям «Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия»).

Утверждено на заседании кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения Института подготовки и развития кадров высшей квалификации ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ 15 сентября 2020 года, протокол №5, на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ от 14 октября 2020 г., протокол №9.

- б) таргетного скрининга
- в) каскадного скрининга

11. Наиболее часто при СГХС встречаются мутации в гене:

- а) *LDLR*
- б) *APOB*
- в) *PCSK9*

12. Механизм действия статинов заключается в

- а) ингибировании всасывания ХС в кишечнике
- б) активации образования ГМГ-КоА-редуктазы
- в) ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа

13. При уровне ХС ЛНП более 9 ммоль/л диагноз СГХС:

- а) вероятный
- б) определенный
- в) возможный

14. Для определения уровня ХС ЛНП при концентрации ТГ > 4,5 ммоль/л:

- а) используют формулу Фридвальда
- б) используют прямой метод
- в) уровень ТГ не связан с концентрацией ХС ЛНП

15. Терапия статинами в режиме высокой интенсивности в комбинации с эзетимибом приводит к снижению ХС ЛНП:

- а) на 30%
- б) на 45%
- в) на 65%

5. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов СГХС:
  - а) все лица с СГХС без СС3 атеросклеротического генеза необходимо относить к категории лиц высокого СС риска, при наличии СС3 – к категории очень высокого СС риска
  - б) все лица с СГХС не зависимо от наличия СС3 атеросклеротического генеза необходимо относить к категории лиц очень высокого СС риска
  - в) все лица с СГХС без СС3 атеросклеротического генеза необходимо относить к категории очень высокого риска
6. Целевой уровень ХС ЛНП у детей с СГХС старше 10 лет без СС3:
  - а) < 3,5 ммоль/л
  - б) < 5,0 ммоль/л
  - в) < 1,4 ммоль/л
7. Для диагностики геСГХС у детей применимы:
  - а) критерии DLCN
  - б) критерии, предложенные Европейским Обществом Кардиологов
  - в) не используют критерии диагностики СГХС
8. Назначение статинов детям с геСГХС разрешено:
  - а) с 5 лет
  - б) с 8 лет
  - в) с 18 лет
9. Специфическим знаком СГХС являются:
  - а) ксантомы и липоидная дуга роговицы
  - б) выступание печени на 2 см из под края реберной дуги
  - в) появление сыпи в области предплечий
10. Всем родственникам индексных пациентов с СГХС показано проведение:
  - а) универсального скрининга

5. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов СГХС:
  - а) все лица с СГХС без СС3 атеросклеротического генеза необходимо относить к категории лиц высокого СС риска, при наличии СС3 – к категории очень высокого СС риска
  - б) все лица с СГХС не зависимо от наличия СС3 атеросклеротического генеза необходимо относить к категории лиц очень высокого СС риска
  - в) все лица с СГХС без СС3 атеросклеротического генеза необходимо относить к категории очень высокого риска
6. Целевой уровень ХС ЛНП у детей с СГХС старше 10 лет без СС3:
  - а) < 3,5 ммоль/л
  - б) < 5,0 ммоль/л
  - в) < 1,4 ммоль/л
7. Для диагностики геСГХС у детей применимы:
  - а) критерии DLCN
  - б) критерии, предложенные Европейским Обществом Кардиологов
  - в) не используют критерии диагностики СГХС
8. Назначение статинов детям с геСГХС разрешено:
  - а) с 5 лет
  - б) с 8 лет
  - в) с 18 лет
9. Специфическим знаком СГХС являются:
  - а) ксантомы и липоидная дуга роговицы
  - б) выступание печени на 2 см из под края реберной дуги
  - в) появление сыпи в области предплечий
10. Всем родственникам индексных пациентов с СГХС показано проведение:
  - а) универсального скрининга

**АВТОРЫ:**

**Марат Владиславович Ежов.** Д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, гл.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, президент Национального общества по изучению атеросклероза.

**Игорь Владимирович Сергиенко.** Д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, гл.н.с., руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, директор Национального общества по изучению атеросклероза.

**Татьяна Евгеньевна Колмакова.** К.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**Нарек Арамаисович Тмоян.** К.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**Ульяна Валериевна Чубыкина.** К.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**Светлана Александровна Близняк.** К.м.н., врач-кардиолог городской клинической больницы им. С.П. Боткина.

**Ирина Александровна Алексеева.** К.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**Гуревич Виктор Савельевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом атеросклероза научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы им. Л.Г. Соколова ФМБА РФ, вице-президент НОА (Санкт-Петербург).

**Затейщиков Дмитрий Александрович** доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением городской клинической больницы № 51, президент Национальной Лиги кардиологической генетики (Москва).

**АННОТАЦИЯ**

Учебно-методическое пособие содержит современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике семейной гиперхолестеринемии. Подробно рассмотрена современная тактика лечения данного заболевания у взрослых и детей.

**АВТОРЫ:**

**Марат Владиславович Ежов.** Д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, гл.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, президент Национального общества по изучению атеросклероза.

**Игорь Владимирович Сергиенко.** Д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, гл.н.с., руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, директор Национального общества по изучению атеросклероза.

**Татьяна Евгеньевна Колмакова.** К.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**Нарек Арамаисович Тмоян.** К.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**Ульяна Валериевна Чубыкина.** К.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**Светлана Александровна Близняк.** К.м.н., врач-кардиолог городской клинической больницы им. С.П. Боткина.

**Ирина Александровна Алексеева.** К.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**Гуревич Виктор Савельевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом атеросклероза научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы им. Л.Г. Соколова ФМБА РФ, вице-президент НОА (Санкт-Петербург).

**Затейщиков Дмитрий Александрович** доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением городской клинической больницы № 51, президент Национальной Лиги кардиологической генетики (Москва).

**АННОТАЦИЯ**

Учебно-методическое пособие содержит современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике семейной гиперхолестеринемии. Подробно рассмотрена современная тактика лечения данного заболевания у взрослых и детей.

## Оглавление

Сокращения.....	6
Термины и определения.....	7
1. Определение. История изучения.....	8
2. Этиология и патогенез.....	9
3. Эпидемиология.....	14
4. Клиническая картина.....	15
5. Выявление пациентов с СГХС.....	17
5.1. Установление диагноза геСГХС.....	20
5.2. Установление диагноза гоСГХС.....	23
5.3. Жалобы и анамнез.....	24
5.4. Физикальное обследование.....	25
5.5. Лабораторная диагностика.....	25
5.6. Инструментальная диагностика.....	26
5.7. Каскадный скрининг.....	27
5.8. Универсальный скрининг.....	30
5.9. Оппортунистический скрининг.....	30
5.10. Таргетный скрининг.....	31
6. Оценка сердечно-сосудистого риска.....	32

## Оглавление

Сокращения.....	6
Термины и определения.....	7
1. Определение. История изучения.....	8
2. Этиология и патогенез.....	9
3. Эпидемиология.....	14
4. Клиническая картина.....	15
5. Выявление пациентов с СГХС.....	17
5.1. Установление диагноза геСГХС.....	20
5.2. Установление диагноза гоСГХС.....	23
5.3. Жалобы и анамнез.....	24
5.4. Физикальное обследование.....	25
5.5. Лабораторная диагностика.....	25
5.6. Инструментальная диагностика.....	26
5.7. Каскадный скрининг.....	27
5.8. Универсальный скрининг.....	30
5.9. Оппортунистический скрининг.....	30
5.10. Таргетный скрининг.....	31
6. Оценка сердечно-сосудистого риска.....	32

## Тестовые задания для усвоения материала

- Семейная гиперхолестеринемия – это:
  - моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови
  - вторичная дислипидемия сопровождающаяся повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови
  - это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, которое ведет к выраженному нарушению метаболизма холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)
- Для гетерозиготной СГХС характерно:
  - дефектный ген ЛНП-рецептора передается от одного из родителей
  - дефектный ген ЛНП-рецептора передается от обоих родителей
  - распространенность в мире 1 на 300 тыс. – 1 млн. человек
- Для гомозиготной СГХС характерно:
  - 50% мужчин умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС
  - распространенность в мире составляет 1 на 250 человек
  - уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов обычно составляет 14–26 ммоль/л
- Каскадный скрининг это:
  - массовое обследование населения с целью выявления новых случаев СГХС
  - поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи первого лица в семье с установленным диагнозом геСГХС
  - дополнительное обследование пациентов с целью выявления СГХС, пришедших к врачу по поводу другого заболевания

## Тестовые задания для усвоения материала

- Семейная гиперхолестеринемия – это:
  - моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови
  - вторичная дислипидемия сопровождающаяся повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови
  - это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, которое ведет к выраженному нарушению метаболизма холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)
- Для гетерозиготной СГХС характерно:
  - дефектный ген ЛНП-рецептора передается от одного из родителей
  - дефектный ген ЛНП-рецептора передается от обоих родителей
  - распространенность в мире 1 на 300 тыс. – 1 млн. человек
- Для гомозиготной СГХС характерно:
  - 50% мужчин умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС
  - распространенность в мире составляет 1 на 250 человек
  - уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов обычно составляет 14–26 ммоль/л
- Каскадный скрининг это:
  - массовое обследование населения с целью выявления новых случаев СГХС
  - поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи первого лица в семье с установленным диагнозом геСГХС
  - дополнительное обследование пациентов с целью выявления СГХС, пришедших к врачу по поводу другого заболевания



раньше начать снижение ХС ЛНП. Прекращение курения и коррекция других факторов риска, о которых говорилось выше, имеет решающее значение для дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### ТАКИМ ОБРАЗОМ:

- Семейная гиперхолестеринемия является наследственным заболеванием, вызванным чаще всего нарушением работы гена ЛНП-рецептора.
- Нарушение работы гена ЛНП-рецептора может привести к увеличению содержания ХС ЛНП в крови, избыток которого вызывает развитие атеросклероза и таких грозных сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт.
- Для людей с семейной гиперхолестеринемией характерно развитие сердечно-сосудистых заболеваний уже в молодом возрасте.
- Важно выявлять семейную гиперхолестеринемия как можно раньше. Если у Вас диагностировано это заболевание, необходимо обязательно обследовать членов Вашей семьи, включая детей.
- Своевременно (желательно с детского возраста) начатые мероприятия по ведению здорового образа жизни, соблюдение сбалансированной диеты и прием холестеринснижающих препаратов могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с семейной гиперхолестеринемией.

раньше начать снижение ХС ЛНП. Прекращение курения и коррекция других факторов риска, о которых говорилось выше, имеет решающее значение для дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### ТАКИМ ОБРАЗОМ:

- Семейная гиперхолестеринемия является наследственным заболеванием, вызванным чаще всего нарушением работы гена ЛНП-рецептора.
- Нарушение работы гена ЛНП-рецептора может привести к увеличению содержания ХС ЛНП в крови, избыток которого вызывает развитие атеросклероза и таких грозных сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт.
- Для людей с семейной гиперхолестеринемией характерно развитие сердечно-сосудистых заболеваний уже в молодом возрасте.
- Важно выявлять семейную гиперхолестеринемия как можно раньше. Если у Вас диагностировано это заболевание, необходимо обязательно обследовать членов Вашей семьи, включая детей.
- Своевременно (желательно с детского возраста) начатые мероприятия по ведению здорового образа жизни, соблюдение сбалансированной диеты и прием холестеринснижающих препаратов могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с семейной гиперхолестеринемией.

<b>7. Лечение семейной гиперхолестеринемии</b> .....	33
7.1. Диета.....	33
7.2. Физическая активность.....	35
7.3. Отказ от курения.....	35
7.4. Препараты, используемые для лечения СГХС .....	35
7.5. Медикаментозное лечение взрослых пациентов с СГХС .....	44
7.6. Лечение детей и подростков с СГХС.....	47
7.7. Аферез липопротеидов .....	49
7.8. Особенности лечения женщин репродуктивного возраста .....	50
<b>8. Профилактика развития атеросклероза и его осложнений</b> .....	52
<b>9. Реабилитация</b> .....	53
<b>10. Диспансерное наблюдение</b> .....	55
<b>11. Клинический случай</b> .....	58
<b>Список литературы</b> .....	63
<b>Информация для пациента</b> .....	71
<b>Тестовые задания для усвоения материала</b> .....	81
<b>Ответы</b> .....	84

<b>7. Лечение семейной гиперхолестеринемии</b> .....	33
7.1. Диета.....	33
7.2. Физическая активность.....	35
7.3. Отказ от курения.....	35
7.4. Препараты, используемые для лечения СГХС .....	35
7.5. Медикаментозное лечение взрослых пациентов с СГХС .....	44
7.6. Лечение детей и подростков с СГХС.....	47
7.7. Аферез липопротеидов .....	49
7.8. Особенности лечения женщин репродуктивного возраста .....	50
<b>8. Профилактика развития атеросклероза и его осложнений</b> .....	52
<b>9. Реабилитация</b> .....	53
<b>10. Диспансерное наблюдение</b> .....	55
<b>11. Клинический случай</b> .....	58
<b>Список литературы</b> .....	63
<b>Информация для пациента</b> .....	71
<b>Тестовые задания для усвоения материала</b> .....	81
<b>Ответы</b> .....	84

## Сокращения

**АГ** – артериальная гипертензия  
**АпоВ** – аполипопротеин В  
**геСГХС** – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия  
**гоСГХС** – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия  
**ГХС** – гиперхолестеринемия  
**ИБС** – ишемическая болезнь сердца  
**ЛВП** – липопротеиды высокой плотности  
**ЛНП** – липопротеиды низкой плотности  
**ЛПП** – липопротеиды промежуточной плотности  
**ОХС** – общий холестерин  
**СГХС** – семейная гиперхолестеринемия  
**СД** – сахарный диабет  
**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания  
**ТГ** – триглицериды  
**ТИА** – транзиторная ишемическая атака  
**ХС** – холестерин  
**ЭКГ** – электрокардиограмма  
**АРОВ** – ген аполипопротеина В  
**НОА** – Национальное общество по изучению атеросклероза  
**РКО** – Российское кардиологическое общество

**DLCN** – критерии Dutch Lipid Clinic Network (голландских липидных клиник)  
**EAS** – European atherosclerosis society (Европейское общество атеросклероза)  
**ESC** – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)  
**LDLR** – ген рецептора липопротеидов низкой плотности  
**PCSK9** – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9

## Сокращения

**АГ** – артериальная гипертензия  
**АпоВ** – аполипопротеин В  
**геСГХС** – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия  
**гоСГХС** – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия  
**ГХС** – гиперхолестеринемия  
**ИБС** – ишемическая болезнь сердца  
**ЛВП** – липопротеиды высокой плотности  
**ЛНП** – липопротеиды низкой плотности  
**ЛПП** – липопротеиды промежуточной плотности  
**ОХС** – общий холестерин  
**СГХС** – семейная гиперхолестеринемия  
**СД** – сахарный диабет  
**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания  
**ТГ** – триглицериды  
**ТИА** – транзиторная ишемическая атака  
**ХС** – холестерин  
**ЭКГ** – электрокардиограмма  
**АРОВ** – ген аполипопротеина В  
**НОА** – Национальное общество по изучению атеросклероза  
**РКО** – Российское кардиологическое общество

**DLCN** – критерии Dutch Lipid Clinic Network (голландских липидных клиник)  
**EAS** – European atherosclerosis society (Европейское общество атеросклероза)  
**ESC** – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)  
**LDLR** – ген рецептора липопротеидов низкой плотности  
**PCSK9** – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9

### Какие существуют факторы риска?

Факторы риска – это особенности (биологические, психологические или экологические), которые повышают вероятность развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у человека. Одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является высокий уровень ХС ЛНП. К другим факторам риска относятся сахарный диабет и высокое артериальное давление, которые в свою очередь могут быть результатом избыточной массы тела, недостаточного потребления фруктов и овощей, низкой физической активности. Регулярные физические упражнения способствуют не только снижению массы тела, но и благотворно влияют на липидный профиль, снижая уровень ХС ЛНП и триглицеридов, и повышая уровень ХС ЛВП («хороший холестерин»).

Курение увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже если уровень холестерина в крови нормальный. Тем более оно опасно для пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Курение вызывает дополнительное повреждение кровеносных сосудов и снижает в крови уровень ХС ЛВП («хороший холестерин»). Пациенты с семейной гиперхолестеринемией, не получающие лечение, имеют в 25 раз более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с людьми, не имеющими семейной гиперхолестеринемии. У не леченных больных с семейной гиперхолестеринемией, которые также курят, риск увеличивается в 75 раз!

Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания развиваются чаще с возрастом, и мужчины заболевают ими примерно на 10 лет раньше, чем женщины. Если у человека есть несколько из перечисленных факторов риска, то вероятность развития сердечно-сосудистого заболевания у него еще выше.

### Можно ли снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии?

ДА! Исследования показывают, что снижение уровня ХС ЛНП снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятность возникновения атеросклеротических бляшек зависит от уровня ХС ЛНП и длительности его воздействия на стенку сосуда. Чем выше оба этих фактора, тем раньше разовьется атеросклероз. Понижая уровни ХС ЛНП, можно значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Важно как можно

### Какие существуют факторы риска?

Факторы риска – это особенности (биологические, психологические или экологические), которые повышают вероятность развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у человека. Одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является высокий уровень ХС ЛНП. К другим факторам риска относятся сахарный диабет и высокое артериальное давление, которые в свою очередь могут быть результатом избыточной массы тела, недостаточного потребления фруктов и овощей, низкой физической активности. Регулярные физические упражнения способствуют не только снижению массы тела, но и благотворно влияют на липидный профиль, снижая уровень ХС ЛНП и триглицеридов, и повышая уровень ХС ЛВП («хороший холестерин»).

Курение увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже если уровень холестерина в крови нормальный. Тем более оно опасно для пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Курение вызывает дополнительное повреждение кровеносных сосудов и снижает в крови уровень ХС ЛВП («хороший холестерин»). Пациенты с семейной гиперхолестеринемией, не получающие лечение, имеют в 25 раз более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с людьми, не имеющими семейной гиперхолестеринемии. У не леченных больных с семейной гиперхолестеринемией, которые также курят, риск увеличивается в 75 раз!

Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания развиваются чаще с возрастом, и мужчины заболевают ими примерно на 10 лет раньше, чем женщины. Если у человека есть несколько из перечисленных факторов риска, то вероятность развития сердечно-сосудистого заболевания у него еще выше.

### Можно ли снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии?

ДА! Исследования показывают, что снижение уровня ХС ЛНП снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятность возникновения атеросклеротических бляшек зависит от уровня ХС ЛНП и длительности его воздействия на стенку сосуда. Чем выше оба этих фактора, тем раньше разовьется атеросклероз. Понижая уровни ХС ЛНП, можно значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Важно как можно

до необходимого уровня, отложение холестерина в кровеносных сосудах и вокруг глаз или сухожилий уменьшится.

#### Почему важное значение имеет лечение в течение длительного времени?

Организм производит холестерин постоянно. Однако у людей с семейной гиперхолестеринемией из-за генетического дефекта нарушена способность организма к удалению избыточного холестерина. Лекарственные препараты способствуют восстановлению этой способности. Как только ХС ЛНП уменьшился в результате лечения, важно предотвратить его повторное повышение, которое будет неизбежным при отмене препаратов. Поэтому любой человек с семейной гиперхолестеринемией должен постоянно придерживаться диеты, здорового образа жизни и принимать препараты, снижающие уровень холестерина.

#### Что такое сердечно-сосудистые заболевания?

Заболевания сердца и кровеносных сосудов, вызванные атеросклерозом, относятся к сердечно-сосудистым заболеваниям. Атеросклероз сопровождается накоплением жира (включая холестерин) в атеросклеротических бляшках, которые суживают просвет кровеносных сосудов, что может привести к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов: сердца, головного мозга, почек и др. Если атеросклероз развивается в кровеносном сосуде, доставляющем кровь к сердцу, то возникает ишемическая болезнь сердца, наиболее грозным проявлением которой является инфаркт миокарда. Если атеросклероз поражает кровеносный сосуд, кровоснабжающий головной мозг, то возникает нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся в виде транзиторной ишемической атаки или инсульта.

#### ВАЖНО

*Сердечный приступ и инсульт являются конечным результатом атеросклероза. Атеросклероз – это сужение кровеносных сосудов, вызванное накоплением холестерина и воспалением, с образованием бляшки. Бляшка уменьшает размер просвета кровеносного сосуда. Поврежденная бляшка может вызвать образование сгустка крови, приводящее к очень быстрому сужению или закупорке кровеносного сосуда.*

до необходимого уровня, отложение холестерина в кровеносных сосудах и вокруг глаз или сухожилий уменьшится.

#### Почему важное значение имеет лечение в течение длительного времени?

Организм производит холестерин постоянно. Однако у людей с семейной гиперхолестеринемией из-за генетического дефекта нарушена способность организма к удалению избыточного холестерина. Лекарственные препараты способствуют восстановлению этой способности. Как только ХС ЛНП уменьшился в результате лечения, важно предотвратить его повторное повышение, которое будет неизбежным при отмене препаратов. Поэтому любой человек с семейной гиперхолестеринемией должен постоянно придерживаться диеты, здорового образа жизни и принимать препараты, снижающие уровень холестерина.

#### Что такое сердечно-сосудистые заболевания?

Заболевания сердца и кровеносных сосудов, вызванные атеросклерозом, относятся к сердечно-сосудистым заболеваниям. Атеросклероз сопровождается накоплением жира (включая холестерин) в атеросклеротических бляшках, которые суживают просвет кровеносных сосудов, что может привести к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов: сердца, головного мозга, почек и др. Если атеросклероз развивается в кровеносном сосуде, доставляющем кровь к сердцу, то возникает ишемическая болезнь сердца, наиболее грозным проявлением которой является инфаркт миокарда. Если атеросклероз поражает кровеносный сосуд, кровоснабжающий головной мозг, то возникает нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся в виде транзиторной ишемической атаки или инсульта.

#### ВАЖНО

*Сердечный приступ и инсульт являются конечным результатом атеросклероза. Атеросклероз – это сужение кровеносных сосудов, вызванное накоплением холестерина и воспалением, с образованием бляшки. Бляшка уменьшает размер просвета кровеносного сосуда. Поврежденная бляшка может вызвать образование сгустка крови, приводящее к очень быстрому сужению или закупорке кровеносного сосуда.*

## Термины и определения

**Гетерозиготная СГХС (геСГХС)** – СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от одного из родителей.

**Гомозиготная СГХС (гоСГХС)** – СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от обоих родителей.

**ССЗ атеросклеротического генеза** (от англ. ASCVD (Arteriosclerotic cardiovascular diseases); синонимы: атеросклеротические ССЗ; ССЗ, обусловленные атеросклерозом) – сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, к которым относятся ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда  $\geq 50\%$ .

**Раннее развитие атеросклеротических ССЗ** – развитие ССЗ атеросклеротического генеза у мужчин в возрасте  $< 55$  лет, у женщин  $< 60$  лет.

**Подростковый возраст** – период роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 18 лет.

**Пробанд** – первое лицо в семье, у которого выявлен диагноз наследственного заболевания, в данном случае СГХС.

**Каскадный скрининг** – поэтапная идентификация пациентов с заболеванием среди членов семьи пробанда; цикл, который повторяется (каскадом) для каждого родственника с диагнозом наследственного нарушения липидного обмена, что приводит к увеличению количества обнаруженных потенциальных объектов.

## Термины и определения

**Гетерозиготная СГХС (геСГХС)** – СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от одного из родителей.

**Гомозиготная СГХС (гоСГХС)** – СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от обоих родителей.

**ССЗ атеросклеротического генеза** (от англ. ASCVD (Arteriosclerotic cardiovascular diseases); синонимы: атеросклеротические ССЗ; ССЗ, обусловленные атеросклерозом) – сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, к которым относятся ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда  $\geq 50\%$ .

**Раннее развитие атеросклеротических ССЗ** – развитие ССЗ атеросклеротического генеза у мужчин в возрасте  $< 55$  лет, у женщин  $< 60$  лет.

**Подростковый возраст** – период роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 18 лет.

**Пробанд** – первое лицо в семье, у которого выявлен диагноз наследственного заболевания, в данном случае СГХС.

**Каскадный скрининг** – поэтапная идентификация пациентов с заболеванием среди членов семьи пробанда; цикл, который повторяется (каскадом) для каждого родственника с диагнозом наследственного нарушения липидного обмена, что приводит к увеличению количества обнаруженных потенциальных объектов.



## 1. Определение. История изучения

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. В 1938 г. СГХС была впервые описана норвежским ученым С. Muller. В 1940 г. С. Wilkinson была доказана генетическая природа заболевания. В 1963 г. А. Khachadurian на основании генетических исследований были выделены гомозиготная и гетерозиготная формы заболевания. В середине 1970-х гг. американские ученые М. Brown и J. Goldstein обнаружили, что генетический дефект при СГХС проявляется отсутствием рецепторов, обладающих высокой аффинностью к липопротеидам низкой плотности (ЛНП). В 1985 г. ученым была вручена Нобелевская премия в области медицины и физиологии за открытие ЛНП-рецептора и исследование СГХС. В середине 1980-х гг. обнаружено снижение оборота ЛНП-рецепторов у части пациентов, не имеющих всех признаков СГХС. Позднее был открыт семейный дефект апобелка В100 (апоВ). В 2013 году идентифицировали ген PCSK9, кодирующий пропротеин конвертазу субтилизин-кексинового типа 9, в качестве третьего причинного гена аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии (ГХС). Также встречаются и редкие формы СГХС с аутосомно-рецессивным типом наследования.

## 1. Определение. История изучения

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. В 1938 г. СГХС была впервые описана норвежским ученым С. Muller. В 1940 г. С. Wilkinson была доказана генетическая природа заболевания. В 1963 г. А. Khachadurian на основании генетических исследований были выделены гомозиготная и гетерозиготная формы заболевания. В середине 1970-х гг. американские ученые М. Brown и J. Goldstein обнаружили, что генетический дефект при СГХС проявляется отсутствием рецепторов, обладающих высокой аффинностью к липопротеидам низкой плотности (ЛНП). В 1985 г. ученым была вручена Нобелевская премия в области медицины и физиологии за открытие ЛНП-рецептора и исследование СГХС. В середине 1980-х гг. обнаружено снижение оборота ЛНП-рецепторов у части пациентов, не имеющих всех признаков СГХС. Позднее был открыт семейный дефект апобелка В100 (апоВ). В 2013 году идентифицировали ген PCSK9, кодирующий пропротеин конвертазу субтилизин-кексинового типа 9, в качестве третьего причинного гена аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии (ГХС). Также встречаются и редкие формы СГХС с аутосомно-рецессивным типом наследования.

### Какая диета рекомендована при семейной гиперхолестеринемии?

Питание для лиц с семейной гиперхолестеринемией должно быть разнообразным и сбалансированным. Для детей с семейной гиперхолестеринемией соблюдение диеты должно подкрепляться изменением питания для всех членов семьи. Важно, чтобы привычки здорового питания устанавливались как можно раньше. Изменение диеты требует времени, часто месяцев или лет, и требует регулярного наблюдения клиническим диетологом или врачом. То, что вы едите регулярно, очень важно! Случайные отклонения от рекомендуемой диеты не приводят к повышению уровня холестерина в крови.

#### ВАЖНО:

*Пять важных рекомендаций для сбалансированного питания:*

- употребляйте меньше жира, особенно меньше насыщенного жира,
- замените насыщенные жиры ненасыщенными жирами,
- ешьте больше продуктов, содержащих клетчатку, овощи и фрукты каждый день,
- употребляйте меньше продуктов с высоким содержанием холестерина,
- ограничьте количество пищи и напитков с высоким содержанием сахара или алкоголя.

### Как лекарственные препараты влияют на ХС ЛНП?

Лекарства, которые могут снизить ХС ЛНП, увеличивают количество ЛНП-рецепторов, чтобы лучше поглощать ХС ЛНП из вашей крови. Изменения в питании должны сочетаться с медикаментозным лечением, чтобы снизить уровень холестерина до необходимого уровня. Лекарственная терапия для семейной гиперхолестеринемии применяется не только у взрослых, но и у детей. У детей с подтвержденной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется начинать медикаментозное лечение с 10 лет. Лечение должно быть длительным, оно поможет избежать развития сердечно-сосудистых заболеваний.

### Какие лекарственные препараты снижают ХС ЛНП?

Лекарственные средства, снижающие ХС ЛНП, включают статины, ингибиторы поглощения холестерина и ингибиторы PCSK9. Ваш врач может лечить вас одним или несколькими из этих типов лекарств. Если ХС ЛНП снижается

### Какая диета рекомендована при семейной гиперхолестеринемии?

Питание для лиц с семейной гиперхолестеринемией должно быть разнообразным и сбалансированным. Для детей с семейной гиперхолестеринемией соблюдение диеты должно подкрепляться изменением питания для всех членов семьи. Важно, чтобы привычки здорового питания устанавливались как можно раньше. Изменение диеты требует времени, часто месяцев или лет, и требует регулярного наблюдения клиническим диетологом или врачом. То, что вы едите регулярно, очень важно! Случайные отклонения от рекомендуемой диеты не приводят к повышению уровня холестерина в крови.

#### ВАЖНО:

*Пять важных рекомендаций для сбалансированного питания:*

- употребляйте меньше жира, особенно меньше насыщенного жира,
- замените насыщенные жиры ненасыщенными жирами,
- ешьте больше продуктов, содержащих клетчатку, овощи и фрукты каждый день,
- употребляйте меньше продуктов с высоким содержанием холестерина,
- ограничьте количество пищи и напитков с высоким содержанием сахара или алкоголя.

### Как лекарственные препараты влияют на ХС ЛНП?

Лекарства, которые могут снизить ХС ЛНП, увеличивают количество ЛНП-рецепторов, чтобы лучше поглощать ХС ЛНП из вашей крови. Изменения в питании должны сочетаться с медикаментозным лечением, чтобы снизить уровень холестерина до необходимого уровня. Лекарственная терапия для семейной гиперхолестеринемии применяется не только у взрослых, но и у детей. У детей с подтвержденной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется начинать медикаментозное лечение с 10 лет. Лечение должно быть длительным, оно поможет избежать развития сердечно-сосудистых заболеваний.

### Какие лекарственные препараты снижают ХС ЛНП?

Лекарственные средства, снижающие ХС ЛНП, включают статины, ингибиторы поглощения холестерина и ингибиторы PCSK9. Ваш врач может лечить вас одним или несколькими из этих типов лекарств. Если ХС ЛНП снижается



1–2 недели) процедуры, направленной на механическое удаление из крови избытка холестерина. Такая процедура получила название ЛП-аферез.

### ВАЖНО

*Изменения в питании могут снизить холестерин ЛНП на 10–15%. Для пациентов с семейной гиперхолестеринемией этого может быть недостаточно, поэтому диету следует комбинировать с приемом медикаментов, снижающих уровень холестерина. Для тяжелых форм семейной гиперхолестеринемии дополнительно может быть применена технология очищения крови от избытка холестерина (ЛНП-аферез).*

### Как диета действует на холестерин ЛНП?

Все жиры в пище являются смесью насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Насыщенные жирные кислоты находятся в продуктах животного происхождения (молочные и мясные), твердых маргаринах и в большинстве видов печенья, бисквитов, кексов, фаст-фуде. Эти насыщенные жирные кислоты повышают холестерин, в отличие от ненасыщенных жиров из растений и рыбы, которые снижают или действуют нейтрально на ХС ЛНП.

Низкое потребление холестерина рекомендовано людям с высоким уровнем холестерина в крови. Наибольшее количество холестерина в пище содержится в продуктах животного происхождения, таких как яичные желтки, потроха, мясо и жирные молочные продукты, например, сыр, сливки и масло.

Жирная рыба и рыбий жир насыщены омега-3 жирными кислотами, которые имеют благоприятный эффект. Омега-3 также снижают уровень триглицеридов. Для обеспечения достаточного потребления Омега-3 рекомендуется есть жирную морскую рыбу не реже двух раз в неделю.

Благоприятное воздействие на уровень холестерина оказывают волокна, содержащиеся в крупнозернистых кукурузных и цельнозерновых злаковых продуктах, бобовых, горохе, фруктах, ягодах и овощах. Растительные волокна, потребляемые с пищей, связывают в кишечнике поступивший с едой холестерин. Это приводит к тому, что уменьшается всасывание холестерина из кишечника, а, следовательно, и его концентрация в крови. Кроме того, продукты с высоким содержанием клетчатки являются важным источником витаминов, минералов и антиоксидантов.

1–2 недели) процедуры, направленной на механическое удаление из крови избытка холестерина. Такая процедура получила название ЛП-аферез.

### ВАЖНО

*Изменения в питании могут снизить холестерин ЛНП на 10–15%. Для пациентов с семейной гиперхолестеринемией этого может быть недостаточно, поэтому диету следует комбинировать с приемом медикаментов, снижающих уровень холестерина. Для тяжелых форм семейной гиперхолестеринемии дополнительно может быть применена технология очищения крови от избытка холестерина (ЛНП-аферез).*

### Как диета действует на холестерин ЛНП?

Все жиры в пище являются смесью насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Насыщенные жирные кислоты находятся в продуктах животного происхождения (молочные и мясные), твердых маргаринах и в большинстве видов печенья, бисквитов, кексов, фаст-фуде. Эти насыщенные жирные кислоты повышают холестерин, в отличие от ненасыщенных жиров из растений и рыбы, которые снижают или действуют нейтрально на ХС ЛНП.

Низкое потребление холестерина рекомендовано людям с высоким уровнем холестерина в крови. Наибольшее количество холестерина в пище содержится в продуктах животного происхождения, таких как яичные желтки, потроха, мясо и жирные молочные продукты, например, сыр, сливки и масло.

Жирная рыба и рыбий жир насыщены омега-3 жирными кислотами, которые имеют благоприятный эффект. Омега-3 также снижают уровень триглицеридов. Для обеспечения достаточного потребления Омега-3 рекомендуется есть жирную морскую рыбу не реже двух раз в неделю.

Благоприятное воздействие на уровень холестерина оказывают волокна, содержащиеся в крупнозернистых кукурузных и цельнозерновых злаковых продуктах, бобовых, горохе, фруктах, ягодах и овощах. Растительные волокна, потребляемые с пищей, связывают в кишечнике поступивший с едой холестерин. Это приводит к тому, что уменьшается всасывание холестерина из кишечника, а, следовательно, и его концентрация в крови. Кроме того, продукты с высоким содержанием клетчатки являются важным источником витаминов, минералов и антиоксидантов.

## 2. Этиология и патогенез

Патогенетической основой клинических проявлений СГХС служит атеросклероз, возникающий в результате наличия высокой концентрации ХС ЛНП. В тонкой кишке под воздействием желчных кислот и панкреатической липазы происходит эмульгирование и гидролиз пищевых жиров, которые упаковываются в хиломикроны, основным апобелком которых является апобелок В48. Под воздействием липопротеинлипазы, активированной апобелком СII, хиломикроны распадаются на триглицериды (ТГ) и ремнанты (остаточные хиломикроны), а апобелок СII переносится обратно на липопротеид высокой плотности (ЛВП). Ремнанты путем взаимодействия с рецепторами попадают в печень и гидролизуются с образованием свободного холестерина (рис. 1). Синтез эндогенного холестерина происходит главным образом в печени. Из трех молекул ацетилкофермента А, представляющего собой активированную уксусную кислоту, образуется мевалонат, далее мевалонат превращается в изопентенилдифосфат, шесть молекул которого полимеризуются и образуется сквален, который после отщепления трех атомов углерода переходит в холестерин. Образование мевалоната из ацетилкофермента А в эндоплазматическом ретикулуме происходит под воздействием ключевого регуляторного фермента биосинтеза холестерина – 3-гидрокси-3-метилглутарилКоА-редуктазы. Стимуляция фермента происходит под воздействием инсулина и тироксина, ингибированию способствует глюкагон, экзогенный холестерин и желчные кислоты. В клетках печени ТГ и холестерин упаковываются в липопротеиды очень низкой плотности. После поступления в кровяное русло и воздействия липопротеинлипазы часть ТГ высвобождаются, образуются липопротеиды промежуточной плотности. По мере уменьшения количества ТГ апобелок СII переносится обратно на ЛВП. Содержание холестерина и его эфиров снижается и достигает 45%; часть липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) захватывается гепатоцитами через взаимодействие с рецептором к апобелку Е. Воздействие липопротеинлипазы на оставшиеся ЛПП способствует снижению концентрации холестерина и его эфиров и образованию ЛНП (рис. 1).

## 2. Этиология и патогенез

Патогенетической основой клинических проявлений СГХС служит атеросклероз, возникающий в результате наличия высокой концентрации ХС ЛНП. В тонкой кишке под воздействием желчных кислот и панкреатической липазы происходит эмульгирование и гидролиз пищевых жиров, которые упаковываются в хиломикроны, основным апобелком которых является апобелок В48. Под воздействием липопротеинлипазы, активированной апобелком СII, хиломикроны распадаются на триглицериды (ТГ) и ремнанты (остаточные хиломикроны), а апобелок СII переносится обратно на липопротеид высокой плотности (ЛВП). Ремнанты путем взаимодействия с рецепторами попадают в печень и гидролизуются с образованием свободного холестерина (рис. 1). Синтез эндогенного холестерина происходит главным образом в печени. Из трех молекул ацетилкофермента А, представляющего собой активированную уксусную кислоту, образуется мевалонат, далее мевалонат превращается в изопентенилдифосфат, шесть молекул которого полимеризуются и образуется сквален, который после отщепления трех атомов углерода переходит в холестерин. Образование мевалоната из ацетилкофермента А в эндоплазматическом ретикулуме происходит под воздействием ключевого регуляторного фермента биосинтеза холестерина – 3-гидрокси-3-метилглутарилКоА-редуктазы. Стимуляция фермента происходит под воздействием инсулина и тироксина, ингибированию способствует глюкагон, экзогенный холестерин и желчные кислоты. В клетках печени ТГ и холестерин упаковываются в липопротеиды очень низкой плотности. После поступления в кровяное русло и воздействия липопротеинлипазы часть ТГ высвобождаются, образуются липопротеиды промежуточной плотности. По мере уменьшения количества ТГ апобелок СII переносится обратно на ЛВП. Содержание холестерина и его эфиров снижается и достигает 45%; часть липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) захватывается гепатоцитами через взаимодействие с рецептором к апобелку Е. Воздействие липопротеинлипазы на оставшиеся ЛПП способствует снижению концентрации холестерина и его эфиров и образованию ЛНП (рис. 1).

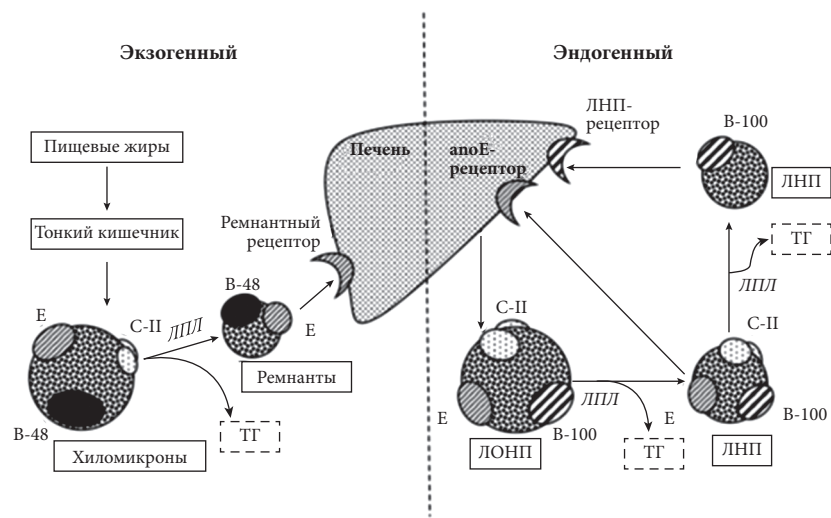


Рисунок 1. Транспорт экзогенного и эндогенного холестерина

Примечания. E – апобелок E, V-48 – апобелок V48, C-II – апобелок CII, apoE – рецептор – рецептор к апобелку E, V-100 – апобелок V100, ЛНП-рецептор – рецептор к липопротеидам низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПЛ – липопротеинлипаза. Печень – основное место рецептор-опосредованного катаболизма ХС ЛНП. Рецепторы ЛНП, расположенные на гепатоците, удаляют ХС ЛНП из плазмы крови путем связывания ЛНП. Образовавшийся комплекс посредством взаимодействия с белком-адаптером к ЛНП-рецепторам (LDLRAP1), путем эндоцитоза проникает в клетку, затем направляется в лизосому, где происходит разрушение ЛНП-частиц. Связывание PCSK9 с ЛНП-рецептором на поверхности гепатоцита способствует деградации ЛНП и предотвращает его рециркуляцию через мембрану. Холестерин является важной составной частью клеточных мембран, участвует в биосинтезе желчных кислот, используется для биосинтеза стероидных гормонов и витамина D3.

Развитие СГХС обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов, в результате которых нарушается захват клетками ЛНП-частиц и в крови повышается уровень ХС ЛНП. В зависимости от пути наследования выделяют аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную СГХС, которая встречается крайне редко. За возникновение аутосомно-доминантной СГХС ответственны мутации в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*.

Самая частая генетическая причина СГХС – мутация в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (*LDLR*) локализованного в коротком плече 19 хромосомы. Нуклеотидная цепь гена *LDLR* состоит из более 45000 нуклеотидов.

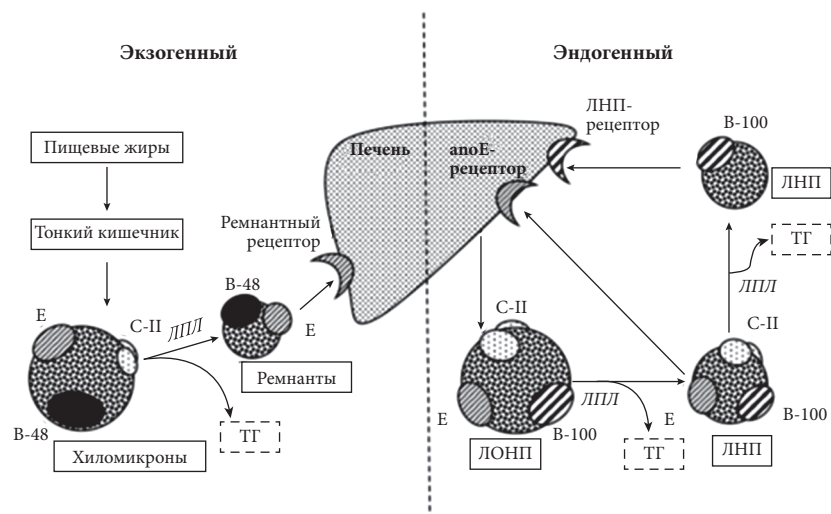


Рисунок 1. Транспорт экзогенного и эндогенного холестерина

Примечания. E – апобелок E, V-48 – апобелок V48, C-II – апобелок CII, apoE – рецептор – рецептор к апобелку E, V-100 – апобелок V100, ЛНП-рецептор – рецептор к липопротеидам низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПЛ – липопротеинлипаза. Печень – основное место рецептор-опосредованного катаболизма ХС ЛНП. Рецепторы ЛНП, расположенные на гепатоците, удаляют ХС ЛНП из плазмы крови путем связывания ЛНП. Образовавшийся комплекс посредством взаимодействия с белком-адаптером к ЛНП-рецепторам (LDLRAP1), путем эндоцитоза проникает в клетку, затем направляется в лизосому, где происходит разрушение ЛНП-частиц. Связывание PCSK9 с ЛНП-рецептором на поверхности гепатоцита способствует деградации ЛНП и предотвращает его рециркуляцию через мембрану. Холестерин является важной составной частью клеточных мембран, участвует в биосинтезе желчных кислот, используется для биосинтеза стероидных гормонов и витамина D3.

Развитие СГХС обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов, в результате которых нарушается захват клетками ЛНП-частиц и в крови повышается уровень ХС ЛНП. В зависимости от пути наследования выделяют аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную СГХС, которая встречается крайне редко. За возникновение аутосомно-доминантной СГХС ответственны мутации в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*.

Самая частая генетическая причина СГХС – мутация в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (*LDLR*) локализованного в коротком плече 19 хромосомы. Нуклеотидная цепь гена *LDLR* состоит из более 45000 нуклеотидов.

## В каком возрасте нужно диагностировать семейную гиперхолестеринемия?

Люди с семейной гиперхолестеринемией обычно имеют высокий общий холестерин и высокий ХС ЛНП с рождения. Рекомендуется родителям, имеющим семейную гиперхолестеринемия, обращаться к врачу для обследования своих детей до достижения ими школьного возраста. Подтверждение диагноза важно в детском и юношеском возрасте. Чем раньше изменить диету, пищевые привычки и начать лечение, тем меньше будет риск развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

### ВАЖНО

*В семьях с диагностированной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется тестирование детей для диагностики этого заболевания до восьмилетнего возраста. Это позволяет провести необходимую коррекцию питания и образа жизни ребенка, а также при необходимости назначить ему эффективное лечение.*

### Как можно уменьшить ХС ЛНП?

Снизить холестерин можно при помощи диеты, регулярной физической активности, отказа от курения и применения специальных лекарственных препаратов.

Изменения в питании – первый шаг в снижении уровня холестерина для всех людей с семейной гиперхолестеринемией. Изменения в диете могут снизить холестерин на 10–15%.

Для людей семейной гиперхолестеринемией этого снижения бывает недостаточно, поэтому назначаются холестеринснижающие препараты. Цель лечения (диеты и лекарственных препаратов) – снизить уровень ХС ЛНП ниже 2,5 ммоль/л у взрослых и ниже 3,5 ммоль/л у детей. Для тех детей и взрослых с СГХС, кто уже имеет заболевание сердца и сосудов, ХС ЛНП должен быть ниже 1,8 ммоль/л.

Когда человек наследует дефектный ген от обоих родителей, ЛНП-рецептор может полностью отсутствовать в клетках. В этом случае имеется место экстремально высокое повышение ХС ЛНП, для снижения которого наряду с диетой и лекарственными препаратами необходимо проведение регулярной (каждые

## В каком возрасте нужно диагностировать семейную гиперхолестеринемия?

Люди с семейной гиперхолестеринемией обычно имеют высокий общий холестерин и высокий ХС ЛНП с рождения. Рекомендуется родителям, имеющим семейную гиперхолестеринемия, обращаться к врачу для обследования своих детей до достижения ими школьного возраста. Подтверждение диагноза важно в детском и юношеском возрасте. Чем раньше изменить диету, пищевые привычки и начать лечение, тем меньше будет риск развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

### ВАЖНО

*В семьях с диагностированной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется тестирование детей для диагностики этого заболевания до восьмилетнего возраста. Это позволяет провести необходимую коррекцию питания и образа жизни ребенка, а также при необходимости назначить ему эффективное лечение.*

### Как можно уменьшить ХС ЛНП?

Снизить холестерин можно при помощи диеты, регулярной физической активности, отказа от курения и применения специальных лекарственных препаратов.

Изменения в питании – первый шаг в снижении уровня холестерина для всех людей с семейной гиперхолестеринемией. Изменения в диете могут снизить холестерин на 10–15%.

Для людей семейной гиперхолестеринемией этого снижения бывает недостаточно, поэтому назначаются холестеринснижающие препараты. Цель лечения (диеты и лекарственных препаратов) – снизить уровень ХС ЛНП ниже 2,5 ммоль/л у взрослых и ниже 3,5 ммоль/л у детей. Для тех детей и взрослых с СГХС, кто уже имеет заболевание сердца и сосудов, ХС ЛНП должен быть ниже 1,8 ммоль/л.

Когда человек наследует дефектный ген от обоих родителей, ЛНП-рецептор может полностью отсутствовать в клетках. В этом случае имеется место экстремально высокое повышение ХС ЛНП, для снижения которого наряду с диетой и лекарственными препаратами необходимо проведение регулярной (каждые



Есть несколько внешних признаков, которые могут определяться при семейной гиперхолестеринемии: утолщение сухожилий или желтоватые бляшки вокруг глаз (ксантелазмы), но они не всегда бывают у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Иногда холестерин откладывается в радужке (цветной части) глаза в виде арки (липидная дуга роговицы).

#### ВАЖНО

*Семейная гиперхолестеринемия может быть заподозрена у людей, которые имеют раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни в сочетании с высоким уровнем холестерина в крови. Родственники таких пациентов должны определить у себя показатели липидного профиля.*

#### Как диагностируют семейную гиперхолестеринемию?

Семейную гиперхолестеринемию диагностирует врач, применяя специально разработанные диагностические критерии, учитывающие целый комплекс клинических (уровень холестерина, наличие сухожильных ксантом, заболеваний, обусловленных атеросклерозом у пациента и членов его семьи и др.) и генетическим факторов. Для генетического обследования используют ДНК, выделенную из клеток крови. Семейную гиперхолестеринемию диагностируют, находя дефект генов, например, гена ЛНП-рецептора. Близкие родственники, такие как родители, братья и сестры и дети пациента с семейной гиперхолестеринемией, имеют 50% риск также иметь это заболевание. Обследование членов семьи является ключевым для ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии.

#### ВАЖНО

*Семейная гиперхолестеринемия диагностируется на основании клинических данных и генетического обследования. Выявление определенных мутаций в ряде генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии, позволяет не только подтвердить диагноз у обследуемого человека, но и провести тестирование близких членов его семьи с целью ранней диагностики этого заболевания.*

Есть несколько внешних признаков, которые могут определяться при семейной гиперхолестеринемии: утолщение сухожилий или желтоватые бляшки вокруг глаз (ксантелазмы), но они не всегда бывают у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Иногда холестерин откладывается в радужке (цветной части) глаза в виде арки (липидная дуга роговицы).

#### ВАЖНО

*Семейная гиперхолестеринемия может быть заподозрена у людей, которые имеют раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни в сочетании с высоким уровнем холестерина в крови. Родственники таких пациентов должны определить у себя показатели липидного профиля.*

#### Как диагностируют семейную гиперхолестеринемию?

Семейную гиперхолестеринемию диагностирует врач, применяя специально разработанные диагностические критерии, учитывающие целый комплекс клинических (уровень холестерина, наличие сухожильных ксантом, заболеваний, обусловленных атеросклерозом у пациента и членов его семьи и др.) и генетическим факторов. Для генетического обследования используют ДНК, выделенную из клеток крови. Семейную гиперхолестеринемию диагностируют, находя дефект генов, например, гена ЛНП-рецептора. Близкие родственники, такие как родители, братья и сестры и дети пациента с семейной гиперхолестеринемией, имеют 50% риск также иметь это заболевание. Обследование членов семьи является ключевым для ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии.

#### ВАЖНО

*Семейная гиперхолестеринемия диагностируется на основании клинических данных и генетического обследования. Выявление определенных мутаций в ряде генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии, позволяет не только подтвердить диагноз у обследуемого человека, но и провести тестирование близких членов его семьи с целью ранней диагностики этого заболевания.*

Ген *LDLR* расположен, главным образом, на поверхности гепатоцитов и играет ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛНП-частиц. На сегодняшний день известно более 1600 мутаций *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора и вызывать развитие СГХС. Мутации в гене *LDLR* обуславливают от 85% до 90% случаев СГХС. В настоящее время идентифицировано пять классов мутаций рецептора ЛНП. При мутациях 1-го класса полностью нарушается синтез рецепторов в эндоплазматическом ретикулуме, при других классах мутаций формируются измененные рецепторы. Мутации 2-го класса нарушают транспорт рецепторов в аппарат Гольджи, мутации 3-го класса препятствуют связыванию ЛНП с рецептором, мутации 4-го класса нарушают формирование комплекса рецептор-лиганд, при мутациях 5-го класса происходит синтез рецепторов, не способных к рециркуляции на поверхность клетки. Причиной СГХС наиболее часто являются мутации потери функции (loss of-function) в гене *LDLR*, имеющие кодоминантный аутосомный тип наследования. Около 1–2% случаев СГХС связано с мутациями гена *PCSK9*, кодирующего синтез *PCSK9*, который регулирует количество ЛНП-рецепторов на поверхности клетки и способствует их деградации. Мутации усиления функции (gain-of-function) гена *PCSK9* способствуют уменьшению рецепторов ЛНП. Пациенты с данной мутацией имеют больший уровень ХС ЛНП и более высокий риск преждевременного развития ИБС, чем больные с мутацией гена *LDLR*. В семьях, где один из родителей имеет доминантный мутантный аллель, вероятность наследования патологического аллеля составляет 50%. При наследовании двух мутантных аллелей возникает компаундная гетерозигота, клинически трудно отличимая от гомозиготной формы СГХС, но зачастую имеющая более низкий уровень ХС ЛНП.

Вторая по частоте причина СГХС – мутация в гене аполипопротеина В (*APOB*), кодирующем апоВ. АпоВ действует как лиганд для ЛНП-рецепторов. АпоВ существует в виде двух изоформ: апоВ48 и апоВ100 и контролируется геном *APOB*. Ген, кодирующий апоВ100, локализуется во второй хромосоме. Мутации гена *APOB* приводят к нарушению связывания ХС ЛНП с ЛНП-рецептором, способствуя увеличению концентрации ХС ЛНП в крови. Данный тип мутации чаще встречается среди народов Западной Европы. Вторым названием заболевания является «семейный дефект апоВ». В результате изменений в гене половина ЛНП-частиц не способна связаться с ЛНП-рецептором.

Ген *LDLR* расположен, главным образом, на поверхности гепатоцитов и играет ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛНП-частиц. На сегодняшний день известно более 1600 мутаций *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора и вызывать развитие СГХС. Мутации в гене *LDLR* обуславливают от 85% до 90% случаев СГХС. В настоящее время идентифицировано пять классов мутаций рецептора ЛНП. При мутациях 1-го класса полностью нарушается синтез рецепторов в эндоплазматическом ретикулуме, при других классах мутаций формируются измененные рецепторы. Мутации 2-го класса нарушают транспорт рецепторов в аппарат Гольджи, мутации 3-го класса препятствуют связыванию ЛНП с рецептором, мутации 4-го класса нарушают формирование комплекса рецептор-лиганд, при мутациях 5-го класса происходит синтез рецепторов, не способных к рециркуляции на поверхность клетки. Причиной СГХС наиболее часто являются мутации потери функции (loss of-function) в гене *LDLR*, имеющие кодоминантный аутосомный тип наследования. Около 1–2% случаев СГХС связано с мутациями гена *PCSK9*, кодирующего синтез *PCSK9*, который регулирует количество ЛНП-рецепторов на поверхности клетки и способствует их деградации. Мутации усиления функции (gain-of-function) гена *PCSK9* способствуют уменьшению рецепторов ЛНП. Пациенты с данной мутацией имеют больший уровень ХС ЛНП и более высокий риск преждевременного развития ИБС, чем больные с мутацией гена *LDLR*. В семьях, где один из родителей имеет доминантный мутантный аллель, вероятность наследования патологического аллеля составляет 50%. При наследовании двух мутантных аллелей возникает компаундная гетерозигота, клинически трудно отличимая от гомозиготной формы СГХС, но зачастую имеющая более низкий уровень ХС ЛНП.

Вторая по частоте причина СГХС – мутация в гене аполипопротеина В (*APOB*), кодирующем апоВ. АпоВ действует как лиганд для ЛНП-рецепторов. АпоВ существует в виде двух изоформ: апоВ48 и апоВ100 и контролируется геном *APOB*. Ген, кодирующий апоВ100, локализуется во второй хромосоме. Мутации гена *APOB* приводят к нарушению связывания ХС ЛНП с ЛНП-рецептором, способствуя увеличению концентрации ХС ЛНП в крови. Данный тип мутации чаще встречается среди народов Западной Европы. Вторым названием заболевания является «семейный дефект апоВ». В результате изменений в гене половина ЛНП-частиц не способна связаться с ЛНП-рецептором.



Мутации гена *APOB* обеспечивают от 5 до 10% случаев СГХС. Выявлено несколько патогенных мутаций гена *APOB*. Показано, что носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ОХС и ХС ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *APOB*.

Третий ген, мутации в котором могут приводить к развитию СГХС, – это ген *PCSK9*, кодирующий пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9 типа – сериновую протеазу, участвующую в разрушении ЛНП-рецептора. Мутации, приводящие к усилению функциональной активности *PCSK9* (миссенс-мутации), вызывают повышенное разрушение ЛНП-рецепторов, в результате чего уменьшается количество рецепторов на поверхности клетки и развивается ГХС. Пациенты с данной мутацией имеют бóльший уровень ХС ЛНП и более высокий риск преждевременного развития ИБС, чем больные с мутацией гена *LDLR*. Кроме того, мутации, усиливающие функциональную активность *PCSK9*, способны стимулировать синтез печенью липопротеидов, содержащих апоВ, что также приводит к ГХС. Мутации гена *PCSK9* обуславливают менее 5% случаев СГХС. Уровни ХС ЛНП у носителей миссенс-мутаций *PCSK9* очень варьируют от относительно умеренных до очень высоких.

По данным Британского Регистра СГХС, среди 232 больных с генетически подтвержденным диагнозом, около 93% мутаций, связанных с СГХС, были выявлены в гене *LDLR*, 5% в гене *APOB* и около 2% в гене *PCSK9*.

Мутации в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная СГХС (гоСГХС). Мутации гена *LDLRAP1* связаны с кодированием белка-адаптера ЛНП-рецепторов. При СГХС, связанной с мутациями гена *LDLRAP1*, наблюдается очень высокий уровень ХС ЛНП и массивные ксантомы, напоминающие гоСГХС. Важным отличием является отсутствие гиперлипидемии у родителей.

В последнее время в качестве генов-кандидатов, мутации в которых вызывают развитие СГХС, рассматриваются также *STAP1*, *LIPA* и *PNPLA5*.

Согласно современной концепции развития атеросклероза, в соответствии с липидно-инfiltrационной теорией, формирование атеросклеротической бляшки обусловлено поступлением в субэндотелиальное пространство как нативных, так и окисленных (модифицированных) ЛНП. Чем выше уровень последних в плазме крови, тем интенсивнее протекает этот процесс. Более того,

Мутации гена *APOB* обеспечивают от 5 до 10% случаев СГХС. Выявлено несколько патогенных мутаций гена *APOB*. Показано, что носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ОХС и ХС ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *APOB*.

Третий ген, мутации в котором могут приводить к развитию СГХС, – это ген *PCSK9*, кодирующий пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9 типа – сериновую протеазу, участвующую в разрушении ЛНП-рецептора. Мутации, приводящие к усилению функциональной активности *PCSK9* (миссенс-мутации), вызывают повышенное разрушение ЛНП-рецепторов, в результате чего уменьшается количество рецепторов на поверхности клетки и развивается ГХС. Пациенты с данной мутацией имеют бóльший уровень ХС ЛНП и более высокий риск преждевременного развития ИБС, чем больные с мутацией гена *LDLR*. Кроме того, мутации, усиливающие функциональную активность *PCSK9*, способны стимулировать синтез печенью липопротеидов, содержащих апоВ, что также приводит к ГХС. Мутации гена *PCSK9* обуславливают менее 5% случаев СГХС. Уровни ХС ЛНП у носителей миссенс-мутаций *PCSK9* очень варьируют от относительно умеренных до очень высоких.

По данным Британского Регистра СГХС, среди 232 больных с генетически подтвержденным диагнозом, около 93% мутаций, связанных с СГХС, были выявлены в гене *LDLR*, 5% в гене *APOB* и около 2% в гене *PCSK9*.

Мутации в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная СГХС (гоСГХС). Мутации гена *LDLRAP1* связаны с кодированием белка-адаптера ЛНП-рецепторов. При СГХС, связанной с мутациями гена *LDLRAP1*, наблюдается очень высокий уровень ХС ЛНП и массивные ксантомы, напоминающие гоСГХС. Важным отличием является отсутствие гиперлипидемии у родителей.

В последнее время в качестве генов-кандидатов, мутации в которых вызывают развитие СГХС, рассматриваются также *STAP1*, *LIPA* и *PNPLA5*.

Согласно современной концепции развития атеросклероза, в соответствии с липидно-инfiltrационной теорией, формирование атеросклеротической бляшки обусловлено поступлением в субэндотелиальное пространство как нативных, так и окисленных (модифицированных) ЛНП. Чем выше уровень последних в плазме крови, тем интенсивнее протекает этот процесс. Более того,

из крови. Изменения в гене ЛНП-рецептора приводят к тому, что он теряет способность к удалению холестерин-содержащих частиц из крови.

Большинство людей с семейной гиперхолестеринемией наследуют один дефектный ген ЛНП-рецептора от одного из родителей, и один нормальный ген ЛНП-рецептора от другого родителя. Следовательно, они имеют только 50% нормально работающих ЛНП-рецепторов на поверхности клеток. Это ведет к тому, что у них уровень ХС ЛНП в крови значительно повышен с самого рождения по сравнению с людьми без семейной гиперхолестеринемии. Таким образом, у людей с семейной гиперхолестеринемией выше риск развития атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистых осложнений, которые могут развиваться в молодом возрасте.

#### ВАЖНО

*Причиной семейной гиперхолестеринемии являются изменения в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Дефектный ЛНП-рецептор не может удалять ХС ЛНП из крови. Избыток холестерина накапливается в стенках кровеносных сосудов, приводя к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.*

#### Как можно заподозрить семейную гиперхолестеринемию?

Семейную гиперхолестеринемию можно заподозрить, когда в семье есть случаи раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний. Так, если кто-то из членов семьи перенес инфаркт миокарда (сердечный приступ) или мозговой инсульт в возрасте ранее 50–60 лет, это может быть следствием высокого уровня холестерина. В таких случаях рекомендуется определить показатели липидного профиля крови у членов семьи пациента:

- липидный профиль определяет различные типы липопротеидов в крови, такие как общий холестерин, ХСЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды.
- диагностировать и лечить семейную гиперхолестеринемию важно уже в детском возрасте. Лечение более эффективно, когда оно начинается рано и до того, как накопление холестерина в стенках сосудов приводит к образованию атеросклеротических бляшек, сильно суживающих просвет кровеносных сосудов, и приводящих к развитию сердечно-сосудистых катастроф – инфарктов и инсультов.

из крови. Изменения в гене ЛНП-рецептора приводят к тому, что он теряет способность к удалению холестерин-содержащих частиц из крови.

Большинство людей с семейной гиперхолестеринемией наследуют один дефектный ген ЛНП-рецептора от одного из родителей, и один нормальный ген ЛНП-рецептора от другого родителя. Следовательно, они имеют только 50% нормально работающих ЛНП-рецепторов на поверхности клеток. Это ведет к тому, что у них уровень ХС ЛНП в крови значительно повышен с самого рождения по сравнению с людьми без семейной гиперхолестеринемии. Таким образом, у людей с семейной гиперхолестеринемией выше риск развития атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистых осложнений, которые могут развиваться в молодом возрасте.

#### ВАЖНО

*Причиной семейной гиперхолестеринемии являются изменения в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Дефектный ЛНП-рецептор не может удалять ХС ЛНП из крови. Избыток холестерина накапливается в стенках кровеносных сосудов, приводя к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.*

#### Как можно заподозрить семейную гиперхолестеринемию?

Семейную гиперхолестеринемию можно заподозрить, когда в семье есть случаи раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний. Так, если кто-то из членов семьи перенес инфаркт миокарда (сердечный приступ) или мозговой инсульт в возрасте ранее 50–60 лет, это может быть следствием высокого уровня холестерина. В таких случаях рекомендуется определить показатели липидного профиля крови у членов семьи пациента:

- липидный профиль определяет различные типы липопротеидов в крови, такие как общий холестерин, ХСЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды.
- диагностировать и лечить семейную гиперхолестеринемию важно уже в детском возрасте. Лечение более эффективно, когда оно начинается рано и до того, как накопление холестерина в стенках сосудов приводит к образованию атеросклеротических бляшек, сильно суживающих просвет кровеносных сосудов, и приводящих к развитию сердечно-сосудистых катастроф – инфарктов и инсультов.

**Что такое холестерин липопротеидов низкой плотности?**

Холестерин – это жировая субстанция, которая необходима нашему организму для построения клеток, синтеза гормонов и производства желчных кислот в печени. Однако высокий уровень холестерина в крови может приводить к тому, что лишний холестерин накапливается в стенках кровеносных сосудов, что ведет к образованию атеросклеротических бляшек, сужающих просвет сосуда. Часто атеросклеротические бляшки суживают просвет артерий, кровоснабжающих жизненно важные органы нашего организма: сердце, головной мозг, почки и др., что может приводить к развитию серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. ХС ЛНП – это частицы, которые содержатся в крови и являются транспортной системой, которая переносит холестерин от одних клеток нашего организма к другим. Частицы ХС ЛНП имеют специальный присоединенный белок, называющийся аполипопротеин В. Аполипопротеин В наподобие моста связывает частицы ХС ЛНП с клетками вашего организма, которые имеют ЛНП-рецептор. Рецептор помогает клеткам «узнавать» частицы ХС ЛНП. Если рецептор или белок аполипопротеин В «работают» плохо, то уровень холестерина в вашей крови повышается. Это является причиной семейной гиперхолестеринемии.

**ВАЖНО**

*Липопротеиды низкой плотности транспортируют холестерин в вашей крови к клеткам. Холестерин нужен для строительства клеток, производства гормонов и производства желчных кислот. Однако, если ХС ЛНП слишком много, он накапливается в стенках кровеносных сосудов в виде атеросклеротических бляшек.*

**Причины семейной гиперхолестеринемии**

Особенности, которые мы наследуем от родителей, определяются информацией, хранящейся в ДНК. ДНК содержит гены, в которых находится информация о всех характеристиках организма. Изменения в генах могут быть причиной наследственных заболеваний. В большинстве случаев, при семейной гиперхолестеринемии эти изменения находятся в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Этот рецептор расположен на поверхности клеток и удаляет частицы ХС ЛНП

**Что такое холестерин липопротеидов низкой плотности?**

Холестерин – это жировая субстанция, которая необходима нашему организму для построения клеток, синтеза гормонов и производства желчных кислот в печени. Однако высокий уровень холестерина в крови может приводить к тому, что лишний холестерин накапливается в стенках кровеносных сосудов, что ведет к образованию атеросклеротических бляшек, сужающих просвет сосуда. Часто атеросклеротические бляшки суживают просвет артерий, кровоснабжающих жизненно важные органы нашего организма: сердце, головной мозг, почки и др., что может приводить к развитию серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. ХС ЛНП – это частицы, которые содержатся в крови и являются транспортной системой, которая переносит холестерин от одних клеток нашего организма к другим. Частицы ХС ЛНП имеют специальный присоединенный белок, называющийся аполипопротеин В. Аполипопротеин В наподобие моста связывает частицы ХС ЛНП с клетками вашего организма, которые имеют ЛНП-рецептор. Рецептор помогает клеткам «узнавать» частицы ХС ЛНП. Если рецептор или белок аполипопротеин В «работают» плохо, то уровень холестерина в вашей крови повышается. Это является причиной семейной гиперхолестеринемии.

**ВАЖНО**

*Липопротеиды низкой плотности транспортируют холестерин в вашей крови к клеткам. Холестерин нужен для строительства клеток, производства гормонов и производства желчных кислот. Однако, если ХС ЛНП слишком много, он накапливается в стенках кровеносных сосудов в виде атеросклеротических бляшек.*

**Причины семейной гиперхолестеринемии**

Особенности, которые мы наследуем от родителей, определяются информацией, хранящейся в ДНК. ДНК содержит гены, в которых находится информация о всех характеристиках организма. Изменения в генах могут быть причиной наследственных заболеваний. В большинстве случаев, при семейной гиперхолестеринемии эти изменения находятся в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Этот рецептор расположен на поверхности клеток и удаляет частицы ХС ЛНП

при длительном нахождении ЛНП в крови вероятность окисления частиц возрастает. Пациенты с СГХС характеризуются длительной экспозицией высокого уровня ХС ЛНП в кровотоке, что и обуславливает раннее и прогрессирующее развитие атеросклероза.

На развитие атеросклероза, в частности ИБС, у пациентов с СГХС оказывают влияние те же факторы риска, что и у лиц без СГХС: модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, низкая физическая активность, ожирение) и немодифицируемые факторы (мужской пол, возраст, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ)). Дополнительные факторы риска атеросклероза, помимо ГХС, увеличивают смертность при СГХС. В мета-анализе 27 исследований, посвященном изучению влияния различных факторов риска на развитие ССЗ у больных с СГХС, была выявлена связь наличия ССЗ с возрастом, мужским полом, гипертонией, сахарным диабетом, индексом массы тела, курением, концентрацией липопротеида(а), уровнем ХС ЛВП и отягощенной наследственностью по раннему развитию атеросклеротических ССЗ.

при длительном нахождении ЛНП в крови вероятность окисления частиц возрастает. Пациенты с СГХС характеризуются длительной экспозицией высокого уровня ХС ЛНП в кровотоке, что и обуславливает раннее и прогрессирующее развитие атеросклероза.

На развитие атеросклероза, в частности ИБС, у пациентов с СГХС оказывают влияние те же факторы риска, что и у лиц без СГХС: модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, низкая физическая активность, ожирение) и немодифицируемые факторы (мужской пол, возраст, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ)). Дополнительные факторы риска атеросклероза, помимо ГХС, увеличивают смертность при СГХС. В мета-анализе 27 исследований, посвященном изучению влияния различных факторов риска на развитие ССЗ у больных с СГХС, была выявлена связь наличия ССЗ с возрастом, мужским полом, гипертонией, сахарным диабетом, индексом массы тела, курением, концентрацией липопротеида(а), уровнем ХС ЛВП и отягощенной наследственностью по раннему развитию атеросклеротических ССЗ.

### 3. Эпидемиология

Согласно последним оценкам, один из 313 человек имеет гетерозиготную СГХС (геСГХС). В группах населения, проявляющих «эффект основателя»: среди жителей Южной Африки, канадской провинции Квебек, Финляндии и ливанцев – распространенность геСГХС достигает 1 на 100 человек. Под термином «эффект основателя» подразумевают ситуацию, когда у проживающих в определенном географическом регионе представителей обособленного этноса, чаще, чем в общей популяции встречается определенная мутация. ГоСГХС является редким, орфанным заболеванием, и ее встречаемость в популяции составляет около 1:160 000–300 000 человек. Истинная распространенность гоСГХС в мире не известна и была рассчитана на основании данных немногочисленных эпидемиологических исследований. С целью изучения распространенности факторов риска ССЗ в 12 регионах РФ проводится исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в некоторых регионах России). При дополнительном анализе данных обследования жителей Тюменской и Кемеровской областей, распространенность определенной СГХС составила 1:407, а вероятной СГХС – 1:148.

СГХС является причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) до 45 лет в 20% случаев. Пациенты с СГХС имеют также повышенный риск развития преждевременной смерти. У мужчин, больных геСГХС, в случае отсутствия лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4%, к 50 годам – 51,4%, к 60 годам – 85,4%, а у женщин к 60 годам – у 53,3%. Согласно докладу ВОЗ (1997), 50% мужчин с геСГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС. В России средняя продолжительность жизни у мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин 62 года. У нелеченных пациентов с гоСГХС атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, и продолжительность жизни составляет не более 30 лет.

### 3. Эпидемиология

Согласно последним оценкам, один из 313 человек имеет гетерозиготную СГХС (геСГХС). В группах населения, проявляющих «эффект основателя»: среди жителей Южной Африки, канадской провинции Квебек, Финляндии и ливанцев – распространенность геСГХС достигает 1 на 100 человек. Под термином «эффект основателя» подразумевают ситуацию, когда у проживающих в определенном географическом регионе представителей обособленного этноса, чаще, чем в общей популяции встречается определенная мутация. ГоСГХС является редким, орфанным заболеванием, и ее встречаемость в популяции составляет около 1:160 000–300 000 человек. Истинная распространенность гоСГХС в мире не известна и была рассчитана на основании данных немногочисленных эпидемиологических исследований. С целью изучения распространенности факторов риска ССЗ в 12 регионах РФ проводится исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в некоторых регионах России). При дополнительном анализе данных обследования жителей Тюменской и Кемеровской областей, распространенность определенной СГХС составила 1:407, а вероятной СГХС – 1:148.

СГХС является причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) до 45 лет в 20% случаев. Пациенты с СГХС имеют также повышенный риск развития преждевременной смерти. У мужчин, больных геСГХС, в случае отсутствия лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4%, к 50 годам – 51,4%, к 60 годам – 85,4%, а у женщин к 60 годам – у 53,3%. Согласно докладу ВОЗ (1997), 50% мужчин с геСГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС. В России средняя продолжительность жизни у мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин 62 года. У нелеченных пациентов с гоСГХС атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, и продолжительность жизни составляет не более 30 лет.

### Информация для пациента

#### СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Что такое гиперхолестеринемия?

Семейная гиперхолестеринемия – это наследственное заболевание, при котором генетическое повреждение является причиной высокого уровня холестерина крови и передается из поколения в поколение, иногда возможна передача заболевания через поколение. Гиперхолестеринемия означает высокий холестерин крови. Тип холестерина, который специфично повышается при семейной гиперхолестеринемии – холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Семейная гиперхолестеринемия – одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний. Приблизительно 1 из 200 человек в мире имеет генетические повреждения, являющиеся причиной семейной гиперхолестеринемии. Если один из родителей имеет семейную гиперхолестеринемию, то в 50% случаев она будет у его сына или дочери.

Семейная гиперхолестеринемия связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Риск различается от семьи к семье и зависит от уровня холестерина, других наследственных факторов, факторов образа жизни, таких как питание, курение, уровень физической активности, и даже от того, мужчина вы или женщина. Женщины с семейной гиперхолестеринемией заболевают сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте 55–60 лет, а мужчины 45–50 лет. Важно как можно раньше (идеально в детском возрасте) выявлять и правильно лечить семейную гиперхолестеринемию, так как это значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### ВАЖНО

*Семейная гиперхолестеринемия наследуется и передается в семье. Наличие высокого холестерина крови, особенно высокого ХС ЛНП, повышает риск раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний.*

### Информация для пациента

#### СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Что такое гиперхолестеринемия?

Семейная гиперхолестеринемия – это наследственное заболевание, при котором генетическое повреждение является причиной высокого уровня холестерина крови и передается из поколения в поколение, иногда возможна передача заболевания через поколение. Гиперхолестеринемия означает высокий холестерин крови. Тип холестерина, который специфично повышается при семейной гиперхолестеринемии – холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Семейная гиперхолестеринемия – одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний. Приблизительно 1 из 200 человек в мире имеет генетические повреждения, являющиеся причиной семейной гиперхолестеринемии. Если один из родителей имеет семейную гиперхолестеринемию, то в 50% случаев она будет у его сына или дочери.

Семейная гиперхолестеринемия связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Риск различается от семьи к семье и зависит от уровня холестерина, других наследственных факторов, факторов образа жизни, таких как питание, курение, уровень физической активности, и даже от того, мужчина вы или женщина. Женщины с семейной гиперхолестеринемией заболевают сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте 55–60 лет, а мужчины 45–50 лет. Важно как можно раньше (идеально в детском возрасте) выявлять и правильно лечить семейную гиперхолестеринемию, так как это значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### ВАЖНО

*Семейная гиперхолестеринемия наследуется и передается в семье. Наличие высокого холестерина крови, особенно высокого ХС ЛНП, повышает риск раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний.*



136. Safarova M.S., Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Matchin Yu.G., Atanesyan R.V., Adamova I.Yu., Utkina E.A., Konovalov G.A., Pokrovsky S.N. Effect of specific Lp(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler. Suppl.* 2013;14:93-99.
137. Taylor A., Wang D., Patel K., Whittall R., Wood G., Farrer M., Neely R.D., Fairgrieve S., Nair D., Barbir M., Jones J.L., Egan S., Everdale R., Lolin Y., Hughes E., Cooper J.A., Hadfield S.G., Norbury G., Humphries S.E. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet.* 2010;77(6):572-580.
138. Thompson G.R., Seed M., Nithyananthan S., McCarthy S., Thorogood M. Genotypic and phenotypic variation in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1):75-80.
139. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 2016;102(13):1003-8.
140. Thompson G.R., Lowenthal R., Myant N.B. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1975;1(7918):1208-1211.
141. Thompson G.R. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular diseases. *Atheroscler. Suppl.* 2013;14(1):67-70.
142. Tatami R., Inoue N., Itoh H., Kishino B., Koga N., Nakashima Y., Nishide T., Okamura K., Saito Y., Teramoto T. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *The LARS Investigators. Atherosclerosis.* 1992;95(1):1-13.
143. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-19C.
144. Vega G.L., Grundy S.M. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1986;78:1410-1414.
145. Vuorio A., Doherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia — trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315-20.
146. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Wittman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
147. van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011;123:1167-1173.
148. Wilkinon C.E., Hand E.A., Fliegelman M.T. Essential familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 1948; 29:671.
149. Widhalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):239-47.
150. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhausen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-2437.
151. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buijler HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in Rodenburg et al Statin Treatment in Children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-337.
152. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2004;363(9406):369-70.
153. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:599.
154. Wang N, Tall AR. New approach to PCSK9 therapeutics. *N Engl J Med* 2017; 376:41-51.
155. Yamamoto T., Davis C.G., Brown M.S., Schneider W.J., Casey M.L., Goldstein J.L., Russell D.W. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell.* 1984;39(1):27-38.
156. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ.* 2006;174(8):1124-9.
157. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 632-646.

136. Safarova M.S., Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Matchin Yu.G., Atanesyan R.V., Adamova I.Yu., Utkina E.A., Konovalov G.A., Pokrovsky S.N. Effect of specific Lp(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler. Suppl.* 2013;14:93-99.
137. Taylor A., Wang D., Patel K., Whittall R., Wood G., Farrer M., Neely R.D., Fairgrieve S., Nair D., Barbir M., Jones J.L., Egan S., Everdale R., Lolin Y., Hughes E., Cooper J.A., Hadfield S.G., Norbury G., Humphries S.E. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet.* 2010;77(6):572-580.
138. Thompson G.R., Seed M., Nithyananthan S., McCarthy S., Thorogood M. Genotypic and phenotypic variation in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1):75-80.
139. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 2016;102(13):1003-8.
140. Thompson G.R., Lowenthal R., Myant N.B. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1975;1(7918):1208-1211.
141. Thompson G.R. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular diseases. *Atheroscler. Suppl.* 2013;14(1):67-70.
142. Tatami R., Inoue N., Itoh H., Kishino B., Koga N., Nakashima Y., Nishide T., Okamura K., Saito Y., Teramoto T. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *The LARS Investigators. Atherosclerosis.* 1992;95(1):1-13.
143. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-19C.
144. Vega G.L., Grundy S.M. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1986;78:1410-1414.
145. Vuorio A., Doherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia — trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315-20.
146. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Wittman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
147. van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011;123:1167-1173.
148. Wilkinon C.E., Hand E.A., Fliegelman M.T. Essential familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 1948; 29:671.
149. Widhalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):239-47.
150. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhausen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-2437.
151. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buijler HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in Rodenburg et al Statin Treatment in Children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-337.
152. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2004;363(9406):369-70.
153. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:599.
154. Wang N, Tall AR. New approach to PCSK9 therapeutics. *N Engl J Med* 2017; 376:41-51.
155. Yamamoto T., Davis C.G., Brown M.S., Schneider W.J., Casey M.L., Goldstein J.L., Russell D.W. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell.* 1984;39(1):27-38.
156. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ.* 2006;174(8):1124-9.
157. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 632-646.

## 4. Клиническая картина

Поскольку СГХС является результатом генетического нарушения или нарушений, ГХС развивается уже с рождения. Нарушение липидного обмена при СГХС, как правило, соответствует гиперлипидемии 2а типа по классификации D. Fredrickson и характеризуется значительным повышением уровня ХС ЛНП. У пациентов с геСГХС концентрация ХС ЛНП варьирует от 5 до 13 ммоль/л, гомозиготной формой – превышает 13 ммоль/л.

В результате выраженной ГХС возникает атеросклеротическое поражение сосудов, в первую очередь коронарных, приводящее к раннему развитию ИБС. Частота развития цереброваскулярных заболеваний у больных с СГХС составляет 5–10%. В связи с тем, что ГХС сама по себе не вызывает никаких жалоб, заболевание длительные годы протекает бессимптомно и зачастую манифестирует в виде ИБС, в частности, ИМ или внезапной смерти.

У 30–55% пациентов с СГХС выявляются сухожильные кантомы, которые можно обнаружить в любом возрасте. Выделяют кожные (туберозные), сухожильные и эруптивные кантомы. Как правило, они локализуются в области сухожилий разгибателей пальцев рук и ахилловых сухожилий. Наличие кантом ахилловых сухожилий является патогномичным признаком СГХС. Межпальцевые кантомы, особенно между большим и указательным пальцами, являются патогномичными для гоСГХС. Менее специфичными являются кантелазмы, которые могут встречаться у лиц с нормальным уровнем холестерина. По крайней мере в половине случаев появление кантелазм не связано с СГХС. Накопление холестерина в радужке глаза формирует липоидную дугу роговицы. Наличие липоидной дуги роговицы – это патогномичный признак СГХС только в случае ее выявления в возрасте до 45 лет. Частота выявления липоидной дуги у больных с геСГХС составляет около 10% до 30-летнего возраста и около 50% после 30 лет. Выявление липоидной дуги роговицы у лиц старше 45 лет не применимо в качестве диагностического критерия СГХС. Для пациентов с гоСГХС характерны также кожные кантомы. В целом наличие кантом свидетельствует в пользу наследственных нарушений липидного обмена. У таких больных ИБС может развиваться в возрасте 30–40 лет, а иногда и в более молодом возрасте.

## 4. Клиническая картина

Поскольку СГХС является результатом генетического нарушения или нарушений, ГХС развивается уже с рождения. Нарушение липидного обмена при СГХС, как правило, соответствует гиперлипидемии 2а типа по классификации D. Fredrickson и характеризуется значительным повышением уровня ХС ЛНП. У пациентов с геСГХС концентрация ХС ЛНП варьирует от 5 до 13 ммоль/л, гомозиготной формой – превышает 13 ммоль/л.

В результате выраженной ГХС возникает атеросклеротическое поражение сосудов, в первую очередь коронарных, приводящее к раннему развитию ИБС. Частота развития цереброваскулярных заболеваний у больных с СГХС составляет 5–10%. В связи с тем, что ГХС сама по себе не вызывает никаких жалоб, заболевание длительные годы протекает бессимптомно и зачастую манифестирует в виде ИБС, в частности, ИМ или внезапной смерти.

У 30–55% пациентов с СГХС выявляются сухожильные кантомы, которые можно обнаружить в любом возрасте. Выделяют кожные (туберозные), сухожильные и эруптивные кантомы. Как правило, они локализуются в области сухожилий разгибателей пальцев рук и ахилловых сухожилий. Наличие кантом ахилловых сухожилий является патогномичным признаком СГХС. Межпальцевые кантомы, особенно между большим и указательным пальцами, являются патогномичными для гоСГХС. Менее специфичными являются кантелазмы, которые могут встречаться у лиц с нормальным уровнем холестерина. По крайней мере в половине случаев появление кантелазм не связано с СГХС. Накопление холестерина в радужке глаза формирует липоидную дугу роговицы. Наличие липоидной дуги роговицы – это патогномичный признак СГХС только в случае ее выявления в возрасте до 45 лет. Частота выявления липоидной дуги у больных с геСГХС составляет около 10% до 30-летнего возраста и около 50% после 30 лет. Выявление липоидной дуги роговицы у лиц старше 45 лет не применимо в качестве диагностического критерия СГХС. Для пациентов с гоСГХС характерны также кожные кантомы. В целом наличие кантом свидетельствует в пользу наследственных нарушений липидного обмена. У таких больных ИБС может развиваться в возрасте 30–40 лет, а иногда и в более молодом возрасте.

ГоСГХС характеризуется поражением корня аорты и аортального клапана (чаще встречается надклапанный аортальный стеноз), быстро прогрессирующим атеросклерозом коронарных артерий с развитием стенокардии напряжения и ИМ до 20 лет. Возникновению аортального стеноза может способствовать повышение уровня липопротеида(а). При аускультации области сердца нередко выслушивается грубый систолический шум с наибольшей интенсивностью в области проекции аортального клапана. Этот шум обусловлен формирующимся стенозом устья аорты и уплотнением стенок аорты. При выслушивании других сосудистых областей иногда можно услышать шумы в области шеи (атеросклероз сонных артерий), в проекции брюшной аорты.

Длительность воздействия и тяжесть ГХС определяют объем и выраженность атеросклеротического поражения сосудов и ксантоматоза. Для вариантов гена *LDLR* тяжесть фенотипа определяется остаточной активностью ЛНП-рецепторов. В зависимости от степени активности ЛНП-рецепторов на фибробластах кожи различают нулевые (активность ЛНП-рецепторов < 2%) и дефектные (активность ЛНП-рецепторов 2–25%) мутации гена *LDLR*. При отсутствии рецепторов средняя продолжительность жизни не превышает 30 лет. Наиболее высокий уровень ХС ЛНП среди больных с СГХС имеют гомозиготные носители нулевой мутации *LDLR*.

Пациенты с СГХС, даже при отсутствии ССЗ атеросклеротического генеза, относятся к группе высокого риска, а при их наличии – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

ГоСГХС характеризуется поражением корня аорты и аортального клапана (чаще встречается надклапанный аортальный стеноз), быстро прогрессирующим атеросклерозом коронарных артерий с развитием стенокардии напряжения и ИМ до 20 лет. Возникновению аортального стеноза может способствовать повышение уровня липопротеида(а). При аускультации области сердца нередко выслушивается грубый систолический шум с наибольшей интенсивностью в области проекции аортального клапана. Этот шум обусловлен формирующимся стенозом устья аорты и уплотнением стенок аорты. При выслушивании других сосудистых областей иногда можно услышать шумы в области шеи (атеросклероз сонных артерий), в проекции брюшной аорты.

Длительность воздействия и тяжесть ГХС определяют объем и выраженность атеросклеротического поражения сосудов и ксантоматоза. Для вариантов гена *LDLR* тяжесть фенотипа определяется остаточной активностью ЛНП-рецепторов. В зависимости от степени активности ЛНП-рецепторов на фибробластах кожи различают нулевые (активность ЛНП-рецепторов < 2%) и дефектные (активность ЛНП-рецепторов 2–25%) мутации гена *LDLR*. При отсутствии рецепторов средняя продолжительность жизни не превышает 30 лет. Наиболее высокий уровень ХС ЛНП среди больных с СГХС имеют гомозиготные носители нулевой мутации *LDLR*.

Пациенты с СГХС, даже при отсутствии ССЗ атеросклеротического генеза, относятся к группе высокого риска, а при их наличии – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

117. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):280-290.
118. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP, ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1520-1530.
119. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-1519.
120. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664–8.
121. Südhof T.C., Goldstein J.L., Brown M.S., Russell D.W. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science.* 2018;228(4701):815–822.
122. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(4):214–225.
123. Soufi M, Sattler AM, Maerz W, Starke A, Herzum M, Maisch B, Schaefer JR. A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis.* 2004;74(1):11.
124. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(5):44.
125. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M, Havekes LM, Frants RR, Kastelein JJ, Smelt AH. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2000;149(2):421-5.
126. Sjouke B.D., Kusters M., Kindt I., Besseling J., Defesche J.C., Sijbrands E.J., Roeters van Lennep J.E., Stalenhoef A.F., Wiegman A., de Graaf J., Fouchier S.W., Kastelein J.J., Hovingh G.K. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2014;36(9):560–565.
127. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet.* 1969;2(7635):1380-2.
128. Santos R.D., Gidding S., Hegele R.A., Cuchel M.A., Barter P.J., Watts G.F., Baum S.J., Catapano A.L., Chapman M.J., Defesche J.C., Folco E., Freiburger T., Genest J., Hovingh G.K., Haradashiba M., Humphries S.E., Jackson A.S., Mata P., Moriarty P.M., Raal F.J., Alrasidi K., Ray K.K., Reiner Z., Sijbrands E.J., 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; 4(10):850–861.
129. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
130. Smilde T.J., Wissen V.S., Wollersheim H., Trip M.D., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357(9256):577–581.
131. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z, Seper C, Gimpelewicz CR. Efficacy and tolerability of Fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone and the combination of Fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Am J Cardiol* 2008;101:490–496.
132. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 17;63(23):2541-2548.
133. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJovne C, Williams CL, Isaacs JH, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Gormley GJ. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281: 137–144.
134. Stefanutti C., Vivenzio A., S. Giacomo S.D., Mazzarella B., Bosco G., Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion.* 2009;49(7):1461–1470.
135. Schatz U., Tselmin S., Muller G., Julius U., Hohenstein B., Fischer S., et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels - A multicenter observational study. *Atheroscler. Suppl.* - 2017;30: 246-252.

117. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):280-290.
118. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP, ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1520-1530.
119. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-1519.
120. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664–8.
121. Südhof T.C., Goldstein J.L., Brown M.S., Russell D.W. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science.* 2018;228(4701):815–822.
122. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(4):214–225.
123. Soufi M, Sattler AM, Maerz W, Starke A, Herzum M, Maisch B, Schaefer JR. A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis.* 2004;74(1):11.
124. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(5):44.
125. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M, Havekes LM, Frants RR, Kastelein JJ, Smelt AH. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2000;149(2):421-5.
126. Sjouke B.D., Kusters M., Kindt I., Besseling J., Defesche J.C., Sijbrands E.J., Roeters van Lennep J.E., Stalenhoef A.F., Wiegman A., de Graaf J., Fouchier S.W., Kastelein J.J., Hovingh G.K. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2014;36(9):560–565.
127. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet.* 1969;2(7635):1380-2.
128. Santos R.D., Gidding S., Hegele R.A., Cuchel M.A., Barter P.J., Watts G.F., Baum S.J., Catapano A.L., Chapman M.J., Defesche J.C., Folco E., Freiburger T., Genest J., Hovingh G.K., Haradashiba M., Humphries S.E., Jackson A.S., Mata P., Moriarty P.M., Raal F.J., Alrasidi K., Ray K.K., Reiner Z., Sijbrands E.J., 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; 4(10):850–861.
129. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
130. Smilde T.J., Wissen V.S., Wollersheim H., Trip M.D., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357(9256):577–581.
131. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z, Seper C, Gimpelewicz CR. Efficacy and tolerability of Fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone and the combination of Fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Am J Cardiol* 2008;101:490–496.
132. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 17;63(23):2541-2548.
133. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJovne C, Williams CL, Isaacs JH, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Gormley GJ. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281: 137–144.
134. Stefanutti C., Vivenzio A., S. Giacomo S.D., Mazzarella B., Bosco G., Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion.* 2009;49(7):1461–1470.
135. Schatz U., Tselmin S., Muller G., Julius U., Hohenstein B., Fischer S., et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels - A multicenter observational study. *Atheroscler. Suppl.* - 2017;30: 246-252.



100. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271.
101. Mata N, Alonso R, Banegas JR, Zambón D, Brea A, Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. *Eur J Public Health*. 2014;24(2):221–5.
102. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:74–80.
103. Moriarty PM et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin-rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–769.
104. Marteau T, Senior V, Humphries SE, Bobrow M, Cranston T, Crook MA, Day L, Fernandez M, Horne R, Iversen A, Jackson Z, Lynas J, Middleton-Price H, Savine R, Sikorski J, Watson M, Weinman J, Wierzbicki AS, Wray R. Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomized controlled trial. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(3):285–93.
105. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1769–1781.
106. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovonen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskiran M.R., Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–3490.
107. Neil H.A., Hawkins M.M., Durrington P.N., Betteridge D.J., Capps N.E., Humphries S.E. Non-coronary heart disease mortality and risk of fatal cancer in patients with treated heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis*. 2005;179(2):293–297.
108. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial hypercholesterolemia: identification and management. NICE publishes updated familial hypercholesterolemia guidance. *Br J Cardiol*. 2017;24:129.
109. Nissen SE et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580–90.
110. Ougueram K, Chetiveaux M, Zair Y, Costet P, Abifadel M, Varret M, Boileau C, Magot T, Krempf M. Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1448–53.
111. Pérez de Isla L., Alonso R., Mata N., Saltijeral A., Muñoz O., Rubio-Marin P., Diaz-Diaz J.L., Fuentes F., de Andrés R., Zambón D., Galiana J., Piedecausa M., Aguado R., Mosquera D., Vidal J.I., Ruiz E., Manjón L., Mauri M., Padró T., Miramontes-González J.P., Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004–2010.
112. Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Filho R, Santos RD. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Aug;103(2):118–23. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñoz O, Rubio-Marin P, Diaz-Diaz JL, Fuentes F, de Andrés R, Zambón D, Galiana J, Piedecausa M, Aguado R, Mosquera D, Vidal JI, Ruiz E, Manjón L, Mauri M, Padró T, Miramontes JP, Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004–10.
113. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316: 1043–1047.
114. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Safarova M.S., Balakhonova T.V., Matchin Yu.G., Adamova I.Yu., Kononov G.A., Ezhov M.V. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler. Suppl*. 2017;30:166–173.
115. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L., Langslet G., Scott R., Olsson A.G., Sullivan D., Hovingh G.K., Cariou B., Gouni-Berthold I., Somaratne R., Bridges L., Scott R., Wasserman S.M., Gaudet D. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331–340.
116. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341–350.

100. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271.
101. Mata N, Alonso R, Banegas JR, Zambón D, Brea A, Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. *Eur J Public Health*. 2014;24(2):221–5.
102. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:74–80.
103. Moriarty PM et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin-rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–769.
104. Marteau T, Senior V, Humphries SE, Bobrow M, Cranston T, Crook MA, Day L, Fernandez M, Horne R, Iversen A, Jackson Z, Lynas J, Middleton-Price H, Savine R, Sikorski J, Watson M, Weinman J, Wierzbicki AS, Wray R. Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomized controlled trial. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(3):285–93.
105. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1769–1781.
106. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovonen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskiran M.R., Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–3490.
107. Neil H.A., Hawkins M.M., Durrington P.N., Betteridge D.J., Capps N.E., Humphries S.E. Non-coronary heart disease mortality and risk of fatal cancer in patients with treated heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis*. 2005;179(2):293–297.
108. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial hypercholesterolemia: identification and management. NICE publishes updated familial hypercholesterolemia guidance. *Br J Cardiol*. 2017;24:129.
109. Nissen SE et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580–90.
110. Ougueram K, Chetiveaux M, Zair Y, Costet P, Abifadel M, Varret M, Boileau C, Magot T, Krempf M. Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1448–53.
111. Pérez de Isla L., Alonso R., Mata N., Saltijeral A., Muñoz O., Rubio-Marin P., Diaz-Diaz J.L., Fuentes F., de Andrés R., Zambón D., Galiana J., Piedecausa M., Aguado R., Mosquera D., Vidal J.I., Ruiz E., Manjón L., Mauri M., Padró T., Miramontes-González J.P., Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004–2010.
112. Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Filho R, Santos RD. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Aug;103(2):118–23. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñoz O, Rubio-Marin P, Diaz-Diaz JL, Fuentes F, de Andrés R, Zambón D, Galiana J, Piedecausa M, Aguado R, Mosquera D, Vidal JI, Ruiz E, Manjón L, Mauri M, Padró T, Miramontes JP, Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004–10.
113. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316: 1043–1047.
114. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Safarova M.S., Balakhonova T.V., Matchin Yu.G., Adamova I.Yu., Kononov G.A., Ezhov M.V. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler. Suppl*. 2017;30:166–173.
115. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L., Langslet G., Scott R., Olsson A.G., Sullivan D., Hovingh G.K., Cariou B., Gouni-Berthold I., Somaratne R., Bridges L., Scott R., Wasserman S.M., Gaudet D. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331–340.
116. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341–350.

## 5. Выявление пациентов с СГХС

Наиболее целесообразным подходом для выявления новых случаев СГХС является проведение целевого скрининга, направленного на диагностику данного заболевания среди следующих категорий лиц:

- с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС (ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 3,5 ммоль/л у детей);
- с индивидуальным анамнезом раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза;
- с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами.

Для диагностики СГХС необходимо проведение обследования, направленного на исключение причин вторичных гиперлипидемий, таких как нарушение диеты, употребление насыщенных жиров, транс-жиров, анорексия, использование лекарственных препаратов: циклоспорина, диуретиков, глюкокортикоидов, амиодарона, иммунодепрессантов, комбинированных оральных контрацептивов, высокоактивной антивирусной терапии при ВИЧ. Причиной вторичных гиперлипидемий могут явиться следующие заболевания: холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и нарушения метаболизма: гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга, а также беременность. При этом наличие у пациента этих факторов не исключает диагноз СГХС. Возможно сочетание СГХС и вторичных нарушений липидного обмена (табл. 1).

## 5. Выявление пациентов с СГХС

Наиболее целесообразным подходом для выявления новых случаев СГХС является проведение целевого скрининга, направленного на диагностику данного заболевания среди следующих категорий лиц:

- с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС (ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 3,5 ммоль/л у детей);
- с индивидуальным анамнезом раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза;
- с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами.

Для диагностики СГХС необходимо проведение обследования, направленного на исключение причин вторичных гиперлипидемий, таких как нарушение диеты, употребление насыщенных жиров, транс-жиров, анорексия, использование лекарственных препаратов: циклоспорина, диуретиков, глюкокортикоидов, амиодарона, иммунодепрессантов, комбинированных оральных контрацептивов, высокоактивной антивирусной терапии при ВИЧ. Причиной вторичных гиперлипидемий могут явиться следующие заболевания: холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и нарушения метаболизма: гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга, а также беременность. При этом наличие у пациента этих факторов не исключает диагноз СГХС. Возможно сочетание СГХС и вторичных нарушений липидного обмена (табл. 1).



Таблица 1. Основные причины вторичной гиперхолестеринемии

<b>Нарушение диеты</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Насыщенные жиры</li> <li>• Транс-жиры</li> <li>• Анорексия</li> </ul>
<b>Лекарственные препараты</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Циклоспорин**</li> <li>• Диуретики</li> <li>• Глюкокортикоиды</li> <li>• Амiodарон**</li> <li>• Иммунодепрессанты</li> <li>• Комбинированные оральные контрацептивы</li> <li>• Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ</li> </ul>
<b>Заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Холестаз</li> <li>• Нефротический синдром</li> <li>• Хроническая болезнь почек</li> <li>• Сахарный диабет</li> </ul>
<b>Нарушения метаболизма</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипотиреоз</li> <li>• Ожирение</li> <li>• Синдром Кушинга</li> </ul>
<b>Физиологические состояния</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность</li> </ul>

У 20–30% пациентов с клиническим диагнозом СГХС заболевание имеет полигенный характер. Для подтверждения гетерозиготной СГХС выполняется молекулярно-генетическое исследование, направленное на обнаружение патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*.

- Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, Buller HR, Bakker HD. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996;39:867–871.
- Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl*. 2009;10(5):21–26.
- Kitano Y, Thompson G.R. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone. *Ther. Apher*. 1997;1(2):187–190.
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C., ProLiFe-Study G. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines // *Clin. Res. Cardiol. Suppl*. 2017;12(1):38–43.
- Khan T.Z., Hsu L.Y., Arai A.E., Rhodes S., Pottle A., Wage R., et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur. Heart J*. 2017;38(20):1561–1569.
- Lambert G., Sjouke B., Choque B., Kastelein J.J., Hovingh G.K. The PCSK9 decade. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2515–2524.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–2346.
- Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(5):403–25.
- Landmesser U., Chapman M.J., Stock J.K., Amarencu P., Belch J.J., Borén J., Farnier M., Ference B.A., Gielen S., Graham I., Grobbee D.E., Hovingh G.K., Lüscher T.F., Piepoli M.F., Ray K.K., Stroes E.S., Wiklund O., Windecker S., Zamorano J.L., Pinto F., Tokgozoglul L., Bax J.J., Catapano A.L. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1131–1143.
- Melendez Q.M., Krishnaji S.T., Wooten C.J., Lopez D. Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2017;625:39–53.
- Myant N.B. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1993;104(1–2):1–18.
- Merino-Ibarra E, Castillo S, Mozas P, Cénarro A, Martorell E, Díaz JL, Suárez-Tembra M, Alonso R, Civeira F, Mata P, Poci M. Screening of *APOB* gene mutations in subjects with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Hum Biol*. 2005;77(5):663–73.
- Mach F, Baigent C, Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglul L., Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
- Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(6):2069–74.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1769–1781.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111–188.
- Michaelides AP, Fourlas CA, Pitsavos C, Andrikopoulos GK, Skoumas I, Kartzalis A, Katsaros A, Stougiannos P, Stefanadis CI. Exercise testing in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Coron Artery Dis*. 2004;15(8):461–5.
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S et al. «2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology». *Eur Heart J* 2013; 34, 2949–3003.
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2):S5–S21.

Таблица 1. Основные причины вторичной гиперхолестеринемии

<b>Нарушение диеты</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Насыщенные жиры</li> <li>• Транс-жиры</li> <li>• Анорексия</li> </ul>
<b>Лекарственные препараты</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Циклоспорин**</li> <li>• Диуретики</li> <li>• Глюкокортикоиды</li> <li>• Амiodарон**</li> <li>• Иммунодепрессанты</li> <li>• Комбинированные оральные контрацептивы</li> <li>• Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ</li> </ul>
<b>Заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Холестаз</li> <li>• Нефротический синдром</li> <li>• Хроническая болезнь почек</li> <li>• Сахарный диабет</li> </ul>
<b>Нарушения метаболизма</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипотиреоз</li> <li>• Ожирение</li> <li>• Синдром Кушинга</li> </ul>
<b>Физиологические состояния</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность</li> </ul>

У 20–30% пациентов с клиническим диагнозом СГХС заболевание имеет полигенный характер. Для подтверждения гетерозиготной СГХС выполняется молекулярно-генетическое исследование, направленное на обнаружение патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*.

- Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, Buller HR, Bakker HD. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996;39:867–871.
- Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl*. 2009;10(5):21–26.
- Kitano Y, Thompson G.R. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone. *Ther. Apher*. 1997;1(2):187–190.
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C., ProLiFe-Study G. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines // *Clin. Res. Cardiol. Suppl*. 2017;12(1):38–43.
- Khan T.Z., Hsu L.Y., Arai A.E., Rhodes S., Pottle A., Wage R., et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur. Heart J*. 2017;38(20):1561–1569.
- Lambert G., Sjouke B., Choque B., Kastelein J.J., Hovingh G.K. The PCSK9 decade. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2515–2524.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–2346.
- Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(5):403–25.
- Landmesser U., Chapman M.J., Stock J.K., Amarencu P., Belch J.J., Borén J., Farnier M., Ference B.A., Gielen S., Graham I., Grobbee D.E., Hovingh G.K., Lüscher T.F., Piepoli M.F., Ray K.K., Stroes E.S., Wiklund O., Windecker S., Zamorano J.L., Pinto F., Tokgozoglul L., Bax J.J., Catapano A.L. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1131–1143.
- Melendez Q.M., Krishnaji S.T., Wooten C.J., Lopez D. Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2017;625:39–53.
- Myant N.B. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1993;104(1–2):1–18.
- Merino-Ibarra E, Castillo S, Mozas P, Cénarro A, Martorell E, Díaz JL, Suárez-Tembra M, Alonso R, Civeira F, Mata P, Poci M. Screening of *APOB* gene mutations in subjects with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Hum Biol*. 2005;77(5):663–73.
- Mach F, Baigent C, Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglul L., Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
- Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(6):2069–74.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1769–1781.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111–188.
- Michaelides AP, Fourlas CA, Pitsavos C, Andrikopoulos GK, Skoumas I, Kartzalis A, Katsaros A, Stougiannos P, Stefanadis CI. Exercise testing in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Coron Artery Dis*. 2004;15(8):461–5.
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S et al. «2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology». *Eur Heart J* 2013; 34, 2949–3003.
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2):S5–S21.

58. Hobbs H.H., Russell D.W., Brown M.S., Goldstein J.L. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet.* 1990;24:133-170.

59. Hopkins P.N., Defesche J., Fouchier S.W., Bruckert E., Luc G., Cariou B., Sjouke B., Leren T.P., Harada-Shiba M., Mabuchi H., Rabès J.P., Carrié A., van Heyningen C., Carreau V., Farnier M., Teoh Y.P., Bourbon M., Kawashiri M.A., Nohara A., Soran H., Marais A.D., Tada H., Abifadel M., Boileau C., Chanu B., Katsuda S., Kishimoto I., Lambert G., Makino H., Miyamoto Y., Pichelin M., Yagi K., Yamagishi M., Zair Y., Mellis S., Yancopoulos G.D., Stahl N., Mendoza J., Du Y., Hamon S., Krempf M., Swergold G.D. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(6):823-831.

60. Harada-Shiba M., Takagi A., Miyamoto Y., Tsushima M., Ikeda Y., Yokoyama S., Yamamoto A. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2541-2547.

61. Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34(13):962-971.

62. Humphries SE, Cranston T, Allen M, Middleton-Price H, Fernandez MC, Senior V, Hawe E, Iversen A, Wray R, Crook MA, Wierzbicki AS. Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolaemia: relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing. *J Mol Med (Berl).* 2006;84(3):203-14.

63. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:556-572.

64. Hagger MS, Hardcastle SJ, Hingley C, Strickland E, Pang J, Watts GF. Predicting Self-Management Behaviors in Familial Hypercholesterolemia Using an Integrated Theoretical Model: the Impact of Beliefs About Illnesses and Beliefs About Behaviors. *Int J Behav Med.* 2016;23(3):282-294.

65. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Coll B, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(6):1448-1457.

66. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:667-74.

67. Hohenstein B, Julius U, Lansberg P, Jaeger B, Mellwig K.P, Weiss N, et al. Rationale and design of MultiSELECT: A European Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes. *Atheroscler. Suppl.* 2017;30:180-186.

68. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pfleiderer T, Osterkorn D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:154-162.

69. Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Arnold K.S., Mahley R.W., Krauss R.M., Vega G.L., Grundy S.M. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1987;84(19):6919-6923.

70. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004;256:482-490.

71. Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation.* 2002;106:2231-2237.

72. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-407.

73. Klančar G., Grošelj U., Kovač J., Bratanič N., Bratina N., Trebušak Podkrajšek K., Battelino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250-1257.

74. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:351-359.

75. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med.* 2009;49:473-475.

76. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S., Zwinderman A.H., Bots M.L., Stalenhoef A.F., Visseren F.L., Sijbrands E.J., Trip M.D., Stein E.A., Gaudet D., Duivenvoorden R., Veltri E.P., Marais A.D., de Groot E. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1431-1443.

77. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G., Hovingh G.K., Ceska R., Dufour R., Blom D., Civeira F., Krempf M., Lorenzato C., Zhao J., Pordy R., Baccara-Dinet M.T., Gipe D.A., Geiger M.J., Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015;36(43):2996-3003.

78. Kastelein J.J., Hovingh G.K., Langslet G., Baccara-Dinet M.T., Gipe D.A., Chaudhari U., Zhao J., Minini P., Farnier M. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(1):195-203.

58. Hobbs H.H., Russell D.W., Brown M.S., Goldstein J.L. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet.* 1990;24:133-170.

59. Hopkins P.N., Defesche J., Fouchier S.W., Bruckert E., Luc G., Cariou B., Sjouke B., Leren T.P., Harada-Shiba M., Mabuchi H., Rabès J.P., Carrié A., van Heyningen C., Carreau V., Farnier M., Teoh Y.P., Bourbon M., Kawashiri M.A., Nohara A., Soran H., Marais A.D., Tada H., Abifadel M., Boileau C., Chanu B., Katsuda S., Kishimoto I., Lambert G., Makino H., Miyamoto Y., Pichelin M., Yagi K., Yamagishi M., Zair Y., Mellis S., Yancopoulos G.D., Stahl N., Mendoza J., Du Y., Hamon S., Krempf M., Swergold G.D. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(6):823-831.

60. Harada-Shiba M., Takagi A., Miyamoto Y., Tsushima M., Ikeda Y., Yokoyama S., Yamamoto A. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2541-2547.

61. Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34(13):962-971.

62. Humphries SE, Cranston T, Allen M, Middleton-Price H, Fernandez MC, Senior V, Hawe E, Iversen A, Wray R, Crook MA, Wierzbicki AS. Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolaemia: relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing. *J Mol Med (Berl).* 2006;84(3):203-14.

63. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:556-572.

64. Hagger MS, Hardcastle SJ, Hingley C, Strickland E, Pang J, Watts GF. Predicting Self-Management Behaviors in Familial Hypercholesterolemia Using an Integrated Theoretical Model: the Impact of Beliefs About Illnesses and Beliefs About Behaviors. *Int J Behav Med.* 2016;23(3):282-294.

65. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Coll B, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(6):1448-1457.

66. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:667-74.

67. Hohenstein B, Julius U, Lansberg P, Jaeger B, Mellwig K.P, Weiss N, et al. Rationale and design of MultiSELECT: A European Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes. *Atheroscler. Suppl.* 2017;30:180-186.

68. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pfleiderer T, Osterkorn D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:154-162.

69. Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Arnold K.S., Mahley R.W., Krauss R.M., Vega G.L., Grundy S.M. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1987;84(19):6919-6923.

70. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004;256:482-490.

71. Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation.* 2002;106:2231-2237.

72. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-407.

73. Klančar G., Grošelj U., Kovač J., Bratanič N., Bratina N., Trebušak Podkrajšek K., Battelino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250-1257.

74. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:351-359.

75. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med.* 2009;49:473-475.

76. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S., Zwinderman A.H., Bots M.L., Stalenhoef A.F., Visseren F.L., Sijbrands E.J., Trip M.D., Stein E.A., Gaudet D., Duivenvoorden R., Veltri E.P., Marais A.D., de Groot E. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1431-1443.

77. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G., Hovingh G.K., Ceska R., Dufour R., Blom D., Civeira F., Krempf M., Lorenzato C., Zhao J., Pordy R., Baccara-Dinet M.T., Gipe D.A., Geiger M.J., Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015;36(43):2996-3003.

78. Kastelein J.J., Hovingh G.K., Langslet G., Baccara-Dinet M.T., Gipe D.A., Chaudhari U., Zhao J., Minini P., Farnier M. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(1):195-203.

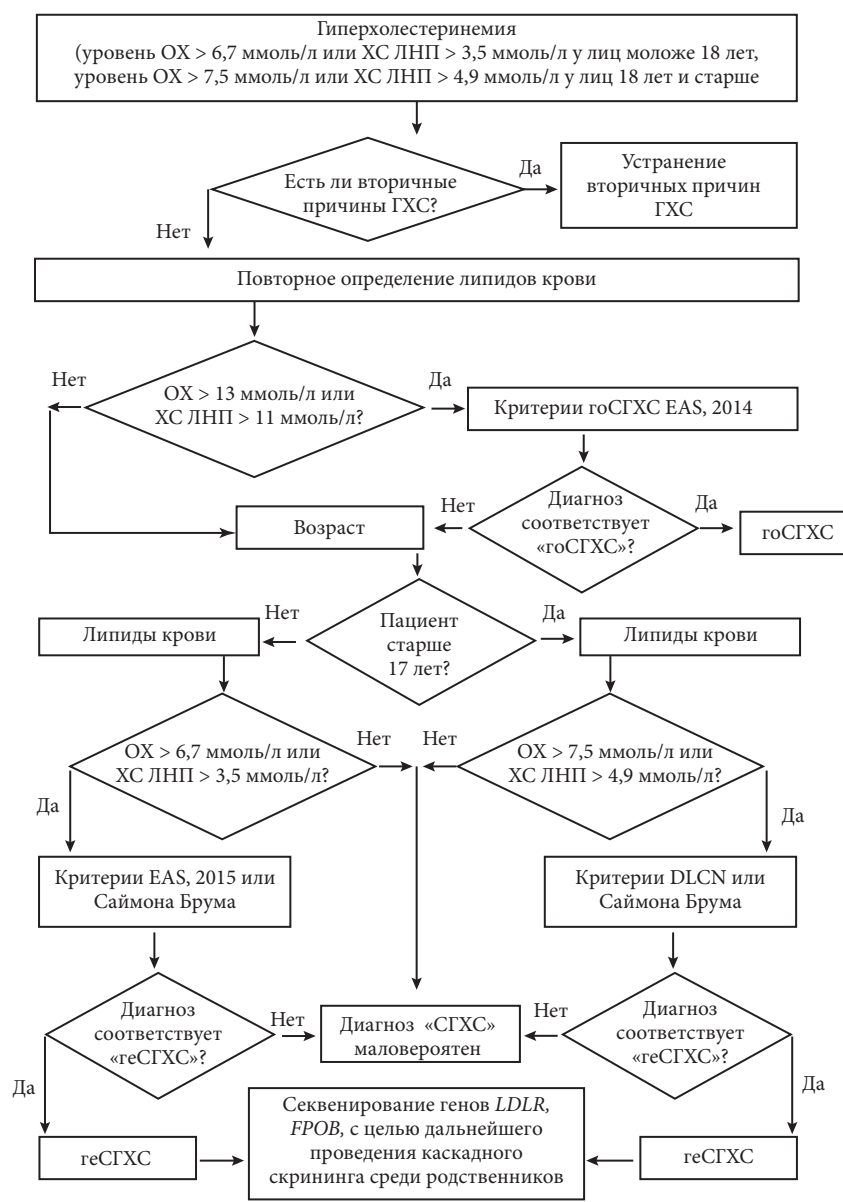


Рисунок 2. Алгоритм диагностики СГХС

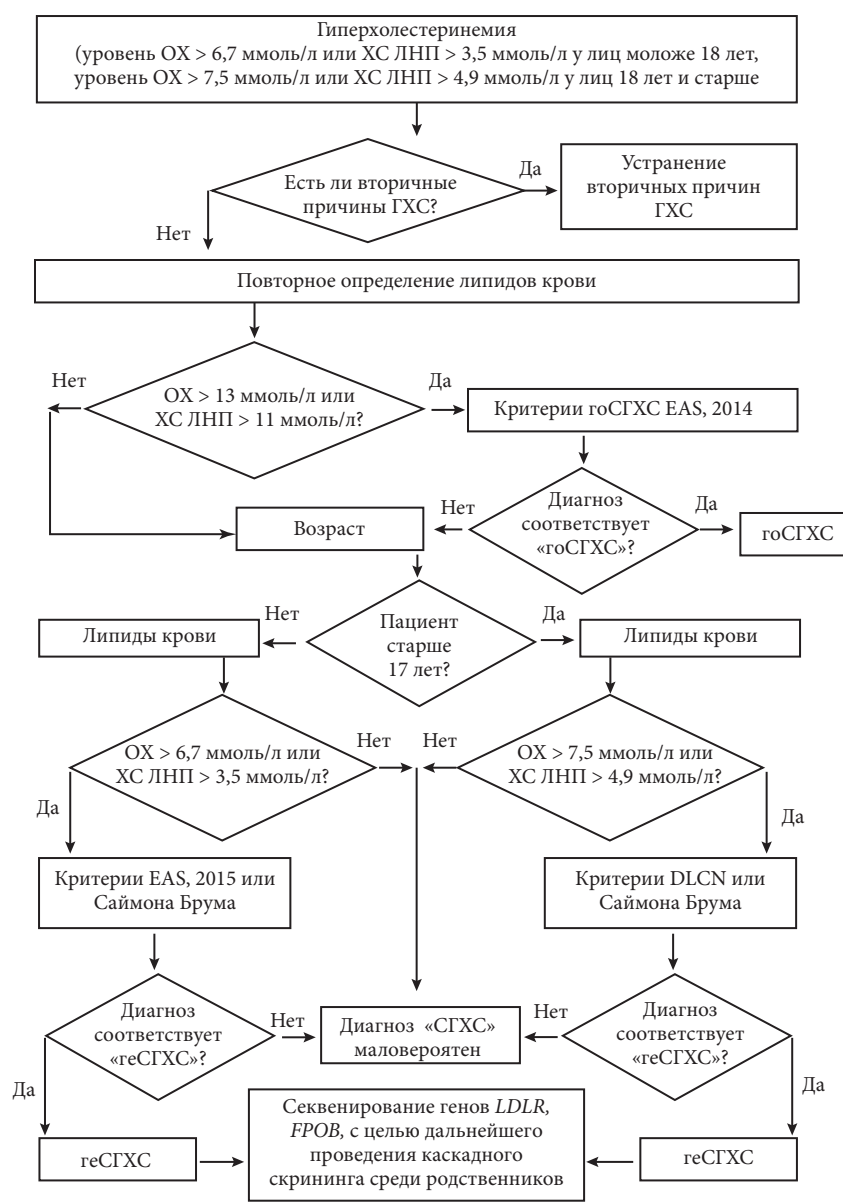


Рисунок 2. Алгоритм диагностики СГХС



### 5.1. Установление диагноза геСГХС

На сегодняшний день для установления диагноза геСГХС используются диагностические критерии, разработанные в Великобритании в рамках создания регистра Simon Broome, в Нидерландах – критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) и в США – критерии Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED).

Для установления диагноза геСГХС у детей и подростков в возрасте до 16 лет принято использовать критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) и/или модифицированные критерии экспертов Европейского общества по атеросклерозу, которые могут быть использованы у детей и подростков до 19 лет.

Наибольшее распространение получили DLCN критерии, в соответствии с которыми учитывается диагностированная ИБС или значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин, выявление при осмотре липоидной дуги роговицы до 45 лет, сухожильных ксантом, высокий уровень ХС ЛНП, раннее развитие ССЗ и наличие ГХС у родственников. В соответствии с критериями, общая сумма баллов предусматривает постановку определенного, вероятного или возможного диагноза СГХС. Критерии DLCN допустимо использовать у пациентов старше 18 лет. Необходимая информация для применения данных критериев должна быть получена в ходе сбора жалоб, данных анамнеза, физикального обследования.

Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе признаков. Внутри группы баллы не суммируются, учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп. К примеру, если у обследуемого есть и липоидная дуга роговицы (4 балла) и ксантомы сухожилий (6 баллов), то для группы «Физикальное обследование» нужно учитывать только 6 баллов. В соответствии с набранной суммой баллов СГХС может быть определенной, вероятной или возможной. При этом диагноз СГХС выставляется только при наличии определенной или вероятной формы.

38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
40. Descamps OS, de Meester A, Cheron P, Kastelein JJ, Heller FR. Silent ischaemia in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2003;4:7–8.
41. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
42. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148.
43. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.
44. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. *J Clin Lipidol*. 2012;6(1):88–91.
45. Ertorer M.E., Guvenc B., Haydardeoglu B., Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther. Apher Dial*. 2008;12(5):396–400.
46. EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016;22:1–32.
47. Familial Hypercholesterolemia: Results of the Phase 3 Extension Trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(3):708–710.
48. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, Minini P, Miller K, Cariou B. Efficacy of alirocumab in heterozygous familial hypercholesterolemia or high CV risk populations: Pooled analyses of eight phase 3 trials. *Atherosclerosis*. 2015;241:e25–e26.
49. Goldstein J.L., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973; 70: 2084–2088.
50. Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th ed. Goldstein J.L. New York: McGraw-Hill 2001:2863–2914.
51. Gray J., Jaiyeola A., Whiting M., Modell M., Wierzbicki A.S. Identifying patients with familial hypercholesterolemia in primary care: an informatics-based approach in one primary care centre. *Heart*. 2008;94(6):754–758.
52. Gandelman K, Glue P, Laskey R, Jones J, LaBadie R, Ose L. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(4):433–41.
53. Gordon B.R., Kelsey S.F., Dau P.C., Gotto A.M. Jr., Graham K., Illingworth D.R., Isaacsohn J., Jones P.H., Leitman S.F., Saal S.D., Stein E.A., Stern T.N., Troendle A., Zwiener R.J. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Liposorber Study Group. Am. J. Cardiol*. 1998;81(4):407–411.
54. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469–2475.
55. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962–1971.
56. Ginsberg H.N., Rader DJ., Raal F.J., Guyton J.R., Baccara-Dinet M.T., Lorenzato C., Pordy R., Stroes E. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(5): 473–483.
57. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9–17.

### 5.1. Установление диагноза геСГХС

На сегодняшний день для установления диагноза геСГХС используются диагностические критерии, разработанные в Великобритании в рамках создания регистра Simon Broome, в Нидерландах – критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) и в США – критерии Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED).

Для установления диагноза геСГХС у детей и подростков в возрасте до 16 лет принято использовать критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) и/или модифицированные критерии экспертов Европейского общества по атеросклерозу, которые могут быть использованы у детей и подростков до 19 лет.

Наибольшее распространение получили DLCN критерии, в соответствии с которыми учитывается диагностированная ИБС или значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин, выявление при осмотре липоидной дуги роговицы до 45 лет, сухожильных ксантом, высокий уровень ХС ЛНП, раннее развитие ССЗ и наличие ГХС у родственников. В соответствии с критериями, общая сумма баллов предусматривает постановку определенного, вероятного или возможного диагноза СГХС. Критерии DLCN допустимо использовать у пациентов старше 18 лет. Необходимая информация для применения данных критериев должна быть получена в ходе сбора жалоб, данных анамнеза, физикального обследования.

Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе признаков. Внутри группы баллы не суммируются, учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп. К примеру, если у обследуемого есть и липоидная дуга роговицы (4 балла) и ксантомы сухожилий (6 баллов), то для группы «Физикальное обследование» нужно учитывать только 6 баллов. В соответствии с набранной суммой баллов СГХС может быть определенной, вероятной или возможной. При этом диагноз СГХС выставляется только при наличии определенной или вероятной формы.

38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
40. Descamps OS, de Meester A, Cheron P, Kastelein JJ, Heller FR. Silent ischaemia in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2003;4:7–8.
41. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
42. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148.
43. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.
44. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. *J Clin Lipidol*. 2012;6(1):88–91.
45. Ertorer M.E., Guvenc B., Haydardeoglu B., Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther. Apher Dial*. 2008;12(5):396–400.
46. EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016;22:1–32.
47. Familial Hypercholesterolemia: Results of the Phase 3 Extension Trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(3):708–710.
48. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, Minini P, Miller K, Cariou B. Efficacy of alirocumab in heterozygous familial hypercholesterolemia or high CV risk populations: Pooled analyses of eight phase 3 trials. *Atherosclerosis*. 2015;241:e25–e26.
49. Goldstein J.L., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973; 70: 2084–2088.
50. Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th ed. Goldstein J.L. New York: McGraw-Hill 2001:2863–2914.
51. Gray J., Jaiyeola A., Whiting M., Modell M., Wierzbicki A.S. Identifying patients with familial hypercholesterolemia in primary care: an informatics-based approach in one primary care centre. *Heart*. 2008;94(6):754–758.
52. Gandelman K, Glue P, Laskey R, Jones J, LaBadie R, Ose L. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(4):433–41.
53. Gordon B.R., Kelsey S.F., Dau P.C., Gotto A.M. Jr., Graham K., Illingworth D.R., Isaacsohn J., Jones P.H., Leitman S.F., Saal S.D., Stein E.A., Stern T.N., Troendle A., Zwiener R.J. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Liposorber Study Group. Am. J. Cardiol*. 1998;81(4):407–411.
54. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469–2475.
55. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962–1971.
56. Ginsberg H.N., Rader DJ., Raal F.J., Guyton J.R., Baccara-Dinet M.T., Lorenzato C., Pordy R., Stroes E. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(5): 473–483.
57. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9–17.



18. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat.* 2009;30(4):520-529.
19. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-420.
20. Ahmad Z.S., Andersen R.L., Andersen L.H., O'Brien E.C., Kindt I., Shrader P., Vasandani C., Newman C.B., deGoma E.M., Baum S.J., Hemphill L.C., Hudgins L.C., Ahmed C.D., Kullo I.J., Gidding S.S., Duffy D., Neal W., Wilmon K., Roe M.T., Rader D.J., Ballantyne C.M., Linton M.F., Duell P.B., Shapiro M.D., Moriarty P.M., Knowles J.W. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry. *J Clin Lipidol.* 2016;10:1223-1229.
21. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, Koumaras H, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol* 2008;101:483-485.
22. Anedda S, Mura S, Marcello C., Pintus P. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfus. Apher. Sci.* 2011;44(1):21-24.
23. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860
24. Brown M.S., Goldstein J.L. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man. *Science.* 1974; 185(4145):61-63. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1989;232(4746):34-47.
25. Brown L, Rosner B, WillettWW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
26. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):11-2.
27. Behesht S, Madse C, Varbo A, Nordestgaard B. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566.
28. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.
29. Besseling J, Hovingh G.K., Huijgen R., Kastelein J.J., Hutten B.A. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):252-260.
30. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-494.
31. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68.
32. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegele R.A., Kuivenhoven J.A., Nordestgaard B.G., Descamps O.S., Steinhagen-Thiessen E., Tybjaerg-Hansen A., Watts G.F., Averna M., Boileau C., Bore'n J., Catapano A.L., Defesche J.C., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovnan P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer K.G., Ray K.K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Wiegman A., Wiklund O., Chapman M.J. 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. *Eur Heart J.* 2014;35(32): 2146-2157.
33. Cholesterol Treatment Trialists' (CIT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
34. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med.* 2008;121:604-10.
35. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
36. Cashin-Hemphill L., Noone M., Abbott J.F., Waksmonski C.A., Lees R.S. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am. J. Cardiol.* 2000;86(10):1160.
37. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, Johnson-Levonas AO, Kwiterovich PO. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2005;116:682-688.

**Таблица 2. Критерии голландских липидных клиник для диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.**

Критерий	Баллы
<b>1. Семейный анамнез</b>	
Родственник первой степени родства с ранним (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥ 50%)	1
или	
Родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП > 95-го процентиля	2
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы	
или	2
Дети моложе 18 лет с ХС ЛНП > 95-го процентиля	
<b>2. Индивидуальный анамнез</b>	
У пациента ранняя (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развитие атеротромботического ишемического инсульта, ТИА или периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥ 50%	1
<b>3. Физикальное обследование</b>	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет	4
<b>4. Уровень ХС ЛНП</b>	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5-8,4 ммоль/л	5
5,0-6,4 ммоль/л	3
4,0-4,9 ммоль/л	1
<b>5. Анализ ДНК</b>	
Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8
<b>Диагноз ставится на основании суммы баллов:</b>	
<b>«определенная» СГХС – &gt; 8 баллов</b>	
<b>«вероятная» СГХС – 6-8 баллов</b>	
<b>«возможная» СГХС – 3-5 баллов</b>	

18. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat.* 2009;30(4):520-529.
19. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-420.
20. Ahmad Z.S., Andersen R.L., Andersen L.H., O'Brien E.C., Kindt I., Shrader P., Vasandani C., Newman C.B., deGoma E.M., Baum S.J., Hemphill L.C., Hudgins L.C., Ahmed C.D., Kullo I.J., Gidding S.S., Duffy D., Neal W., Wilmon K., Roe M.T., Rader D.J., Ballantyne C.M., Linton M.F., Duell P.B., Shapiro M.D., Moriarty P.M., Knowles J.W. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry. *J Clin Lipidol.* 2016;10:1223-1229.
21. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, Koumaras H, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol* 2008;101:483-485.
22. Anedda S, Mura S, Marcello C., Pintus P. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfus. Apher. Sci.* 2011;44(1):21-24.
23. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860
24. Brown M.S., Goldstein J.L. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man. *Science.* 1974; 185(4145):61-63. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1989;232(4746):34-47.
25. Brown L, Rosner B, WillettWW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
26. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):11-2.
27. Behesht S, Madse C, Varbo A, Nordestgaard B. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566.
28. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.
29. Besseling J, Hovingh G.K., Huijgen R., Kastelein J.J., Hutten B.A. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):252-260.
30. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-494.
31. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68.
32. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegele R.A., Kuivenhoven J.A., Nordestgaard B.G., Descamps O.S., Steinhagen-Thiessen E., Tybjaerg-Hansen A., Watts G.F., Averna M., Boileau C., Bore'n J., Catapano A.L., Defesche J.C., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovnan P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer K.G., Ray K.K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Wiegman A., Wiklund O., Chapman M.J. 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. *Eur Heart J.* 2014;35(32): 2146-2157.
33. Cholesterol Treatment Trialists' (CIT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
34. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med.* 2008;121:604-10.
35. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
36. Cashin-Hemphill L., Noone M., Abbott J.F., Waksmonski C.A., Lees R.S. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am. J. Cardiol.* 2000;86(10):1160.
37. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, Johnson-Levonas AO, Kwiterovich PO. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2005;116:682-688.

**Таблица 2. Критерии голландских липидных клиник для диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.**

Критерий	Баллы
<b>1. Семейный анамнез</b>	
Родственник первой степени родства с ранним (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥ 50%)	1
или	
Родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП > 95-го процентиля	2
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы	
или	2
Дети моложе 18 лет с ХС ЛНП > 95-го процентиля	
<b>2. Индивидуальный анамнез</b>	
У пациента ранняя (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развитие атеротромботического ишемического инсульта, ТИА или периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥ 50%	1
<b>3. Физикальное обследование</b>	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет	4
<b>4. Уровень ХС ЛНП</b>	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5-8,4 ммоль/л	5
5,0-6,4 ммоль/л	3
4,0-4,9 ммоль/л	1
<b>5. Анализ ДНК</b>	
Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8
<b>Диагноз ставится на основании суммы баллов:</b>	
<b>«определенная» СГХС – &gt; 8 баллов</b>	
<b>«вероятная» СГХС – 6-8 баллов</b>	
<b>«возможная» СГХС – 3-5 баллов</b>	

## Критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry)

Критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) применяют для диагностики геСГХС у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте до 16 лет.

Диагноз геСГХС выставляется в случае соответствия пациента критериям «определенного» или «вероятного» диагноза СГХС

**Определенный диагноз геСГХС ставится, если:**

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет,  
или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

**Плюс одно из нижеперечисленного:**

Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

**и/или**

Позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9*

Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет,  
или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

**Плюс одно из нижеперечисленного:**

Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства – до 60 лет;

**и/или**

ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства  
или

повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

## Список литературы

1. Близнюк С.А., Ежов М. ., Кухарчук В.В., Комар О.А. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у молодой женщины: клинические проявления и современная терапия. Кардиологический вестник. 2016;11(1):74–78.
2. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013;12(1): 4-9.
3. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. — 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
4. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Шербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4:21–9.
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галевич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерѣгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5–22.
6. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009;49(1):76–83.
7. Кухарчук В.В. Этиология и патогенез атеросклероза. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, член-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007:736с.
8. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42.
9. Мандельштам, М. Ю., Васильев В.Б. Моногенные гиперхолестеринемии: новые гены, новые мишени для лечения. Генетика. 2008;44(10):1309–1316.
10. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. Терапевтический архив. 2009;81(9):23–8.
11. Мешков А.Н., Ершова А.И., Дев А.Д., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А., Бойцов С.А. Распределение показателей липидного спектра мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62–67.
12. Мешков В.Н., Ершова А.И., Шербакова Н.В., Рожкова Т.А., Калинина М.В., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутации генов *LDLR* и *APOB*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(8):63–65.
13. Мешков А.И., Ершова А.И., Шербакова Н.В., Рожкова Т.А., Калинина М.В., Малышев П.П., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов *LDLR* и *APOB*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(8):63–65.
14. Северин Е.С. Биохимия. Москва: Изд-во Гэотар-Медиа, 2008;768с.
15. Шахтштейндер Е.В., Иванючук Д.Е., Макаренкова К.В., Орлов П.С., Тимошенко О.В., Бажан С.С., Никитин Ю.П., Воевода М.И. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. Российский кардиологический журнал 2017;146(6):178–179.
16. Шахтштейндер Е.В., Макаренкова К.В., Астракова К.С., Иванючук Д.Е., Орлов П.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Таргетное секвенирование гена *PCSK9* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России. Кардиология. 2017;57(6):46–51.
17. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P., Allard D., Ouguerram K., Devillers M., Cruaud C., Benjannet S., Wickham L., Erlich D., Derré A., Villéger L., Farnier M., Beucler I., Bruckert E., Chambaz J., Chanu B., Lecerf J.M., Luc G., Moulin P., Weissenbach J., Prat A., Krempf M., Junien C., Seidah N.G., Boileau C. Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154–156.

## Критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry)

Критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) применяют для диагностики геСГХС у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте до 16 лет.

Диагноз геСГХС выставляется в случае соответствия пациента критериям «определенного» или «вероятного» диагноза СГХС

**Определенный диагноз геСГХС ставится, если:**

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет,  
или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

**Плюс одно из нижеперечисленного:**

Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

**и/или**

Позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9*

Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет,  
или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

**Плюс одно из нижеперечисленного:**

Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства – до 60 лет;

**и/или**

ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства  
или

повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

## Список литературы

1. Близнюк С.А., Ежов М. ., Кухарчук В.В., Комар О.А. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у молодой женщины: клинические проявления и современная терапия. Кардиологический вестник. 2016;11(1):74–78.
2. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013;12(1): 4-9.
3. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. — 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
4. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Шербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4:21–9.
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галевич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерѣгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5–22.
6. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009;49(1):76–83.
7. Кухарчук В.В. Этиология и патогенез атеросклероза. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, член-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007:736с.
8. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42.
9. Мандельштам, М. Ю., Васильев В.Б. Моногенные гиперхолестеринемии: новые гены, новые мишени для лечения. Генетика. 2008;44(10):1309–1316.
10. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. Терапевтический архив. 2009;81(9):23–8.
11. Мешков А.Н., Ершова А.И., Дев А.Д., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А., Бойцов С.А. Распределение показателей липидного спектра мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62–67.
12. Мешков В.Н., Ершова А.И., Шербакова Н.В., Рожкова Т.А., Калинина М.В., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутации генов *LDLR* и *APOB*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(8):63–65.
13. Мешков А.И., Ершова А.И., Шербакова Н.В., Рожкова Т.А., Калинина М.В., Малышев П.П., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов *LDLR* и *APOB*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(8):63–65.
14. Северин Е.С. Биохимия. Москва: Изд-во Гэотар-Медиа, 2008;768с.
15. Шахтштейндер Е.В., Иванючук Д.Е., Макаренкова К.В., Орлов П.С., Тимошенко О.В., Бажан С.С., Никитин Ю.П., Воевода М.И. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. Российский кардиологический журнал 2017;146(6):178–179.
16. Шахтштейндер Е.В., Макаренкова К.В., Астракова К.С., Иванючук Д.Е., Орлов П.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Таргетное секвенирование гена *PCSK9* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России. Кардиология. 2017;57(6):46–51.
17. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P., Allard D., Ouguerram K., Devillers M., Cruaud C., Benjannet S., Wickham L., Erlich D., Derré A., Villéger L., Farnier M., Beucler I., Bruckert E., Chambaz J., Chanu B., Lecerf J.M., Luc G., Moulin P., Weissenbach J., Prat A., Krempf M., Junien C., Seidah N.G., Boileau C. Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154–156.





Рисунок 10. Ксантелазма периорбитальной области слева.

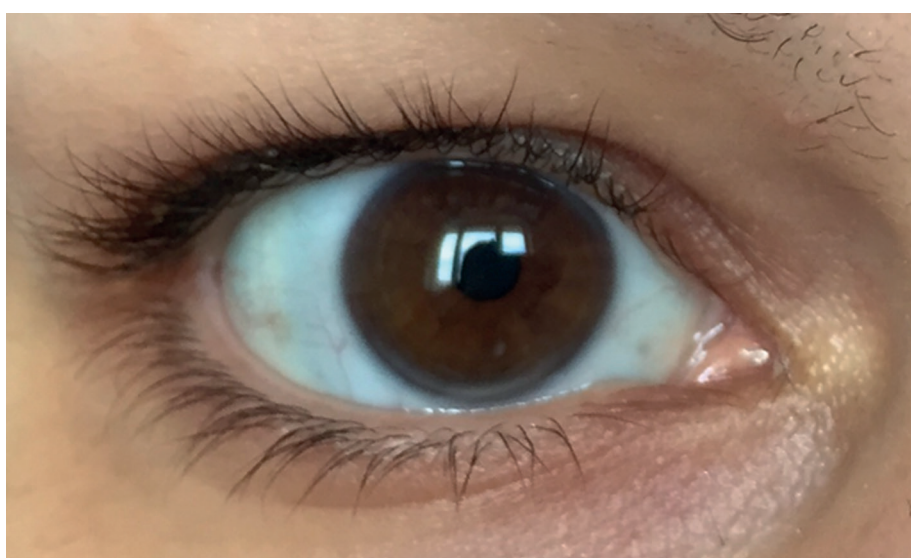


Рисунок 11. Липидная дуга роговицы.

62



Рисунок 10. Ксантелазма периорбитальной области слева.

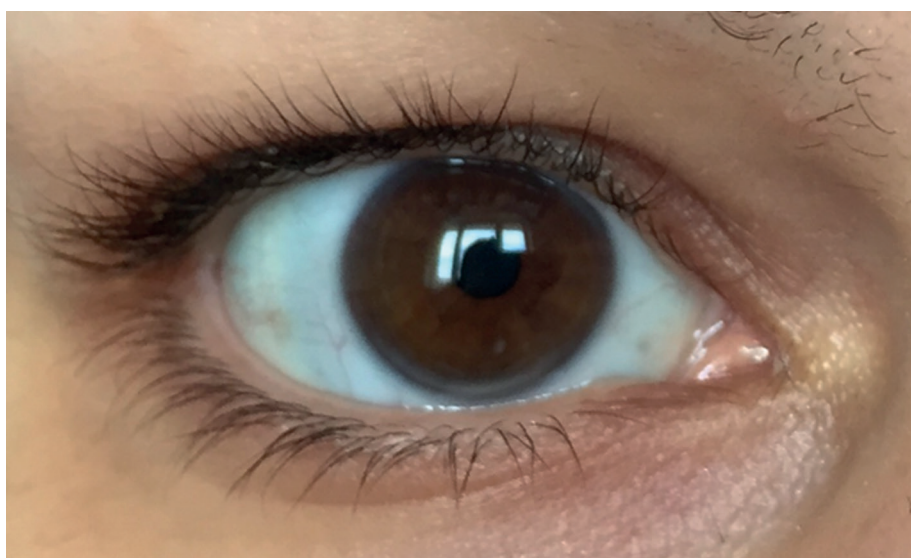


Рисунок 11. Липидная дуга роговицы.

62

### Критерии диагностики геСГХС у детей и подростков

Модифицированные критерии экспертов европейского общества по атеросклерозу для диагностики геСГХС у детей и подростков  $\leq 19$  лет.

Согласно данным критериям, диагноз геСГХС выставляется детям и подросткам ( $\leq 19$  лет) при наличии хотя бы одного из четырех условий:

- |   |
|---|
| 1. Уровень ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гиполлипидемической диеты в течение 3 месяцев.   |
| 2. Уровень ХС ЛНП $\geq 4$ ммоль/л в сочетании с ранним ССЗ (у мужчин в возрасте $< 55$ лет, у женщин $< 60$ лет) и/или высоким уровнем ХС ЛНП ( $\geq 4,9$ ммоль/л) у родственника первой степени родства.   |
| 3. Уровень ХС ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л в сочетании с генетически подтвержденным диагнозом СГХС у одного из родителей.   |
| 4. Любой уровень ХС ЛНП при подтверждении наличия у ребенка патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i> , выявленных у одного из родителей с установленным диагнозом геСГХС. |

### 5.2. Установление диагноза гоСГХС

#### Критерии диагностики гоСГХС

Критерии, предложенные экспертами европейского общества по атеросклерозу, для диагностики гоСГХС у взрослых и детей. Согласно данным критериям, диагноз гоСГХС выставляется у детей и взрослых при наличии одного из двух условий:

23

### Критерии диагностики геСГХС у детей и подростков

Модифицированные критерии экспертов европейского общества по атеросклерозу для диагностики геСГХС у детей и подростков  $\leq 19$  лет.

Согласно данным критериям, диагноз геСГХС выставляется детям и подросткам ( $\leq 19$  лет) при наличии хотя бы одного из четырех условий:

- |   |
|---|
| 1. Уровень ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гиполлипидемической диеты в течение 3 месяцев.   |
| 2. Уровень ХС ЛНП $\geq 4$ ммоль/л в сочетании с ранним ССЗ (у мужчин в возрасте $< 55$ лет, у женщин $< 60$ лет) и/или высоким уровнем ХС ЛНП ( $\geq 4,9$ ммоль/л) у родственника первой степени родства.   |
| 3. Уровень ХС ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л в сочетании с генетически подтвержденным диагнозом СГХС у одного из родителей.   |
| 4. Любой уровень ХС ЛНП при подтверждении наличия у ребенка патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i> , выявленных у одного из родителей с установленным диагнозом геСГХС. |

### 5.2. Установление диагноза гоСГХС

#### Критерии диагностики гоСГХС

Критерии, предложенные экспертами европейского общества по атеросклерозу, для диагностики гоСГХС у взрослых и детей. Согласно данным критериям, диагноз гоСГХС выставляется у детей и взрослых при наличии одного из двух условий:

23



1. Наличие 2 мутантных аллелей в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> или <i>LDLRAP1</i>
<b>ИЛИ</b>
2. Уровень ХС ЛНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) без гиполипидемической терапии или ХС ЛНП более 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии <b>И:</b>
• Появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет
<b>ИЛИ</b>
• Уровень ХС ЛНП без гиполипидемической терапии, соответствующий геСГХС, у обоих родителей

### 5.3. Жалобы и анамнез

Для диагностики СГХС во время сбора жалоб и анамнеза необходимо исключить наличие у пациента и в семье атеросклеротических ССЗ, так как основным осложнением СГХС является развитие атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний у мужчин до 55 лет и у женщин до 60 лет. При расспросе необходимо оценить наличие жалоб, характерных для ИБС, атеросклероза артерий головного мозга и периферических артерий. Однако надо помнить, что лица с СГХС на доклинической стадии заболевания могут и не предъявлять никаких жалоб. Во время сбора анамнеза уточняется наличие атеросклеротических изменений коронарных, сонных и периферических артерий по результатам проводившихся ранее исследований. Важным во время сбора анамнеза является выяснение даты и результатов первого в течение жизни определения ОХС и/или ХС ЛНП, а также наиболее высокие из зарегистрированных значений этих параметров. При СГХС уровень ОХС и/или ХС ЛНП будет стабильно повышен, начиная с детского возраста, в течение всей жизни. Кроме того, нужно уточнить факт приема и дозировку гиполипидемических препаратов на момент каждого определения липидов крови.

Необходимо во время сбора анамнеза расспросить о наличии раннего начала ССЗ атеросклеротического генеза и гиперхолестеринемии (ОХС у взрослых > 7,5 ммоль/л, у детей > 6,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП у взрослых > 5 ммоль/л, у детей > 3,5 ммоль/л) у родственников пациента как минимум первой степени родства (отец, мать, родные братья и сестры). Особенно важны данные семейного

24

1. Наличие 2 мутантных аллелей в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> или <i>LDLRAP1</i>
<b>ИЛИ</b>
2. Уровень ХС ЛНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) без гиполипидемической терапии или ХС ЛНП более 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии <b>И:</b>
• Появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет
<b>ИЛИ</b>
• Уровень ХС ЛНП без гиполипидемической терапии, соответствующий геСГХС, у обоих родителей

### 5.3. Жалобы и анамнез

Для диагностики СГХС во время сбора жалоб и анамнеза необходимо исключить наличие у пациента и в семье атеросклеротических ССЗ, так как основным осложнением СГХС является развитие атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний у мужчин до 55 лет и у женщин до 60 лет. При расспросе необходимо оценить наличие жалоб, характерных для ИБС, атеросклероза артерий головного мозга и периферических артерий. Однако надо помнить, что лица с СГХС на доклинической стадии заболевания могут и не предъявлять никаких жалоб. Во время сбора анамнеза уточняется наличие атеросклеротических изменений коронарных, сонных и периферических артерий по результатам проводившихся ранее исследований. Важным во время сбора анамнеза является выяснение даты и результатов первого в течение жизни определения ОХС и/или ХС ЛНП, а также наиболее высокие из зарегистрированных значений этих параметров. При СГХС уровень ОХС и/или ХС ЛНП будет стабильно повышен, начиная с детского возраста, в течение всей жизни. Кроме того, нужно уточнить факт приема и дозировку гиполипидемических препаратов на момент каждого определения липидов крови.

Необходимо во время сбора анамнеза расспросить о наличии раннего начала ССЗ атеросклеротического генеза и гиперхолестеринемии (ОХС у взрослых > 7,5 ммоль/л, у детей > 6,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП у взрослых > 5 ммоль/л, у детей > 3,5 ммоль/л) у родственников пациента как минимум первой степени родства (отец, мать, родные братья и сестры). Особенно важны данные семейного

24

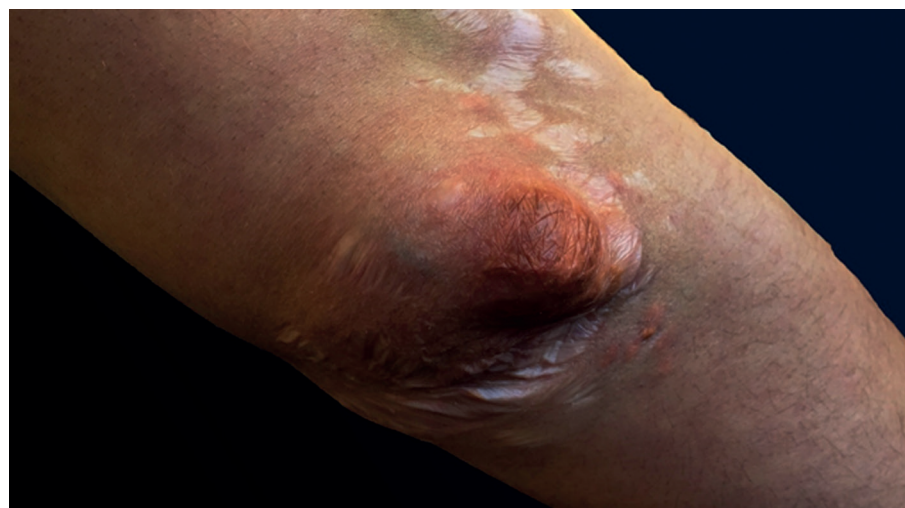


Рисунок 8. Туберозные ксантомы на разгибательной поверхности локтя. Послеоперационные рубцы как следствие неоднократного хирургического иссечения ксантом.



Рисунок 9. Ксантомы обоих ахилловых сухожилий.

61

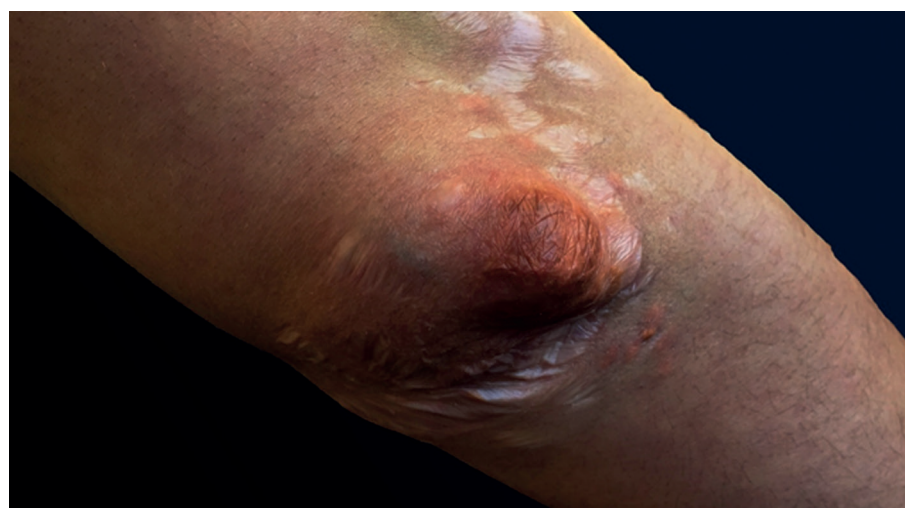


Рисунок 8. Туберозные ксантомы на разгибательной поверхности локтя. Послеоперационные рубцы как следствие неоднократного хирургического иссечения ксантом.



Рисунок 9. Ксантомы обоих ахилловых сухожилий.

61



Таблица 6. Динамика липидов крови больной С. на фоне гиполипидемической терапии.

Терапия	Розувастатин 20 мг	Аторвастатин 80 мг	Аторвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг
Дата исследования	20.11.14	15.12.14	21.01.14
ОХС, ммоль/л	17,95	13,56	12,64
ХС ЛНП, ммоль/л	16,58	12,41	11,57
ХС ЛВП, ммоль/л	0,70	0,79	0,66
ТГ, ммоль/л	1,28	0,99	0,91
Липопротеид(а), мг/дл	190	155	158

Условные обозначения: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.



Рисунок 7. Сухожильные ксантомы разгибателей кисти и плоские ксантомы межпальцевых промежутков.

Таблица 6. Динамика липидов крови больной С. на фоне гиполипидемической терапии.

Терапия	Розувастатин 20 мг	Аторвастатин 80 мг	Аторвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг
Дата исследования	20.11.14	15.12.14	21.01.14
ОХС, ммоль/л	17,95	13,56	12,64
ХС ЛНП, ммоль/л	16,58	12,41	11,57
ХС ЛВП, ммоль/л	0,70	0,79	0,66
ТГ, ммоль/л	1,28	0,99	0,91
Липопротеид(а), мг/дл	190	155	158

Условные обозначения: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.



Рисунок 7. Сухожильные ксантомы разгибателей кисти и плоские ксантомы межпальцевых промежутков.

анамнеза при обследовании детей и подростков с подозрением на СГХС, так как у них кроме повышенного уровня ХС ЛНП зачастую, особенно в случае геСГХС, не удается выявить других фенотипических проявлений ГХС: ксантом, липоидной дуги роговицы, атеросклеротических изменений в артериях.

#### 5.4. Физикальное обследование

Для диагностики СГХС при физикальном обследовании должны быть проведены осмотр и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, разгибателей пальцев рук, трицепсов и коленных суставов с целью диагностики наличия сухожильных ксантом. Выявление сухожильных ксантом является патогномоничным признаком СГХС, однако отсутствие ксантом не исключает диагноза СГХС. Осмотр кожных покровов с целью диагностики наличия туберозных ксантом на коже. Наличие кожных туберозных ксантом в молодом возрасте характерно в большей степени для гоСГХС. Однако их отсутствие не исключает диагноза СГХС. Кожные ксантелазмы не являются патогномоничным признаком СГХС. Осмотр роговицы обоих глаз с целью диагностики липоидной дуги роговицы. Наличие липоидной дуги роговицы является патогномоничным признаком СГХС только в случае ее обнаружения в возрасте до 45 лет.

#### 5.5. Лабораторная диагностика

Всем лицам с подозрением на СГХС показано определять уровень ХС ЛНП. Если уровень ТГ  $\leq 4,5$  ммоль/л, то расчет ХС ЛНП нужно проводить по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2.$$

Необходимо определять уровень ХС ЛВП и ТГ всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС ЛНП по формуле Фридвальда и исключения наличия сопутствующей гипертриглицеридемии. Показано проводить прямое определение уровня ХС ЛНП в случае, когда его нельзя рассчитать по формуле Фридвальда. При уровне ТГ  $> 4,5$  ммоль/л данная формула дает некорректные результаты, поэтому в этом случае применять формулу Фридвальда нельзя, и необходимо проводить прямое биохимическое определение уровня ХС ЛНП.

анамнеза при обследовании детей и подростков с подозрением на СГХС, так как у них кроме повышенного уровня ХС ЛНП зачастую, особенно в случае геСГХС, не удается выявить других фенотипических проявлений ГХС: ксантом, липоидной дуги роговицы, атеросклеротических изменений в артериях.

#### 5.4. Физикальное обследование

Для диагностики СГХС при физикальном обследовании должны быть проведены осмотр и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, разгибателей пальцев рук, трицепсов и коленных суставов с целью диагностики наличия сухожильных ксантом. Выявление сухожильных ксантом является патогномоничным признаком СГХС, однако отсутствие ксантом не исключает диагноза СГХС. Осмотр кожных покровов с целью диагностики наличия туберозных ксантом на коже. Наличие кожных туберозных ксантом в молодом возрасте характерно в большей степени для гоСГХС. Однако их отсутствие не исключает диагноза СГХС. Кожные ксантелазмы не являются патогномоничным признаком СГХС. Осмотр роговицы обоих глаз с целью диагностики липоидной дуги роговицы. Наличие липоидной дуги роговицы является патогномоничным признаком СГХС только в случае ее обнаружения в возрасте до 45 лет.

#### 5.5. Лабораторная диагностика

Всем лицам с подозрением на СГХС показано определять уровень ХС ЛНП. Если уровень ТГ  $\leq 4,5$  ммоль/л, то расчет ХС ЛНП нужно проводить по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2.$$

Необходимо определять уровень ХС ЛВП и ТГ всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС ЛНП по формуле Фридвальда и исключения наличия сопутствующей гипертриглицеридемии. Показано проводить прямое определение уровня ХС ЛНП в случае, когда его нельзя рассчитать по формуле Фридвальда. При уровне ТГ  $> 4,5$  ммоль/л данная формула дает некорректные результаты, поэтому в этом случае применять формулу Фридвальда нельзя, и необходимо проводить прямое биохимическое определение уровня ХС ЛНП.

Эффективность гиполипидемической терапии для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений напрямую связана со снижением уровня ХС ЛНП. Каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП ассоциируется с уменьшением относительного риска развития ИБС на 20%, поэтому необходима оценка динамики этого показателя на фоне лечения. Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или > 3,5 ммоль/л у детей и подростков является основным фенотипическим признаком СГХС. В случае выявления ГХС следует выполнить повторное измерение липидов крови не позднее чем через 3 месяца с целью исключения влияния индивидуальной и лабораторной вариабельности на данный показатель.

У детей с уровнем ХС ЛНП более 11 ммоль/л требуется проводить диагностику гоСГХС. 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.

С целью подтверждения диагноза геСГХС показано проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на патогенные или вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, у лиц с суммой баллов 6 и более согласно клиническим критериям голландских липидных клиник (DLCN) или при постановке диагноза геСГХС согласно критериям Саймона Брума. Постановка диагноза геСГХС возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза СГХС и последующее проведение каскадного скрининга, уточняет риск развития ССЗ, а также может быть полезным при планировании семьи. Кроме того, выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии. Согласно рандомизированному исследованию, генетическое подтверждение диагноза СГХС усиливает веру в эффективность медикаментозного снижения уровня холестерина.

### 5.6. Инструментальная диагностика

Всем взрослым пациентам 30 лет и старше с подозрением на СГХС, не имеющим диагноза ИБС, проводить оценку претестовой (априорной) вероятности

Эффективность гиполипидемической терапии для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений напрямую связана со снижением уровня ХС ЛНП. Каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП ассоциируется с уменьшением относительного риска развития ИБС на 20%, поэтому необходима оценка динамики этого показателя на фоне лечения. Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или > 3,5 ммоль/л у детей и подростков является основным фенотипическим признаком СГХС. В случае выявления ГХС следует выполнить повторное измерение липидов крови не позднее чем через 3 месяца с целью исключения влияния индивидуальной и лабораторной вариабельности на данный показатель.

У детей с уровнем ХС ЛНП более 11 ммоль/л требуется проводить диагностику гоСГХС. 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.

С целью подтверждения диагноза геСГХС показано проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на патогенные или вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, у лиц с суммой баллов 6 и более согласно клиническим критериям голландских липидных клиник (DLCN) или при постановке диагноза геСГХС согласно критериям Саймона Брума. Постановка диагноза геСГХС возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза СГХС и последующее проведение каскадного скрининга, уточняет риск развития ССЗ, а также может быть полезным при планировании семьи. Кроме того, выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии. Согласно рандомизированному исследованию, генетическое подтверждение диагноза СГХС усиливает веру в эффективность медикаментозного снижения уровня холестерина.

### 5.6. Инструментальная диагностика

Всем взрослым пациентам 30 лет и старше с подозрением на СГХС, не имеющим диагноза ИБС, проводить оценку претестовой (априорной) вероятности

Обращают на себя внимание сухожильные ксантомы разгибателей кисти и плоские ксантомы межпальцевых промежутков (рис. 7), туберозные ксантомы в области локтевых (рис. 8) и коленных суставов, ксантомы обоих ахилловых сухожилий (рис. 9), ксантелазма периорбитальной области слева (рис. 10), липидная дуга роговицы (рис. 11). Над областью сердца и крупными сосудами шумы не выслушиваются, ЧСС 56 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., нарушений ритма сердца и признаков недостаточности кровообращения нет, пульсация на поверхностных артериях стоп сохранена. В биохимическом анализе крови, на фоне розувастатина 20 мг концентрация ОХС – 17,95 ммоль/л, уровень ТГ – 1,28 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,70 ммоль/л, ХС ЛНП – 16,58 ммоль/л, липопротеид(а) – 190 мг/дл (таблица 6). При регистрации ЭКГ в покое и в течение суток ишемических изменений, нарушений ритма сердца не зарегистрировано. По данным эхокардиографии аорта уплотнена, камеры сердца не расширены, нарушений локальной и глобальной сократимости нет, кальциноз створок аортального клапана с явлениями недостаточности 2–3 степени. При дуплексном сканировании выявлены атеросклеротические бляшки со стенозированием правой подключичной артерии до 60%, общих и внутренних сонных артерий, правой позвоночной артерии до 50%. По завершении обследования был назначен аторвастатин 80 мг в сутки, затем присоединен эзетимиб 10 мг (табл.5). На максимальной гиполипидемической терапии отмечено снижение ХС ЛНП до 11 ммоль/л, уровни печеночных трансаминаз и креатинкиназы сохранились в пределах нормальных значений. Учитывая стабилизацию стенокардии на уровне 2 функционального класса, от проведения операции коронарного шунтирования было решено воздержаться. Для обследования были приглашены мать 58 лет и дочь 10 лет. При осмотре каких-либо особенностей не выявлено. У матери концентрация ОХС крови – 10,4 ммоль/л, ХС ЛНП – 8,3 ммоль/л, липопротеид(а) – 21 мг/дл, у дочери ОХС – 8,6 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,0 ммоль/л, липопротеид(а) – 76 мг/дл.

Таким образом, на основании наличия крайне высокой концентрации ХС ЛНП, ксантом, липидной дуги роговицы у женщины 30 лет, гиперлипидемии у матери и дочери, позволили нам сделать заключение, что в данном случае имеет место гоСГХС с развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и ИМ в молодом возрасте.

Обращают на себя внимание сухожильные ксантомы разгибателей кисти и плоские ксантомы межпальцевых промежутков (рис. 7), туберозные ксантомы в области локтевых (рис. 8) и коленных суставов, ксантомы обоих ахилловых сухожилий (рис. 9), ксантелазма периорбитальной области слева (рис. 10), липидная дуга роговицы (рис. 11). Над областью сердца и крупными сосудами шумы не выслушиваются, ЧСС 56 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., нарушений ритма сердца и признаков недостаточности кровообращения нет, пульсация на поверхностных артериях стоп сохранена. В биохимическом анализе крови, на фоне розувастатина 20 мг концентрация ОХС – 17,95 ммоль/л, уровень ТГ – 1,28 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,70 ммоль/л, ХС ЛНП – 16,58 ммоль/л, липопротеид(а) – 190 мг/дл (таблица 6). При регистрации ЭКГ в покое и в течение суток ишемических изменений, нарушений ритма сердца не зарегистрировано. По данным эхокардиографии аорта уплотнена, камеры сердца не расширены, нарушений локальной и глобальной сократимости нет, кальциноз створок аортального клапана с явлениями недостаточности 2–3 степени. При дуплексном сканировании выявлены атеросклеротические бляшки со стенозированием правой подключичной артерии до 60%, общих и внутренних сонных артерий, правой позвоночной артерии до 50%. По завершении обследования был назначен аторвастатин 80 мг в сутки, затем присоединен эзетимиб 10 мг (табл.5). На максимальной гиполипидемической терапии отмечено снижение ХС ЛНП до 11 ммоль/л, уровни печеночных трансаминаз и креатинкиназы сохранились в пределах нормальных значений. Учитывая стабилизацию стенокардии на уровне 2 функционального класса, от проведения операции коронарного шунтирования было решено воздержаться. Для обследования были приглашены мать 58 лет и дочь 10 лет. При осмотре каких-либо особенностей не выявлено. У матери концентрация ОХС крови – 10,4 ммоль/л, ХС ЛНП – 8,3 ммоль/л, липопротеид(а) – 21 мг/дл, у дочери ОХС – 8,6 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,0 ммоль/л, липопротеид(а) – 76 мг/дл.

Таким образом, на основании наличия крайне высокой концентрации ХС ЛНП, ксантом, липидной дуги роговицы у женщины 30 лет, гиперлипидемии у матери и дочери, позволили нам сделать заключение, что в данном случае имеет место гоСГХС с развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и ИМ в молодом возрасте.



## 11. Клинический случай

Больная С., 30 лет, направлена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России из поликлиники по месту жительства. Родилась в Донецкой области единственным ребенком в семье. Отец трагически погиб в 40 лет, мать практически здорова, но не обследовалась ранее, бабушка по материнской линии в 65 лет перенесла инфаркт миокарда. С первого года жизни у больной были обнаружены ксантомы в ягодичной области, с 3 лет появились ксантомы ахилловых сухожилий, в области коленных и локтевых суставов, кистей рук. В 4 года в поликлинике по месту жительства выявлено значительное повышение концентрации ОХС крови до 19 ммоль/л. Лечение гиполипидемическими препаратами не проводилось, однако мать ограничивала количество животных жиров в пищевом рационе. За счет роста ксантом возникли ограничение подвижности и болезненность при движении пальцев кистей и стоп, коленных и локтевых суставов, неоднократно проводилось хирургическое иссечение ксантом в области локтевых суставов и ахилловых сухожилий. В течение последних 5 лет нерегулярно принимала симвастатин и аторвастатин в обычных дозировках. С 20 лет появились боли за грудиной при обычных физических нагрузках. В течение 2014г. отметила учащение и увеличение продолжительности приступов стенокардии со снижением переносимости физических нагрузок, возникла потребность в применении нитроглицерина. После затяжного ангинозного приступа 7.10.2014г. была госпитализирована в одну из московских больниц, где был диагностирован ИМ передне-боковой локализации без подъема сегмента ST. При коронарографии было выявлено диффузное поражение всех магистральных артерий и ветвей второго порядка со стенозами по диаметру артерий до 60–90% и окклюзия правой коронарной артерии, индекс Syntax 56. В стационаре начата терапия тикагрелором 180 мг, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, розувастатином 20 мг, бисопрололом 2,5 мг, после выписки сохранялись приступы стенокардии при умеренных физических нагрузках.

Поступила в НМИЦ кардиологии 19.11.2014 г. в удовлетворительном состоянии, при осмотре нормального телосложения, рост 153 см, вес 54 кг.

## 11. Клинический случай

Больная С., 30 лет, направлена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России из поликлиники по месту жительства. Родилась в Донецкой области единственным ребенком в семье. Отец трагически погиб в 40 лет, мать практически здорова, но не обследовалась ранее, бабушка по материнской линии в 65 лет перенесла инфаркт миокарда. С первого года жизни у больной были обнаружены ксантомы в ягодичной области, с 3 лет появились ксантомы ахилловых сухожилий, в области коленных и локтевых суставов, кистей рук. В 4 года в поликлинике по месту жительства выявлено значительное повышение концентрации ОХС крови до 19 ммоль/л. Лечение гиполипидемическими препаратами не проводилось, однако мать ограничивала количество животных жиров в пищевом рационе. За счет роста ксантом возникли ограничение подвижности и болезненность при движении пальцев кистей и стоп, коленных и локтевых суставов, неоднократно проводилось хирургическое иссечение ксантом в области локтевых суставов и ахилловых сухожилий. В течение последних 5 лет нерегулярно принимала симвастатин и аторвастатин в обычных дозировках. С 20 лет появились боли за грудиной при обычных физических нагрузках. В течение 2014г. отметила учащение и увеличение продолжительности приступов стенокардии со снижением переносимости физических нагрузок, возникла потребность в применении нитроглицерина. После затяжного ангинозного приступа 7.10.2014г. была госпитализирована в одну из московских больниц, где был диагностирован ИМ передне-боковой локализации без подъема сегмента ST. При коронарографии было выявлено диффузное поражение всех магистральных артерий и ветвей второго порядка со стенозами по диаметру артерий до 60–90% и окклюзия правой коронарной артерии, индекс Syntax 56. В стационаре начата терапия тикагрелором 180 мг, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, розувастатином 20 мг, бисопрололом 2,5 мг, после выписки сохранялись приступы стенокардии при умеренных физических нагрузках.

Поступила в НМИЦ кардиологии 19.11.2014 г. в удовлетворительном состоянии, при осмотре нормального телосложения, рост 153 см, вес 54 кг.

ИБС с решением вопроса о необходимости и выборе метода дальнейшей диагностики ИБС, с последующей стратификацией риска сердечно-сосудистых осложнений и выбором тактики лечения согласно действующим клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (КР155). У пациентов до 30 лет с подозрением на СГХС решение вопроса о необходимости диагностики ИБС проводить с учетом клинической картины, ЭКГ, мнения врача-кардиолога, применимости и доступности имеющихся методов диагностики. Ранее развитие ИБС является одним из критериев постановки диагноза геСГХС по клиническим критериям. Показано проводить диагностику наличия атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых лиц с подозрением на СГХС при помощи ультразвуковой диагностики во всех случаях, когда такое обследование не проводилось ранее, для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений и определения тактики лечения.

### 5.7. Каскадный скрининг

С целью исключения/подтверждения заболевания СГХС необходимо обследовать родственников первой, второй, и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленным диагнозом СГХС (каскадный скрининг). Каскадный скрининг – поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда (первого лица в семье с установленным диагнозом геСГХС), т.е. первого лица в семье, у которого выставлен диагноз СГХС. 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 доклинической стадии. 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 сердечно-сосудистых осложнений. Родственники первой степени родства: родители (мать, отец) и дети (сын, дочь), брат и сестра; второй: бабушка, дедушка и внуки, внучки, дядя, тетя и племянники, племянницы; третьей: прадед, прабабушка и правнуки, правнучки; двоюродные брат и сестра.

ИБС с решением вопроса о необходимости и выборе метода дальнейшей диагностики ИБС, с последующей стратификацией риска сердечно-сосудистых осложнений и выбором тактики лечения согласно действующим клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (КР155). У пациентов до 30 лет с подозрением на СГХС решение вопроса о необходимости диагностики ИБС проводить с учетом клинической картины, ЭКГ, мнения врача-кардиолога, применимости и доступности имеющихся методов диагностики. Ранее развитие ИБС является одним из критериев постановки диагноза геСГХС по клиническим критериям. Показано проводить диагностику наличия атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых лиц с подозрением на СГХС при помощи ультразвуковой диагностики во всех случаях, когда такое обследование не проводилось ранее, для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений и определения тактики лечения.

### 5.7. Каскадный скрининг

С целью исключения/подтверждения заболевания СГХС необходимо обследовать родственников первой, второй, и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленным диагнозом СГХС (каскадный скрининг). Каскадный скрининг – поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда (первого лица в семье с установленным диагнозом геСГХС), т.е. первого лица в семье, у которого выставлен диагноз СГХС. 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 доклинической стадии. 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 сердечно-сосудистых осложнений. Родственники первой степени родства: родители (мать, отец) и дети (сын, дочь), брат и сестра; второй: бабушка, дедушка и внуки, внучки, дядя, тетя и племянники, племянницы; третьей: прадед, прабабушка и правнуки, правнучки; двоюродные брат и сестра.

Пациенту важно разъяснить необходимость проведения каскадного скрининга и приглашения его родственников на обследование, так как раннее выявление среди них новых случаев СГХС позволит начать профилактические мероприятия и лекарственную терапию, направленные на предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений. Реализация программ каскадного скрининга в Нидерландах привела к выявлению более 28 000 новых случаев СГХС. Каскадный скрининг может быть фенотипическим и базироваться на клинических проявлениях СГХС, либо генетическим – с выполнением молекулярно-генетического исследования и поиском мутации, выявленной у пробанда. В случае выявления у пробанда патогенного или вероятно-патогенного варианта нуклеотидной последовательности генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* при молекулярно-генетическом обследовании, показано проведение генетического каскадного скрининга у родственников пробанда с целью определения у них наличия или отсутствия данного генетического варианта. При подтверждении наличия патогенных или вероятно-патогенных вариантов у родственника поставить ему диагноз СГХС, даже если уровень ХС ЛНП у него ниже диагностических значений, характерных для данного заболевания. При отсутствии данных молекулярно-генетического обследования пробанда фенотипический каскадный скрининг проводится с использованием британских биохимических критериев СГХС для родственников NICE (National Institute for Clinical Excellence) (рис. 3). Учитывая более высокую вероятность наличия СГХС у родственников пробанда (вероятность 50% для родственников 1 степени родства и 25% – для 2-ой степени) по сравнению с общепопуляционной (ориентировочно 1/200), применение отдельных критериев для родственников повышает чувствительность при достаточной специфичности по сравнению с критериями, применяемыми у пробанда. Высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) этих критериев в диагностике СГХС была продемонстрирована и для российской популяции. Согласно этим критериям, например, у женщины, дочери пациента с диагнозом геСГХС, в возрасте 25 лет при уровне ХС ЛНП  $\geq 4,3$  ммоль/л диагноз СГХС будет подтвержден, а при уровне ХС ЛНП  $< 3,6$  ммоль/л диагноз СГХС может быть исключен. Если ХС ЛНП находится в границах 3,6–4,29 ммоль/л, в настоящий момент невозможно точно установить или исключить диагноз СГХС, и необходимо в дальнейшем провести повторное измерение. Необходимо регистрировать обследованных родственников пробанда

Пациенту важно разъяснить необходимость проведения каскадного скрининга и приглашения его родственников на обследование, так как раннее выявление среди них новых случаев СГХС позволит начать профилактические мероприятия и лекарственную терапию, направленные на предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений. Реализация программ каскадного скрининга в Нидерландах привела к выявлению более 28 000 новых случаев СГХС. Каскадный скрининг может быть фенотипическим и базироваться на клинических проявлениях СГХС, либо генетическим – с выполнением молекулярно-генетического исследования и поиском мутации, выявленной у пробанда. В случае выявления у пробанда патогенного или вероятно-патогенного варианта нуклеотидной последовательности генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* при молекулярно-генетическом обследовании, показано проведение генетического каскадного скрининга у родственников пробанда с целью определения у них наличия или отсутствия данного генетического варианта. При подтверждении наличия патогенных или вероятно-патогенных вариантов у родственника поставить ему диагноз СГХС, даже если уровень ХС ЛНП у него ниже диагностических значений, характерных для данного заболевания. При отсутствии данных молекулярно-генетического обследования пробанда фенотипический каскадный скрининг проводится с использованием британских биохимических критериев СГХС для родственников NICE (National Institute for Clinical Excellence) (рис. 3). Учитывая более высокую вероятность наличия СГХС у родственников пробанда (вероятность 50% для родственников 1 степени родства и 25% – для 2-ой степени) по сравнению с общепопуляционной (ориентировочно 1/200), применение отдельных критериев для родственников повышает чувствительность при достаточной специфичности по сравнению с критериями, применяемыми у пробанда. Высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) этих критериев в диагностике СГХС была продемонстрирована и для российской популяции. Согласно этим критериям, например, у женщины, дочери пациента с диагнозом геСГХС, в возрасте 25 лет при уровне ХС ЛНП  $\geq 4,3$  ммоль/л диагноз СГХС будет подтвержден, а при уровне ХС ЛНП  $< 3,6$  ммоль/л диагноз СГХС может быть исключен. Если ХС ЛНП находится в границах 3,6–4,29 ммоль/л, в настоящий момент невозможно точно установить или исключить диагноз СГХС, и необходимо в дальнейшем провести повторное измерение. Необходимо регистрировать обследованных родственников пробанда

оценить наличие показаний для хирургического лечения, при необходимости рекомендовать консультацию сердечно-сосудистого хирурга. Детям с геСГХС дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для оценки субклинического атеросклероза проводится с возраста 10 лет исходно при выявлении СГХС и далее каждые 4 года (при проведении гиполипидемической терапии) или каждые 2 года (при отсутствии по каким-либо причинам гиполипидемической терапии или выявлении атеросклероза при первом исследовании артерий). Детям с геСГХС показано ежегодное проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с целью выявления и оценки прогрессирования атеросклероза, при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек – 1 раз в 6 месяцев. Всем курящим пациентам с СГХС и пациентам с СГХС, имеющим жалобы на перемежающуюся хромоту, ежегодное определение лодыжечно-плечевого индекса. При индексе  $< 0,9$  рекомендуется проведение дуплексного сканирования артерий нижних конечностей. Всем пациентам с СГХС дуплексное сканирование артерий нижних конечностей проводится 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, 1 раз в год – при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев – при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек. Показано консультирование хирургом при наличии значимых стенозов артерий, аортального стеноза. Не реже одного раза в год надо обсуждать с женщинами детородного возраста риски для плода при беременности на фоне гиполипидемической лекарственной терапии. Показано использование надежных методов контрацепции женщинами детородного возраста, получающими гиполипидемическую лекарственную терапию.

оценить наличие показаний для хирургического лечения, при необходимости рекомендовать консультацию сердечно-сосудистого хирурга. Детям с геСГХС дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для оценки субклинического атеросклероза проводится с возраста 10 лет исходно при выявлении СГХС и далее каждые 4 года (при проведении гиполипидемической терапии) или каждые 2 года (при отсутствии по каким-либо причинам гиполипидемической терапии или выявлении атеросклероза при первом исследовании артерий). Детям с геСГХС показано ежегодное проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с целью выявления и оценки прогрессирования атеросклероза, при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек – 1 раз в 6 месяцев. Всем курящим пациентам с СГХС и пациентам с СГХС, имеющим жалобы на перемежающуюся хромоту, ежегодное определение лодыжечно-плечевого индекса. При индексе  $< 0,9$  рекомендуется проведение дуплексного сканирования артерий нижних конечностей. Всем пациентам с СГХС дуплексное сканирование артерий нижних конечностей проводится 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, 1 раз в год – при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев – при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек. Показано консультирование хирургом при наличии значимых стенозов артерий, аортального стеноза. Не реже одного раза в год надо обсуждать с женщинами детородного возраста риски для плода при беременности на фоне гиполипидемической лекарственной терапии. Показано использование надежных методов контрацепции женщинами детородного возраста, получающими гиполипидемическую лекарственную терапию.



3 верхних границ нормы, то следует продолжить проводимую гиполлипидемическую терапию и через 4–6 недель провести повторное исследование уровня АЛТ. Если уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, то необходимо прекратить прием статина (или другого гиполлипидемического препарата, на усмотрение врача) или снизить дозу принимаемых гиполлипидемических препаратов, проконтролировав уровень АЛТ через 4–6 недель. После возвращения уровня АЛТ к норме следует с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения. Если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины. Пациентам с СГХС, принимающим гиполлипидемическую терапию, при возникновении мышечных симптомов необходима оценка уровня КФК. Необходимо при наблюдении за пациентами с СГХС ежегодно при первичном осмотре расспрашивать о диагностированных с момента последнего визита сопутствующих заболеваниях и состояниях, потенциально вызывающих вторичную гиперлипидемию, а также исключать данные состояния при сборе жалоб, анамнеза и физикальном осмотре. Для оценки других биохимических факторов сердечно-сосудистого риска пациентам с СГХС необходимо ежегодно определять уровень глюкозы и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Пациентам с СГХС должна проводиться эхокардиография 1 раз в 5 лет при отсутствии аортального стеноза или начальном аортальном стенозе, 1 раз в год – при умеренном стенозе, 1 раз в 6 месяцев – при тяжелом аортальном стенозе, с целью контроля степени стеноза в динамике и, при необходимости, определения показаний к хирургическому лечению. Взрослым пациентам с СГХС без установленной ИБС 1 раз в год следует проводить оценку претестовой вероятности с решением вопроса о необходимости проведения и методе нагрузочного тестирования. Метод исследования (ЭКГ-нагрузочный тест, визуализирующий нагрузочный тест, сцинтиграфия с нагрузкой, компьютерная томография коронарных артерий и др.) определяется исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов претестовой вероятности ИБС) и возможностей центра. Взрослым пациентам с СГХС выполняется дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, 1 раз в год – при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев – при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек. При наличии атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет сонной артерии на 50% и более, или нестабильной бляшки необходимо

3 верхних границ нормы, то следует продолжить проводимую гиполлипидемическую терапию и через 4–6 недель провести повторное исследование уровня АЛТ. Если уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, то необходимо прекратить прием статина (или другого гиполлипидемического препарата, на усмотрение врача) или снизить дозу принимаемых гиполлипидемических препаратов, проконтролировав уровень АЛТ через 4–6 недель. После возвращения уровня АЛТ к норме следует с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения. Если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины. Пациентам с СГХС, принимающим гиполлипидемическую терапию, при возникновении мышечных симптомов необходима оценка уровня КФК. Необходимо при наблюдении за пациентами с СГХС ежегодно при первичном осмотре расспрашивать о диагностированных с момента последнего визита сопутствующих заболеваниях и состояниях, потенциально вызывающих вторичную гиперлипидемию, а также исключать данные состояния при сборе жалоб, анамнеза и физикальном осмотре. Для оценки других биохимических факторов сердечно-сосудистого риска пациентам с СГХС необходимо ежегодно определять уровень глюкозы и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Пациентам с СГХС должна проводиться эхокардиография 1 раз в 5 лет при отсутствии аортального стеноза или начальном аортальном стенозе, 1 раз в год – при умеренном стенозе, 1 раз в 6 месяцев – при тяжелом аортальном стенозе, с целью контроля степени стеноза в динамике и, при необходимости, определения показаний к хирургическому лечению. Взрослым пациентам с СГХС без установленной ИБС 1 раз в год следует проводить оценку претестовой вероятности с решением вопроса о необходимости проведения и методе нагрузочного тестирования. Метод исследования (ЭКГ-нагрузочный тест, визуализирующий нагрузочный тест, сцинтиграфия с нагрузкой, компьютерная томография коронарных артерий и др.) определяется исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов претестовой вероятности ИБС) и возможностей центра. Взрослым пациентам с СГХС выполняется дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, 1 раз в год – при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев – при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек. При наличии атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет сонной артерии на 50% и более, или нестабильной бляшки необходимо

в рамках каскадного тестирования. Если остаются необследованные родственники, необходимо обсудить возможности их обследования с пробандом или его законным представителем (если пробанд младше 18 лет).

ХС ЛНП (ммоль/л)	Женщины						Мужчины					
	0–14	15–24	25–34	35–34	45–54	> 55	0–14	15–24	25–34	35–34	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
3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

СГХС вероятна  
 СГХС сомнительна  
 СГХС маловероятна

Рисунок 3. Критерии диагностики СГХС у родственников пробанда.

в рамках каскадного тестирования. Если остаются необследованные родственники, необходимо обсудить возможности их обследования с пробандом или его законным представителем (если пробанд младше 18 лет).

ХС ЛНП (ммоль/л)	Женщины						Мужчины					
	0–14	15–24	25–34	35–34	45–54	> 55	0–14	15–24	25–34	35–34	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
3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

СГХС вероятна  
 СГХС сомнительна  
 СГХС маловероятна

Рисунок 3. Критерии диагностики СГХС у родственников пробанда.



### 5.8. Универсальный скрининг

Проведение универсального скрининга направлено на массовое обследование населения с целью выявления новых случаев СГХС. Универсальный скрининг с определением липидов крови у детей в возрасте 5 лет был впервые осуществлен в Словении. По результатам скрининга была отобрана группа детей с уровнем ОХС > 6 ммоль/л или имеющихотягощенную наследственность и уровнем ОХС > 5 ммоль/л, у которых методом секвенирования ДНК был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с СГХС. Из 272 участников исследования 105 (38,6%) имели мутации в гене *LDLR* в гетерозиготном состоянии, 50 (18,4%) – в гене *APOB* и ни одного в гене *PCSK9*. В общей сложности у 57% лиц, отобранных в процессе универсального скрининга, были выявлены мутации, ассоциированные с СГХС. У 50 (18,7%) участников исследования были обнаружены изоформы E4 гена *APOE* и у 66 (24,3%) лиц не было идентифицировано патогенных вариантов. При проведении универсального скрининга среди 1320581 лиц в США с использованием критериев Национальной Липидной Ассоциации (NLA Screening Thresholds) 306 человек в возрасте моложе 20 лет (2,13%), 276 в возрасте 20–29 лет (0,74%) и 3247 лиц старше 30 лет (0,26%) соответствовали критериям СГХС.

### 5.9. Оппортунистический скрининг

Оппортунистический (возможностный) скрининг представляет собой дополнительное обследование пациентов с целью выявления СГХС, пришедших к врачу по поводу другого заболевания. Наличие клинических и лабораторных данных в электронном формате является эффективным инструментом поиска ранее не диагностированных пациентов с СГХС. В соответствии с рекомендациями NICE проведение скрининга оправдано среди электронных медицинских карт первичной медицинской помощи у лиц моложе 30 лет, имеющих ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л или старше 30 лет, имеющих ОХС  $\geq 9$  ммоль/л.

### 5.8. Универсальный скрининг

Проведение универсального скрининга направлено на массовое обследование населения с целью выявления новых случаев СГХС. Универсальный скрининг с определением липидов крови у детей в возрасте 5 лет был впервые осуществлен в Словении. По результатам скрининга была отобрана группа детей с уровнем ОХС > 6 ммоль/л или имеющихотягощенную наследственность и уровнем ОХС > 5 ммоль/л, у которых методом секвенирования ДНК был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с СГХС. Из 272 участников исследования 105 (38,6%) имели мутации в гене *LDLR* в гетерозиготном состоянии, 50 (18,4%) – в гене *APOB* и ни одного в гене *PCSK9*. В общей сложности у 57% лиц, отобранных в процессе универсального скрининга, были выявлены мутации, ассоциированные с СГХС. У 50 (18,7%) участников исследования были обнаружены изоформы E4 гена *APOE* и у 66 (24,3%) лиц не было идентифицировано патогенных вариантов. При проведении универсального скрининга среди 1320581 лиц в США с использованием критериев Национальной Липидной Ассоциации (NLA Screening Thresholds) 306 человек в возрасте моложе 20 лет (2,13%), 276 в возрасте 20–29 лет (0,74%) и 3247 лиц старше 30 лет (0,26%) соответствовали критериям СГХС.

### 5.9. Оппортунистический скрининг

Оппортунистический (возможностный) скрининг представляет собой дополнительное обследование пациентов с целью выявления СГХС, пришедших к врачу по поводу другого заболевания. Наличие клинических и лабораторных данных в электронном формате является эффективным инструментом поиска ранее не диагностированных пациентов с СГХС. В соответствии с рекомендациями NICE проведение скрининга оправдано среди электронных медицинских карт первичной медицинской помощи у лиц моложе 30 лет, имеющих ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л или старше 30 лет, имеющих ОХС  $\geq 9$  ммоль/л.

## 10. Диспансерное наблюдение

Для раннего выявления СГХС необходимо проводить активный скрининг среди взрослых и детей. Необходимо выявлять лиц с выраженной ГХС, в т.ч. при проведении диспансеризации и/или лиц с ранним индивидуальным или семейным анамнезом ССЗ (до 55 лет у мужчин и 60 лет у женщин), ксантоматозом с дальнейшим их направлением к специалистам, имеющим опыт работы с пациентами с СГХС. Необходимо проведение каскадного скрининга родственников пациента с СГХС. Учитывая тот факт, что в основе заболевания СГХС лежит генетическое нарушение, на сегодняшний день не существует профилактических мер, способных предотвратить развитие СГХС. Однако, принимая во внимание длительное бессимптомное течение СГХС, важным представляется раннее выявление заболевания с целью коррекции уровня ХС ЛНП и профилактики развития ССЗ.

Пациенты с СГХС должны наблюдаться врачом-терапевтом/педиатром или врачом кардиологом. Необходимо проводить, как минимум две консультации врача-кардиолога (1 первичная и 1 повторная консультация врача-кардиолога) в год с целью оценки состояния СС системы и контроля развития ССЗ. При подборе или коррекции гиполипидемической терапии количество консультаций может быть увеличено. Консультация врача-кардиолога включает в себя опрос, сбор семейного анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, определение индекса массы тела, измерение окружности талии, консультирование по вопросам курения, характера питания и физической активности. При повторной консультации проводится интерпретация результатов обследования, оценка проводимой терапии, назначение/коррекция (при необходимости) гиполипидемической терапии. С целью оценки эффективности гиполипидемической терапии пациентам с СГХС определение уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ проводить через  $8 \pm 4$  недели после назначения/коррекции терапии, далее, после подбора терапии, 1 раз в год. Уровень липидных показателей необходимо оценивать с целью эффективности проводимой как медикаментозной, так и немедикаментозной гиполипидемической терапии. Так же с целью оценки переносимости гиполипидемической терапии пациентам с СГХС оценивать уровень АЛТ 1 раз в год. Если уровень АЛТ превышает норму, но меньше

## 10. Диспансерное наблюдение

Для раннего выявления СГХС необходимо проводить активный скрининг среди взрослых и детей. Необходимо выявлять лиц с выраженной ГХС, в т.ч. при проведении диспансеризации и/или лиц с ранним индивидуальным или семейным анамнезом ССЗ (до 55 лет у мужчин и 60 лет у женщин), ксантоматозом с дальнейшим их направлением к специалистам, имеющим опыт работы с пациентами с СГХС. Необходимо проведение каскадного скрининга родственников пациента с СГХС. Учитывая тот факт, что в основе заболевания СГХС лежит генетическое нарушение, на сегодняшний день не существует профилактических мер, способных предотвратить развитие СГХС. Однако, принимая во внимание длительное бессимптомное течение СГХС, важным представляется раннее выявление заболевания с целью коррекции уровня ХС ЛНП и профилактики развития ССЗ.

Пациенты с СГХС должны наблюдаться врачом-терапевтом/педиатром или врачом кардиологом. Необходимо проводить, как минимум две консультации врача-кардиолога (1 первичная и 1 повторная консультация врача-кардиолога) в год с целью оценки состояния СС системы и контроля развития ССЗ. При подборе или коррекции гиполипидемической терапии количество консультаций может быть увеличено. Консультация врача-кардиолога включает в себя опрос, сбор семейного анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, определение индекса массы тела, измерение окружности талии, консультирование по вопросам курения, характера питания и физической активности. При повторной консультации проводится интерпретация результатов обследования, оценка проводимой терапии, назначение/коррекция (при необходимости) гиполипидемической терапии. С целью оценки эффективности гиполипидемической терапии пациентам с СГХС определение уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ проводить через  $8 \pm 4$  недели после назначения/коррекции терапии, далее, после подбора терапии, 1 раз в год. Уровень липидных показателей необходимо оценивать с целью эффективности проводимой как медикаментозной, так и немедикаментозной гиполипидемической терапии. Так же с целью оценки переносимости гиполипидемической терапии пациентам с СГХС оценивать уровень АЛТ 1 раз в год. Если уровень АЛТ превышает норму, но меньше

относительно дальнейшего развития заболевания провоцируют эмоциональную изоляцию и усугубляют психологические проблемы пациентов с тяжелым течением СГХС.

Пациенты с геСГХС, не страдающие какими-либо другими заболеваниями, обычно считают себя здоровыми людьми, однако в ряде случаев могут испытывать проблемы, связанные с регулярным приемом препаратов, и чувство вины, когда они не соблюдают рекомендации по лечению, при этом, согласно рандомизированному исследованию, уровень тревожности и депрессии у них не отличается от лиц без СГХС. Подавляющее число пациентов с СГХС предпочитают знать о своем диагнозе.

относительно дальнейшего развития заболевания провоцируют эмоциональную изоляцию и усугубляют психологические проблемы пациентов с тяжелым течением СГХС.

Пациенты с геСГХС, не страдающие какими-либо другими заболеваниями, обычно считают себя здоровыми людьми, однако в ряде случаев могут испытывать проблемы, связанные с регулярным приемом препаратов, и чувство вины, когда они не соблюдают рекомендации по лечению, при этом, согласно рандомизированному исследованию, уровень тревожности и депрессии у них не отличается от лиц без СГХС. Подавляющее число пациентов с СГХС предпочитают знать о своем диагнозе.

### 5.10. Таргетный скрининг

Таргетный (прицельный) скрининг предполагает поиск больных с СГХС в группах пациентов с ранним развитием атеросклеротических ССЗ. Примером может служить исследование EUROASPIRE IV (A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries), по данным которого СГХС была диагностирована у каждого пятого больного, перенесшего острый коронарный синдром (ОКС) в возрасте до 50 лет. По данным Федерального регистра ОКС, среди 924 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, частота потенциальной СГХС (уровень ОХС (общего холестерина)  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $\geq 5,0$  ммоль/л) составила 10% (n = 95).

### 5.10. Таргетный скрининг

Таргетный (прицельный) скрининг предполагает поиск больных с СГХС в группах пациентов с ранним развитием атеросклеротических ССЗ. Примером может служить исследование EUROASPIRE IV (A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries), по данным которого СГХС была диагностирована у каждого пятого больного, перенесшего острый коронарный синдром (ОКС) в возрасте до 50 лет. По данным Федерального регистра ОКС, среди 924 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, частота потенциальной СГХС (уровень ОХС (общего холестерина)  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $\geq 5,0$  ммоль/л) составила 10% (n = 95).



## 6. Оценка сердечно-сосудистого риска

Для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с СГХС не применяются традиционные шкалы (Фремингемская, SCORE). Все лица с СГХС без ССЗ атеросклеротического генеза необходимо относить к категории лиц высокого риска, при наличии ССЗ – к категории очень высокого риска. С целью уточнения индивидуального риска и его дальнейшей модификации оценивать у каждого пациента с СГХС наличие таких факторов риска атеросклероза, как гипертония, курение, сахарный диабет, повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л), липопротеида(а) (> 30 мг/дл), низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин). Для оценки степени атеросклеротического поражения коронарных артерий всем пациентам, включая детей, с гоСГХС после постановки диагноза, показано проведение коронарной ангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с контрастированием.

## 6. Оценка сердечно-сосудистого риска

Для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с СГХС не применяются традиционные шкалы (Фремингемская, SCORE). Все лица с СГХС без ССЗ атеросклеротического генеза необходимо относить к категории лиц высокого риска, при наличии ССЗ – к категории очень высокого риска. С целью уточнения индивидуального риска и его дальнейшей модификации оценивать у каждого пациента с СГХС наличие таких факторов риска атеросклероза, как гипертония, курение, сахарный диабет, повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л), липопротеида(а) (> 30 мг/дл), низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин). Для оценки степени атеросклеротического поражения коронарных артерий всем пациентам, включая детей, с гоСГХС после постановки диагноза, показано проведение коронарной ангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с контрастированием.

## 9. Реабилитация

Показано, что для достижения успеха в реализации мероприятий по реабилитации пациента с СГХС (физическая активность, здоровое питание и приверженность к лечению) ключевую роль играют социальные установки личности, а не осознание серьезности заболевания. Необходима кардиореабилитация пациентам с СГХС с перенесенным сердечно-сосудистым событием (ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, операция реваскуляризации и пр.). Кардиореабилитация – это скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого, снижающее заболеваемость и смертность. Неотъемлемой частью реабилитации является вторичная профилактика. Вместе они включают в себя агрессивное управление факторами риска (гиперлипидемия, АГ, избыточный вес и ожирение, СД, курение и др.), физическую реабилитацию, психологическую адаптацию к наличию хронического заболевания и контроль за надлежащим приемом кардиопротективных препаратов, улучшающих прогноз пациентов. У пациентов с СГХС перед началом выполнения любой программы физических упражнений оценка кардиальной функции (электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография, нагрузочный тест с целью исключения скрытой ишемии миокарда, аортального стеноза. Пациентам с СГХС необходимо консультирование психолога или врача-психотерапевта. Постановка диагноза СГХС может повлиять на психосоциальное состояние и качество жизни человека, в связи с чем психологическая поддержка пациентов с СГХС должна быть частью рутинной помощи пациентам с СГХС. Особенно это относится к пациентам с гоСГХС, с тяжелым течением геСГХС, пациентам, получающим лечение терапевтическим аферезом. Пациенты с СГХС, получающие регулярное лечение аферезом, сообщают, что их болезнь повлияла на их семейную и социальную жизнь, в частности, болезнь ограничила их в получении полноценного образования, в выборе профессии. Они чувствуют себя отличными от других, «нормальных», людей, а некоторые стыдятся своей болезнью и пытаются скрыть ее. Проблемы эстетического характера, неопределенность

## 9. Реабилитация

Показано, что для достижения успеха в реализации мероприятий по реабилитации пациента с СГХС (физическая активность, здоровое питание и приверженность к лечению) ключевую роль играют социальные установки личности, а не осознание серьезности заболевания. Необходима кардиореабилитация пациентам с СГХС с перенесенным сердечно-сосудистым событием (ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, операция реваскуляризации и пр.). Кардиореабилитация – это скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого, снижающее заболеваемость и смертность. Неотъемлемой частью реабилитации является вторичная профилактика. Вместе они включают в себя агрессивное управление факторами риска (гиперлипидемия, АГ, избыточный вес и ожирение, СД, курение и др.), физическую реабилитацию, психологическую адаптацию к наличию хронического заболевания и контроль за надлежащим приемом кардиопротективных препаратов, улучшающих прогноз пациентов. У пациентов с СГХС перед началом выполнения любой программы физических упражнений оценка кардиальной функции (электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография, нагрузочный тест с целью исключения скрытой ишемии миокарда, аортального стеноза. Пациентам с СГХС необходимо консультирование психолога или врача-психотерапевта. Постановка диагноза СГХС может повлиять на психосоциальное состояние и качество жизни человека, в связи с чем психологическая поддержка пациентов с СГХС должна быть частью рутинной помощи пациентам с СГХС. Особенно это относится к пациентам с гоСГХС, с тяжелым течением геСГХС, пациентам, получающим лечение терапевтическим аферезом. Пациенты с СГХС, получающие регулярное лечение аферезом, сообщают, что их болезнь повлияла на их семейную и социальную жизнь, в частности, болезнь ограничила их в получении полноценного образования, в выборе профессии. Они чувствуют себя отличными от других, «нормальных», людей, а некоторые стыдятся своей болезнью и пытаются скрыть ее. Проблемы эстетического характера, неопределенность

## 8. Профилактика развития атеросклероза и его осложнений

С целью профилактики развития атеросклероза пациентам с СГХС, вне зависимости от наличия или отсутствия ССЗ, необходимо корректировать воздействие таких факторов риска атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин), ожирение. Лечение АГ и СД у пациентов с СГХС проводить в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями. Необходимо консультировать пациентов с СГХС и ожирением и/или инсулинорезистентностью по вопросам снижения массы тела и расширения аэробной физической активности. Рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты пациентам с СГХС с атеросклеротическими ССЗ с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

## 8. Профилактика развития атеросклероза и его осложнений

С целью профилактики развития атеросклероза пациентам с СГХС, вне зависимости от наличия или отсутствия ССЗ, необходимо корректировать воздействие таких факторов риска атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин), ожирение. Лечение АГ и СД у пациентов с СГХС проводить в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями. Необходимо консультировать пациентов с СГХС и ожирением и/или инсулинорезистентностью по вопросам снижения массы тела и расширения аэробной физической активности. Рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты пациентам с СГХС с атеросклеротическими ССЗ с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

## 7. Лечение семейной гиперхолестеринемии

Лечение больных с СГХС следует проводить в специализированных учреждениях, имеющих опыт ведения таких больных. Необходимо учитывать наличие дополнительных факторов риска (курение, ожирение, уровень липопротеида(а) и сопутствующих заболеваний: гипертония, сахарный диабет, хроническая болезнь почек. Пациенты с СГХС должны строго следовать всем рекомендациям по немедикаментозной терапии (соблюдение диеты, прекращение курения, повышение уровня физической активности (при возможности), контроль веса).

### 7.1. Диета

Всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС ЛНП и риска развития ССЗ показано соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров (< 7% от потребляемых кал/день) и транс-жиров (< 1% кал/день) за счет введения в рацион моно- (нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (непальмовые растительные масла) жирных кислот в количестве, обеспечивающем до 30% суточного калоража, кроме этого всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС ЛНП необходимо ограничить потребление холестерина до 200 мг/день, увеличить потребление пищи, богатой растительной клетчаткой (5 порций овощей и фруктов в день). Родителям детей с СГХС необходимо консультирование врачом-диетологом по вопросам здорового питания ребенка, начиная с возраста 2 лет. Диетические рекомендации аналогичны рекомендациям для взрослых с СГХС, однако необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы избежать недостатка калорий (если вес нормальный), и контролировать кривую роста. Рекомендации ESC (2019), касающиеся диеты, приведены в таблице 3.

## 7. Лечение семейной гиперхолестеринемии

Лечение больных с СГХС следует проводить в специализированных учреждениях, имеющих опыт ведения таких больных. Необходимо учитывать наличие дополнительных факторов риска (курение, ожирение, уровень липопротеида(а) и сопутствующих заболеваний: гипертония, сахарный диабет, хроническая болезнь почек. Пациенты с СГХС должны строго следовать всем рекомендациям по немедикаментозной терапии (соблюдение диеты, прекращение курения, повышение уровня физической активности (при возможности), контроль веса).

### 7.1. Диета

Всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС ЛНП и риска развития ССЗ показано соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров (< 7% от потребляемых кал/день) и транс-жиров (< 1% кал/день) за счет введения в рацион моно- (нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (непальмовые растительные масла) жирных кислот в количестве, обеспечивающем до 30% суточного калоража, кроме этого всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС ЛНП необходимо ограничить потребление холестерина до 200 мг/день, увеличить потребление пищи, богатой растительной клетчаткой (5 порций овощей и фруктов в день). Родителям детей с СГХС необходимо консультирование врачом-диетологом по вопросам здорового питания ребенка, начиная с возраста 2 лет. Диетические рекомендации аналогичны рекомендациям для взрослых с СГХС, однако необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы избежать недостатка калорий (если вес нормальный), и контролировать кривую роста. Рекомендации ESC (2019), касающиеся диеты, приведены в таблице 3.



Таблица 3. Продукты и способы их приготовления

	Предпочтительно	Умеренно	Избегать
Злаковые	Цельнозерновые культуры	Хлеб, рис, макароны, бисквиты, поп-корн	Жирная выпечка, мафины, пироги, круассаны
Овощи	Сырые или обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные на масле или майонезе
Бобовые	Чечевица, горох, бобы, соевые		
Фрукты	Свежие или замороженные	Сушеные, желе, джемы, в консервах, сорбеты, в мороженом, соки	
Сладости	Низкокалорийные	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, газированные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, птица без кожи	Постное мясо, баранина, свинина, говядина, морепродукты, моллюски	Сосиски, салями, бекон, ребра, хот-доги, субпродукты
Диетические продукты, яйца	Обезжиренное молоко, йогурт	Молоко/сыр с низким кол-вом жиров, яйца	Обыкновенные сыр, молоко, сливки, йогурт
Приправы	Уксус, горчица, безжировые заправки	Оливковое масло, маргарин, майонез, кетчуп, заправки	Трансжиры, твердые маргарины, пальмовое, кокосовое масло, жир бекона
Орехи		Все несоленые	Кокос
Вид приготовления	Гриль, варка, тушение	Жарка	Жарка в масле

34

Таблица 3. Продукты и способы их приготовления

	Предпочтительно	Умеренно	Избегать
Злаковые	Цельнозерновые культуры	Хлеб, рис, макароны, бисквиты, поп-корн	Жирная выпечка, мафины, пироги, круассаны
Овощи	Сырые или обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные на масле или майонезе
Бобовые	Чечевица, горох, бобы, соевые		
Фрукты	Свежие или замороженные	Сушеные, желе, джемы, в консервах, сорбеты, в мороженом, соки	
Сладости	Низкокалорийные	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, газированные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, птица без кожи	Постное мясо, баранина, свинина, говядина, морепродукты, моллюски	Сосиски, салями, бекон, ребра, хот-доги, субпродукты
Диетические продукты, яйца	Обезжиренное молоко, йогурт	Молоко/сыр с низким кол-вом жиров, яйца	Обыкновенные сыр, молоко, сливки, йогурт
Приправы	Уксус, горчица, безжировые заправки	Оливковое масло, маргарин, майонез, кетчуп, заправки	Трансжиры, твердые маргарины, пальмовое, кокосовое масло, жир бекона
Орехи		Все несоленые	Кокос
Вид приготовления	Гриль, варка, тушение	Жарка	Жарка в масле

34

пользоваться надежными методами контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы, внутриматочные устройства, барьерные методы) на фоне гиполипидемической терапии. Необходимо отменить любую гиполипидемическую терапию не позднее, чем за 3 месяца до прекращения предохранения от беременности и не возобновлять ее прием до окончания грудного вскармливания, в случае незапланированной беременности женщине с СГХС показано незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом. В случае наступления беременности у женщины с геСГХС и сопутствующим атероклеротическим ССЗ или с гоСГХС проводится ЛП аферез во время всего периода беременности и грудного вскармливания. Женщинам с гоСГХС, желающим забеременеть, должно быть рекомендовано тщательное обследование с последующим решением вопроса о потенциальных рисках для будущей матери и плода. Женщинам с СГХС в качестве метода контрацепции рекомендуется применять оральные контрацептивы, содержащие эстроген в малых дозах. Во время беременности и в период лактации не рекомендуется принимать статины и другие гиполипидемические средства из-за их возможного тератогенного действия. Следует иметь в виду, что в течение физиологически протекающей беременности уровни ХС и ТГ повышаются, что связано с действием эстрогена и прогестерона на метаболизм липопротеидов. Однако это повышение является физиологическим и не сопряжено с риском сердечно-сосудистых осложнений.

Необходимо помнить, что гоСГХС является заболеванием, которое представляет угрозу для матери и плода. Эксперименты на животных и клинические исследования показали, что высокий уровень материнского холестерина приводит к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, что увеличивает риск таких осложнений для матери и плода, как задержка развития плода, преэклампсия и преждевременные роды.

51

пользоваться надежными методами контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы, внутриматочные устройства, барьерные методы) на фоне гиполипидемической терапии. Необходимо отменить любую гиполипидемическую терапию не позднее, чем за 3 месяца до прекращения предохранения от беременности и не возобновлять ее прием до окончания грудного вскармливания, в случае незапланированной беременности женщине с СГХС показано незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом. В случае наступления беременности у женщины с геСГХС и сопутствующим атероклеротическим ССЗ или с гоСГХС проводится ЛП аферез во время всего периода беременности и грудного вскармливания. Женщинам с гоСГХС, желающим забеременеть, должно быть рекомендовано тщательное обследование с последующим решением вопроса о потенциальных рисках для будущей матери и плода. Женщинам с СГХС в качестве метода контрацепции рекомендуется применять оральные контрацептивы, содержащие эстроген в малых дозах. Во время беременности и в период лактации не рекомендуется принимать статины и другие гиполипидемические средства из-за их возможного тератогенного действия. Следует иметь в виду, что в течение физиологически протекающей беременности уровни ХС и ТГ повышаются, что связано с действием эстрогена и прогестерона на метаболизм липопротеидов. Однако это повышение является физиологическим и не сопряжено с риском сердечно-сосудистых осложнений.

Необходимо помнить, что гоСГХС является заболеванием, которое представляет угрозу для матери и плода. Эксперименты на животных и клинические исследования показали, что высокий уровень материнского холестерина приводит к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, что увеличивает риск таких осложнений для матери и плода, как задержка развития плода, преэклампсия и преждевременные роды.

51

удаления липопротеидов при каскадной и липидной фильтрации лежит их размер, при гепарин-индуцированной преципитации липопротеидов – способность липопротеидов к осаждению в присутствии гепарина при достижении рН плазмы уровня 5,2, при аффинной и иммунной сорбции – физико-химические и биохимические свойства апобелков, входящих в состав липопротеидов. Аферез липопротеидов является «золотым» стандартом лечения гомозиготной СГХС. Аферез пациентам с диагнозом гоСГХС, начиная с 7 лет, проводят регулярно длительно с периодичностью 1 раз в 1–2 недели, если не удастся добиться целевого уровня ХС ЛНП. Проведение афереза лицам с геСГХС показано при наличии атеросклеротического ССЗ, недостаточной эффективности и/или непереносимости максимально возможной медикаментозной липид-снижающей терапии в сочетании с диетой. Под недостаточной эффективностью медикаментозной липидснижающей терапии понимают случаи:

- когда у пациентов с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, уровень ХС ЛНП остается выше 4,1 ммоль/л после 6 месяцев медикаментозной терапии в сочетании с диетой;
- когда существуют объективные доказательства прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на достижение более низких уровней ХС ЛНП, а также имеют место рестенозы после операций на сосудах или операции реваскуляризации противопоказаны или невозможны.

Аферез проводят взрослым пациентам с ССЗ, обусловленными атеросклерозом при геСГХС в сочетании высоким уровнем липопротеида(а) > 60 мг/дл. Лечение должно осуществляться программно длительно с периодичностью 1 раз в 2 недели. Аферез показан при геСГХС на фоне отмены медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью.

### 7.8. Особенности лечения женщин репродуктивного возраста

Женщину с СГХС, необходимо информировать, что наличие этого заболевания само по себе не является противопоказанием для беременности или грудного вскармливания. Женщины с СГХС, которые планируют беременность или беременны, должны пройти экспертное обследование как у гинеколога, так и у кардиолога с целью исключения ИБС, аортального стеноза. Женщинам репродуктивного возраста с диагнозом СГХС рекомендуется

удаления липопротеидов при каскадной и липидной фильтрации лежит их размер, при гепарин-индуцированной преципитации липопротеидов – способность липопротеидов к осаждению в присутствии гепарина при достижении рН плазмы уровня 5,2, при аффинной и иммунной сорбции – физико-химические и биохимические свойства апобелков, входящих в состав липопротеидов. Аферез липопротеидов является «золотым» стандартом лечения гомозиготной СГХС. Аферез пациентам с диагнозом гоСГХС, начиная с 7 лет, проводят регулярно длительно с периодичностью 1 раз в 1–2 недели, если не удастся добиться целевого уровня ХС ЛНП. Проведение афереза лицам с геСГХС показано при наличии атеросклеротического ССЗ, недостаточной эффективности и/или непереносимости максимально возможной медикаментозной липид-снижающей терапии в сочетании с диетой. Под недостаточной эффективностью медикаментозной липидснижающей терапии понимают случаи:

- когда у пациентов с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, уровень ХС ЛНП остается выше 4,1 ммоль/л после 6 месяцев медикаментозной терапии в сочетании с диетой;
- когда существуют объективные доказательства прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на достижение более низких уровней ХС ЛНП, а также имеют место рестенозы после операций на сосудах или операции реваскуляризации противопоказаны или невозможны.

Аферез проводят взрослым пациентам с ССЗ, обусловленными атеросклерозом при геСГХС в сочетании высоким уровнем липопротеида(а) > 60 мг/дл. Лечение должно осуществляться программно длительно с периодичностью 1 раз в 2 недели. Аферез показан при геСГХС на фоне отмены медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью.

### 7.8. Особенности лечения женщин репродуктивного возраста

Женщину с СГХС, необходимо информировать, что наличие этого заболевания само по себе не является противопоказанием для беременности или грудного вскармливания. Женщины с СГХС, которые планируют беременность или беременны, должны пройти экспертное обследование как у гинеколога, так и у кардиолога с целью исключения ИБС, аортального стеноза. Женщинам репродуктивного возраста с диагнозом СГХС рекомендуется

### 7.2. Физическая активность

С целью снижения уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ необходима аэробная физическая активность умеренной интенсивности (или выше по согласованию с врачом), по меньшей мере, 30 минут в день в течение не менее чем 5 дней в неделю. Лиц, которые по состоянию здоровья не могут выполнять физическую нагрузку умеренной интенсивности, необходимо мотивировать к выполнению максимально переносимой для них физической активности, отдавая предпочтение той, которая была бы максимально доступна в ежедневном режиме, к примеру, быстрая ходьба, подъем по лестнице, езда на велосипеде.

### 7.3. Отказ от курения

Важно доводить до сведения всех пациентов с установленным диагнозом СГХС информацию о необходимости полного отказа от курения как активного, так и пассивного, поскольку они уже имеют высокий сердечно-сосудистый риск. С целью повышения эффективности отказа от курения необходимо применять фармакологические подходы.

### 7.4. Препараты, используемые для лечения СГХС

Статины. Первой линией медикаментозной терапии больных с СГХС являются статины. Механизм действия препаратов связан с конкурентным ингибированием гидрокси-метил-глутарил-коэнзимА-редуктазы – фермента, участвующего в синтезе эндогенного холестерина. Снижение концентрации ОХС в печени стимулирует экспрессию рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, в результате чего происходит снижение концентрации ЛНП и других атерогенных липопротеидов. Терапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 20–60%, ТГ – на 10–15%, повысить уровень ХС ЛВП на 5–15%. Длительное применение (не менее 5 лет) статинов уменьшает частоту летальных исходов ИБС и осложнений ССЗ на 25–40%. На основании данных трех мета-анализов были определены средние уровни снижения ХС ЛНП в зависимости от дозы и вида статина (рис. 4, табл. 4). Данные многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализ показали, что только высокоинтенсивная терапия статинами в наибольшей степени снижает ХС ЛНП

### 7.2. Физическая активность

С целью снижения уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ необходима аэробная физическая активность умеренной интенсивности (или выше по согласованию с врачом), по меньшей мере, 30 минут в день в течение не менее чем 5 дней в неделю. Лиц, которые по состоянию здоровья не могут выполнять физическую нагрузку умеренной интенсивности, необходимо мотивировать к выполнению максимально переносимой для них физической активности, отдавая предпочтение той, которая была бы максимально доступна в ежедневном режиме, к примеру, быстрая ходьба, подъем по лестнице, езда на велосипеде.

### 7.3. Отказ от курения

Важно доводить до сведения всех пациентов с установленным диагнозом СГХС информацию о необходимости полного отказа от курения как активного, так и пассивного, поскольку они уже имеют высокий сердечно-сосудистый риск. С целью повышения эффективности отказа от курения необходимо применять фармакологические подходы.

### 7.4. Препараты, используемые для лечения СГХС

Статины. Первой линией медикаментозной терапии больных с СГХС являются статины. Механизм действия препаратов связан с конкурентным ингибированием гидрокси-метил-глутарил-коэнзимА-редуктазы – фермента, участвующего в синтезе эндогенного холестерина. Снижение концентрации ОХС в печени стимулирует экспрессию рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, в результате чего происходит снижение концентрации ЛНП и других атерогенных липопротеидов. Терапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 20–60%, ТГ – на 10–15%, повысить уровень ХС ЛВП на 5–15%. Длительное применение (не менее 5 лет) статинов уменьшает частоту летальных исходов ИБС и осложнений ССЗ на 25–40%. На основании данных трех мета-анализов были определены средние уровни снижения ХС ЛНП в зависимости от дозы и вида статина (рис. 4, табл. 4). Данные многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализ показали, что только высокоинтенсивная терапия статинами в наибольшей степени снижает ХС ЛНП



(табл. 4) и показана пациентам с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, к которым относятся пациенты с СГХС.

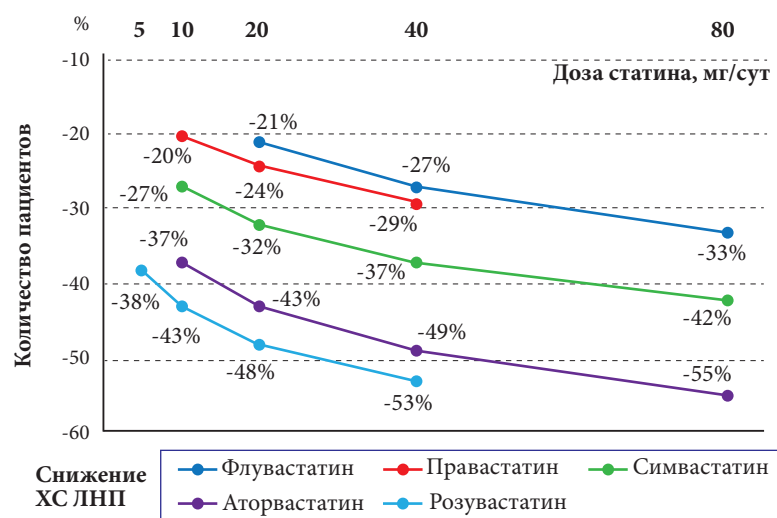


Рисунок 4. Снижение уровня ХС ЛНП в зависимости от дозы различных статинов

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 4. Статины в зависимости от степени снижения ХС ЛНП

Доза, мг/сут	% снижения ХС ЛНП				
	5	10	20	40	80
флувастатин	–	–	21%	27%	33%
правастатин	–	20%	24%	29%	33%
симвастатин	–	27%	32%	37%	42% <sup>1</sup>
аторвастатин	–	37%	43%	49%	55%
розувастатин	38%	43%	48%	53%	– <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Назначение препарата не рекомендуется в связи с высоким риском развития миопатии.

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

30% – низкоинтенсивный режим. 30–49% – умеренно интенсивный режим. ≥ 50% – высокоинтенсивный режим.

## 7.7. Аферез липопротеидов

Аферез липопротеидов – группа селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих селективное и эффективное удаление из крови холестерина и атерогенных липопротеидов. Первая процедура афереза была проведена G. Thompson и коллегами в 1975 году, которые сообщили о выраженном снижении уровня холестерина, уменьшении атеросклеротических бляшек и исчезновении ксантом у больных гоСГХС. На сегодняшний день аферез ЛНП остается одним из наиболее эффективных методов снижения атерогенных липопротеидов у больных гоСГХС. Его применение замедляет прогрессирование атеросклероза и позволяет добиться регрессии кожных ксантом, снижает уровень PCSK9 у больных с тяжелой СГХС. Согласно рекомендациям American Society for Apheresis (2016), аферез ЛНП является важнейшим компонентом терапии больных с гоСГХС. Управление FDA одобрило применение афереза у больных с гоСГХС при уровне ХС ЛНП ≥ 13 ммоль/л и с геСГХС при уровне ХС ЛНП ≥ 7,8 ммоль/л или при наличии ИБС и уровне ХС ЛНП > 5,2 ммоль/л. Использование экстракорпоральных методов, согласно International Panel on Management of FH, рекомендовано больным с гоСГХС или геСГХС при уровне ХС ЛНП более 4,2 ммоль/л, или снижении ХС ЛНП менее, чем на 40% на фоне максимальной гипополипидемической терапии. В соответствии с рекомендациями HEART-UK (Великобритания), показанием для проведения афереза является гоСГХС при уровне ХС ЛНП более 9 ммоль/л или снижение ХС ЛНП менее чем на 50% на фоне максимальной липидснижающей терапии. Применение ЛНП-афереза с целью предотвращения аортального стеноза у детей с гоСГХС показано с 6 или 7 лет. С целью предотвращения развития аортального стеноза при гоСГХС необходимо проводить аферез в ранние сроки заболевания, в том числе у детей младше 7 лет. Длительные рандомизированные клинические исследования, подтверждающие положительное влияние афереза липопротеидов на долгосрочный прогноз, в настоящее время отсутствуют.

Существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов. В основе

(табл. 4) и показана пациентам с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, к которым относятся пациенты с СГХС.

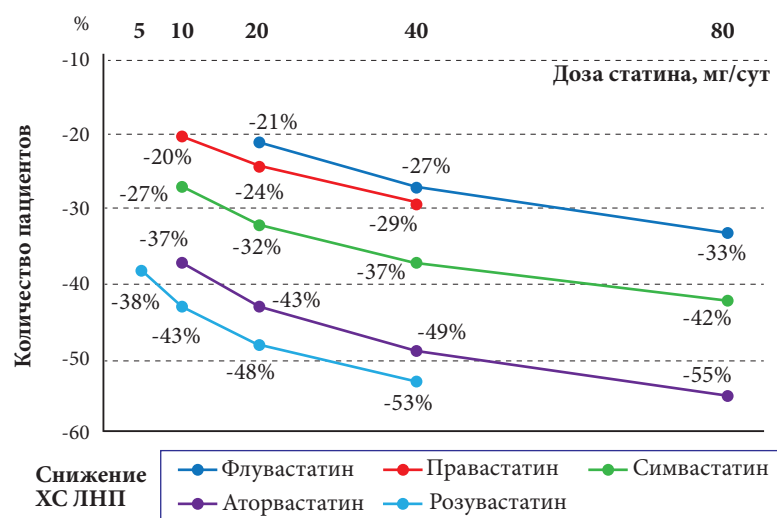


Рисунок 4. Снижение уровня ХС ЛНП в зависимости от дозы различных статинов

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 4. Статины в зависимости от степени снижения ХС ЛНП

Доза, мг/сут	% снижения ХС ЛНП				
	5	10	20	40	80
флувастатин	–	–	21%	27%	33%
правастатин	–	20%	24%	29%	33%
симвастатин	–	27%	32%	37%	42% <sup>1</sup>
аторвастатин	–	37%	43%	49%	55%
розувастатин	38%	43%	48%	53%	– <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Назначение препарата не рекомендуется в связи с высоким риском развития миопатии.

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

30% – низкоинтенсивный режим. 30–49% – умеренно интенсивный режим. ≥ 50% – высокоинтенсивный режим.

## 7.7. Аферез липопротеидов

Аферез липопротеидов – группа селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих селективное и эффективное удаление из крови холестерина и атерогенных липопротеидов. Первая процедура афереза была проведена G. Thompson и коллегами в 1975 году, которые сообщили о выраженном снижении уровня холестерина, уменьшении атеросклеротических бляшек и исчезновении ксантом у больных гоСГХС. На сегодняшний день аферез ЛНП остается одним из наиболее эффективных методов снижения атерогенных липопротеидов у больных гоСГХС. Его применение замедляет прогрессирование атеросклероза и позволяет добиться регрессии кожных ксантом, снижает уровень PCSK9 у больных с тяжелой СГХС. Согласно рекомендациям American Society for Apheresis (2016), аферез ЛНП является важнейшим компонентом терапии больных с гоСГХС. Управление FDA одобрило применение афереза у больных с гоСГХС при уровне ХС ЛНП ≥ 13 ммоль/л и с геСГХС при уровне ХС ЛНП ≥ 7,8 ммоль/л или при наличии ИБС и уровне ХС ЛНП > 5,2 ммоль/л. Использование экстракорпоральных методов, согласно International Panel on Management of FH, рекомендовано больным с гоСГХС или геСГХС при уровне ХС ЛНП более 4,2 ммоль/л, или снижении ХС ЛНП менее, чем на 40% на фоне максимальной гипополипидемической терапии. В соответствии с рекомендациями HEART-UK (Великобритания), показанием для проведения афереза является гоСГХС при уровне ХС ЛНП более 9 ммоль/л или снижение ХС ЛНП менее чем на 50% на фоне максимальной липидснижающей терапии. Применение ЛНП-афереза с целью предотвращения аортального стеноза у детей с гоСГХС показано с 6 или 7 лет. С целью предотвращения развития аортального стеноза при гоСГХС необходимо проводить аферез в ранние сроки заболевания, в том числе у детей младше 7 лет. Длительные рандомизированные клинические исследования, подтверждающие положительное влияние афереза липопротеидов на долгосрочный прогноз, в настоящее время отсутствуют.

Существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов. В основе

можно раньше, сразу после постановки диагноза. Иницируется максимально переносимая терапия статинами в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, при необходимости – эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц, а также аферез липопротеидов.

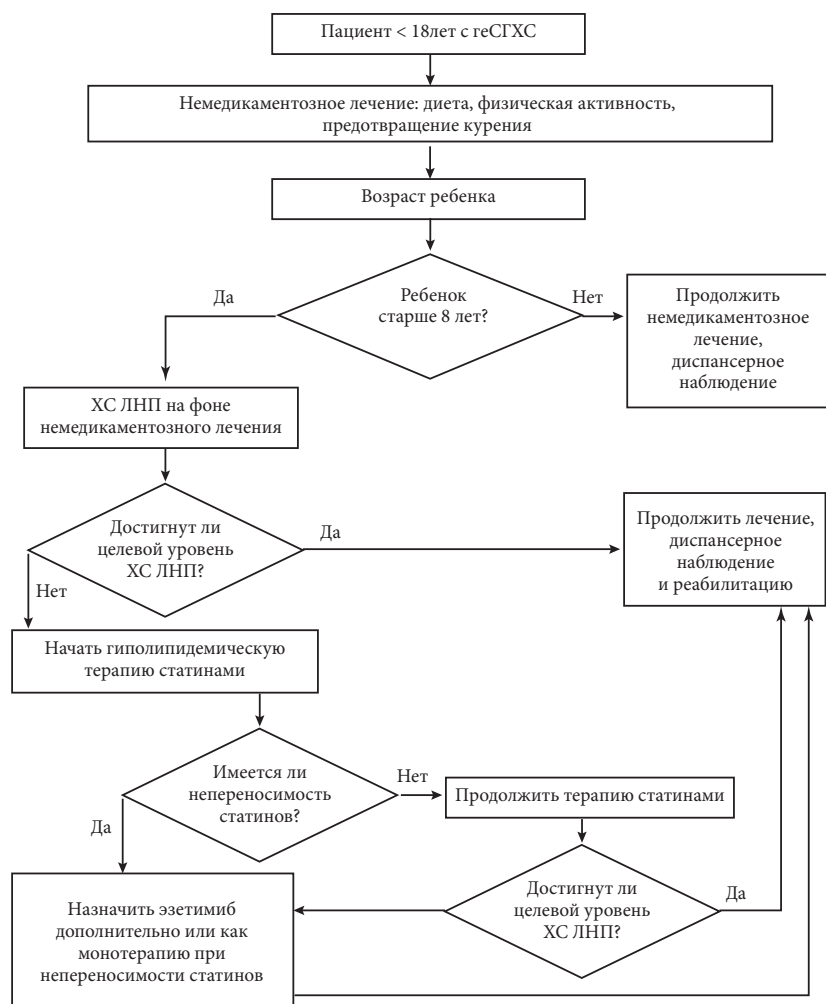


Рисунок 6. Алгоритм лечения геСГХС у детей

можно раньше, сразу после постановки диагноза. Иницируется максимально переносимая терапия статинами в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, при необходимости – эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц, а также аферез липопротеидов.

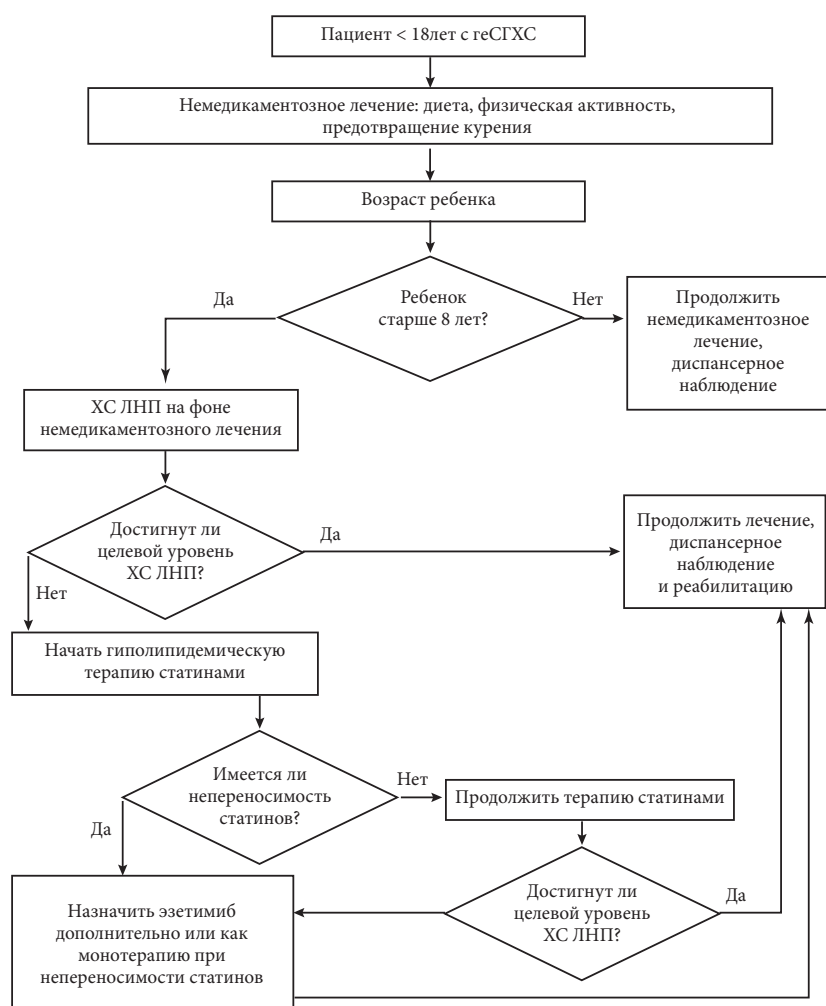


Рисунок 6. Алгоритм лечения геСГХС у детей

Статины снижают уровень ХС ЛНП у пациентов с СГХС в той же степени, что и в общей популяции. Для оценки влияния гиполипидемической терапии на риск развития ИБС у больных с СГХС были изучены пациенты из национальной голландской скрининговой программы с подтвержденным генетическим исследованием диагнозом СГХС, не имеющие на момент включения ИБС. Прием высокоинтенсивной и умеренно интенсивной гиполипидемической терапии ассоциировался со снижением риска развития ИБС на 44%. Ранее в ретроспективном когортном исследовании было продемонстрировано снижение относительного риска на 77%. Проведенные исследования доказали, что снижение риска развития ИБС на терапии статинами, зависит от концентрации ХС ЛНП до начала лечения. В рандомизированном клиническом исследовании лиц с геСГХС аторвастатин в дозе 80 мг снижал уровень ХС ЛНП на 50% от исходных значений.

В России зарегистрированы следующие статины: аторвастатин, розувастатин, питавастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин. В реальной клинической практике в настоящее время используются первые три препарата.

**Аторвастатин** – синтетический статин, который в дозах 40–80 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 49–55%. В сравнении с другими статинами эффективнее снижает уровень ТГ (на 19–30%). Препарат назначают в дозах от 10 до 80 мг/сут. Высокие дозы препарата (40–80 мг/сут) показаны, главным образом, в случаях выраженной гиперлипидемии IIa и IIb типов, в частности, при СГХС, могут вызвать такие побочные эффекты как миопатия и повышение печеночных ферментов.

**Розувастатин**, как и аторвастатин, относится к синтетическим статинам последнего поколения, но обладает несколько более выраженной гиполипидемической активностью. В обычной клинической практике розувастатин назначается по тем же показаниям, что и другие статины, но его максимальная доза составляет 40 мг/сут.

**Питавастатин**. Препарат был зарегистрирован в России в 2015 году. Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов особенностей. Основа ее строения – гептаноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила – обеспечивают лучшую фармакокинетику, практически исключая его метаболизм через систему цитохрома P450. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействий с другими

Статины снижают уровень ХС ЛНП у пациентов с СГХС в той же степени, что и в общей популяции. Для оценки влияния гиполипидемической терапии на риск развития ИБС у больных с СГХС были изучены пациенты из национальной голландской скрининговой программы с подтвержденным генетическим исследованием диагнозом СГХС, не имеющие на момент включения ИБС. Прием высокоинтенсивной и умеренно интенсивной гиполипидемической терапии ассоциировался со снижением риска развития ИБС на 44%. Ранее в ретроспективном когортном исследовании было продемонстрировано снижение относительного риска на 77%. Проведенные исследования доказали, что снижение риска развития ИБС на терапии статинами, зависит от концентрации ХС ЛНП до начала лечения. В рандомизированном клиническом исследовании лиц с геСГХС аторвастатин в дозе 80 мг снижал уровень ХС ЛНП на 50% от исходных значений.

В России зарегистрированы следующие статины: аторвастатин, розувастатин, питавастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин. В реальной клинической практике в настоящее время используются первые три препарата.

**Аторвастатин** – синтетический статин, который в дозах 40–80 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 49–55%. В сравнении с другими статинами эффективнее снижает уровень ТГ (на 19–30%). Препарат назначают в дозах от 10 до 80 мг/сут. Высокие дозы препарата (40–80 мг/сут) показаны, главным образом, в случаях выраженной гиперлипидемии IIa и IIb типов, в частности, при СГХС, могут вызвать такие побочные эффекты как миопатия и повышение печеночных ферментов.

**Розувастатин**, как и аторвастатин, относится к синтетическим статинам последнего поколения, но обладает несколько более выраженной гиполипидемической активностью. В обычной клинической практике розувастатин назначается по тем же показаниям, что и другие статины, но его максимальная доза составляет 40 мг/сут.

**Питавастатин**. Препарат был зарегистрирован в России в 2015 году. Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов особенностей. Основа ее строения – гептаноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила – обеспечивают лучшую фармакокинетику, практически исключая его метаболизм через систему цитохрома P450. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействий с другими



фармакологическими препаратами, что обеспечивает оптимальное лечение пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько препаратов. Так, в отличие от других статинов, питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, поэтому рассматривается в качестве препарата выбора для лечения гиперлипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, не наблюдается лекарственных взаимодействий питавастатина с эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином. Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расы, наличия СД, функции почек. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% активного вещества. Назначение препарата в дозе 4 мг/сут позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 47%.

Впечатляющие результаты терапии статинами не могли быть объяснены с позиции только их липидснижающего эффекта. Дальнейшие исследования выявили наличие у статинов плейотропных свойств, которые реализовывались параллельно с основным гиполипидемическим эффектом, и проявлялись улучшением функции эндотелия, повышением антиоксидантной активности, снижением уровней маркеров воспаления, антиишемическим, антитромботическим действием. При этом, если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, требуют для своей реализации не менее 3–5 лет, то плейотропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины обладают положительным влиянием на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки.

Все статины, как правило, хорошо переносятся больными. Однако терапия статинами редко может осложниться повышением уровня ферментов АСТ и АЛТ. Механизм этого побочного явления до конца не понятен. Тем не менее, статины не рекомендуются назначать больным с острыми заболеваниями печени (гепатит), ее токсическом поражением, сопровождающимся повышением

фармакологическими препаратами, что обеспечивает оптимальное лечение пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько препаратов. Так, в отличие от других статинов, питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, поэтому рассматривается в качестве препарата выбора для лечения гиперлипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, не наблюдается лекарственных взаимодействий питавастатина с эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином. Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расы, наличия СД, функции почек. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% активного вещества. Назначение препарата в дозе 4 мг/сут позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 47%.

Впечатляющие результаты терапии статинами не могли быть объяснены с позиции только их липидснижающего эффекта. Дальнейшие исследования выявили наличие у статинов плейотропных свойств, которые реализовывались параллельно с основным гиполипидемическим эффектом, и проявлялись улучшением функции эндотелия, повышением антиоксидантной активности, снижением уровней маркеров воспаления, антиишемическим, антитромботическим действием. При этом, если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, требуют для своей реализации не менее 3–5 лет, то плейотропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины обладают положительным влиянием на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки.

Все статины, как правило, хорошо переносятся больными. Однако терапия статинами редко может осложниться повышением уровня ферментов АСТ и АЛТ. Механизм этого побочного явления до конца не понятен. Тем не менее, статины не рекомендуются назначать больным с острыми заболеваниями печени (гепатит), ее токсическом поражением, сопровождающимся повышением

## 7.6. Лечение детей и подростков с СГХС

Целевой уровень ХС ЛНП у детей с СГХС старше 10 лет менее 3,5 ммоль/л, а в более раннем возрасте на 50% от исходного уровня, при наличии атеросклеротического ССЗ менее 1,4 ммоль/л. В качестве препаратов первой линии для лечения СГХС у детей назначаются статины, одобренные для клинического применения в детском возрасте. В настоящий момент в РФ для лечения гиперхолестеринемии у детей с геСГХС зарегистрированы аторвастатин с 10 лет, симвастатин с 10 лет и флувастатин с 9 лет. Однако в дальнейшем и другие статины могут получить показания для назначения в детском возрасте. Так, в США и Европейском Союзе для лечения детей с СГХС 10 лет одобрены симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин. Кроме того, правастатин одобрен в США с 8 лет, а розувастатин – в Европейском Союзе с 6 лет. Назначить эзетимиб 10 мг/сут в комбинации со статинами детям с СГХС необходимо, если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов не удается достичь обозначенных выше целевых уровней ХС ЛНП. В настоящее время в России эзетимиб 10 мг/сут зарегистрирован для лечения гиперхолестеринемии у детей с геСГХС с 10 лет. Назначить эзетимиб 10 мг/сут в виде монотерапии детям с 10 лет с СГХС показано в случае, если прием статинов противопоказан или имеется доказанная непереносимость статинов. Дети с установленным диагнозом СГХС и их родители должны быть проинформированы о необходимости гиполипидемической терапии в течение всей жизни с целью профилактики развития СС осложнений. Требуется проводить регулярный мониторинг развития ребенка с СГХС с участием педиатра и детского кардиолога.

Инициировать терапию статинами, начиная с низких доз, как у мальчиков, так и у девочек с установленным диагнозом геСГХС показано с возраста 8 лет и старше в случае, если на фоне коррекции диеты и уровня физической активности ХС ЛНП остается выше указанных целевых значений, как минимум при двух последовательных измерениях.

Наблюдение детей с гоСГХС должно проводиться в центрах, специализирующихся на лечении нарушений липидного обмена, так как дети с гоСГХС относятся к группе очень высокого риска развития ранних (до 20 лет), в том числе фатальных, сердечно-сосудистых осложнений, целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л. Гиполипидемическая терапия у детей с гоСГХС начинается как

## 7.6. Лечение детей и подростков с СГХС

Целевой уровень ХС ЛНП у детей с СГХС старше 10 лет менее 3,5 ммоль/л, а в более раннем возрасте на 50% от исходного уровня, при наличии атеросклеротического ССЗ менее 1,4 ммоль/л. В качестве препаратов первой линии для лечения СГХС у детей назначаются статины, одобренные для клинического применения в детском возрасте. В настоящий момент в РФ для лечения гиперхолестеринемии у детей с геСГХС зарегистрированы аторвастатин с 10 лет, симвастатин с 10 лет и флувастатин с 9 лет. Однако в дальнейшем и другие статины могут получить показания для назначения в детском возрасте. Так, в США и Европейском Союзе для лечения детей с СГХС 10 лет одобрены симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин. Кроме того, правастатин одобрен в США с 8 лет, а розувастатин – в Европейском Союзе с 6 лет. Назначить эзетимиб 10 мг/сут в комбинации со статинами детям с СГХС необходимо, если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов не удается достичь обозначенных выше целевых уровней ХС ЛНП. В настоящее время в России эзетимиб 10 мг/сут зарегистрирован для лечения гиперхолестеринемии у детей с геСГХС с 10 лет. Назначить эзетимиб 10 мг/сут в виде монотерапии детям с 10 лет с СГХС показано в случае, если прием статинов противопоказан или имеется доказанная непереносимость статинов. Дети с установленным диагнозом СГХС и их родители должны быть проинформированы о необходимости гиполипидемической терапии в течение всей жизни с целью профилактики развития СС осложнений. Требуется проводить регулярный мониторинг развития ребенка с СГХС с участием педиатра и детского кардиолога.

Инициировать терапию статинами, начиная с низких доз, как у мальчиков, так и у девочек с установленным диагнозом геСГХС показано с возраста 8 лет и старше в случае, если на фоне коррекции диеты и уровня физической активности ХС ЛНП остается выше указанных целевых значений, как минимум при двух последовательных измерениях.

Наблюдение детей с гоСГХС должно проводиться в центрах, специализирующихся на лечении нарушений липидного обмена, так как дети с гоСГХС относятся к группе очень высокого риска развития ранних (до 20 лет), в том числе фатальных, сердечно-сосудистых осложнений, целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л. Гиполипидемическая терапия у детей с гоСГХС начинается как

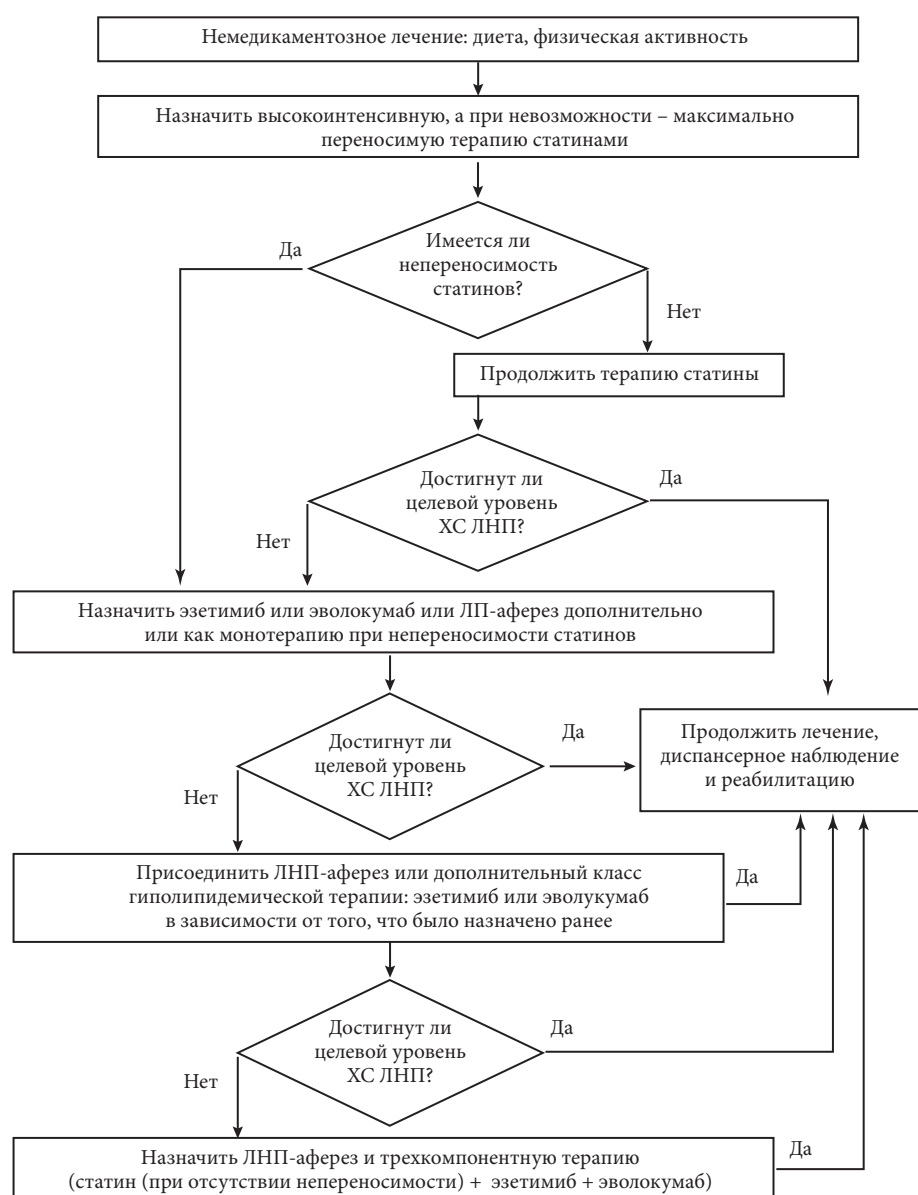


Рисунок 5. Алгоритм лечения гомозиготное СГХС

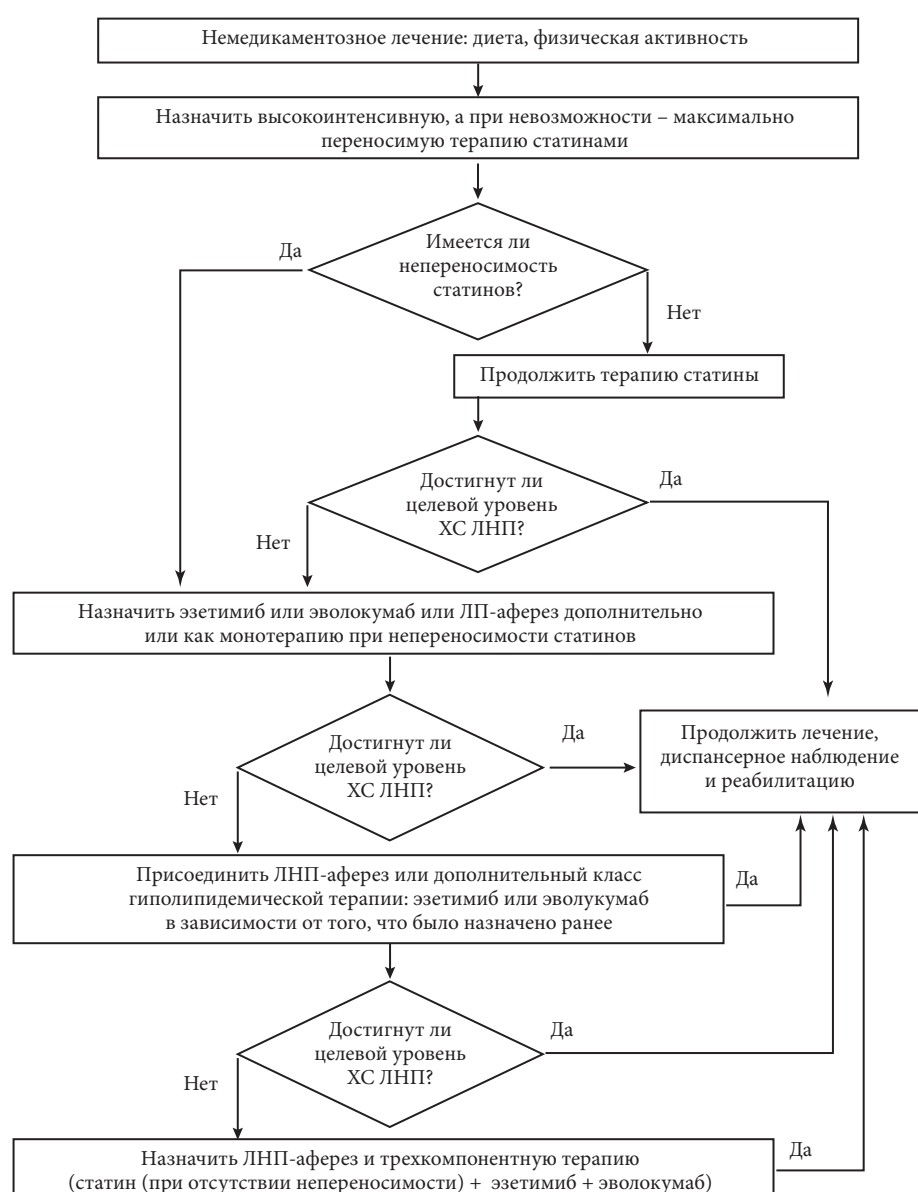


Рисунок 5. Алгоритм лечения гомозиготное СГХС

ферментов. Если на фоне терапии статинами верхние пределы нормальных значений этих ферментов превышаются в 3 раза, препарат нужно отменить и подождать нормализации уровней ферментов. После этого можно возобновить терапию, назначив препарат либо в меньшей дозе, либо заменив его на другой статин, например, заменить аторвастатин на питевастатин или флувастатин.

Другое осложнение, которое встречается приблизительно в 3–5% случаев – миопатия, боль и слабость в скелетных мышцах, что может сопровождаться повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) – показателя повреждения мышечной ткани. Клинически значимым считается повышение КФК в 5 раз выше верхней границы нормы. Врач должен исключить другие причины повышения КФК, которые могут быть обусловлены чрезмерной физической нагрузкой или поражением мышц, не связанным с приемом статинов. Тактика в данной ситуации такая же, как и при повышении уровня АСТ и АЛТ.

Крайне редким и наиболее тяжелым осложнением терапии статинами является рабдомиолиз (распад мышечной ткани), который может закончиться летальным исходом из-за развивающейся почечной недостаточности. Чаще всего рабдомиолиз наблюдается при сочетании статинов с циклоспорином, фибратами (гемфиброзил), никотиновой кислотой, эритромицином, рядом противогрибковых препаратов. Поэтому в случаях необходимости назначения комбинированной терапии контроль ферментов (КФК, АЛТ, АСТ) должен проводиться чаще, а больных следует подробно инструктировать о возможности и симптомах этих осложнений. В случае развития рабдомиолиза прием статинов противопоказан.

Было проведено несколько метаанализов, показавших, что прием статинов в высоких дозах сопровождается большей частотой развития СД, нежели у лиц, принимавших статины в умеренных дозах. Вместе с тем, было отчетливо показано, что польза от статинов, связанная со снижением числа сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов, существенно превышает риск, связанный с развитием СД.

Статины нельзя назначать беременным и женщинам детородного возраста, планирующим материнство, детям до 8 лет, если только речь не идет о гСГХС. Прием статинов следует прекратить при повышении уровня трансаминаз выше 3 верхних границ нормы или КФК выше пяти верхних пределов лабораторной нормы.

ферментов. Если на фоне терапии статинами верхние пределы нормальных значений этих ферментов превышаются в 3 раза, препарат нужно отменить и подождать нормализации уровней ферментов. После этого можно возобновить терапию, назначив препарат либо в меньшей дозе, либо заменив его на другой статин, например, заменить аторвастатин на питевастатин или флувастатин.

Другое осложнение, которое встречается приблизительно в 3–5% случаев – миопатия, боль и слабость в скелетных мышцах, что может сопровождаться повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) – показателя повреждения мышечной ткани. Клинически значимым считается повышение КФК в 5 раз выше верхней границы нормы. Врач должен исключить другие причины повышения КФК, которые могут быть обусловлены чрезмерной физической нагрузкой или поражением мышц, не связанным с приемом статинов. Тактика в данной ситуации такая же, как и при повышении уровня АСТ и АЛТ.

Крайне редким и наиболее тяжелым осложнением терапии статинами является рабдомиолиз (распад мышечной ткани), который может закончиться летальным исходом из-за развивающейся почечной недостаточности. Чаще всего рабдомиолиз наблюдается при сочетании статинов с циклоспорином, фибратами (гемфиброзил), никотиновой кислотой, эритромицином, рядом противогрибковых препаратов. Поэтому в случаях необходимости назначения комбинированной терапии контроль ферментов (КФК, АЛТ, АСТ) должен проводиться чаще, а больных следует подробно инструктировать о возможности и симптомах этих осложнений. В случае развития рабдомиолиза прием статинов противопоказан.

Было проведено несколько метаанализов, показавших, что прием статинов в высоких дозах сопровождается большей частотой развития СД, нежели у лиц, принимавших статины в умеренных дозах. Вместе с тем, было отчетливо показано, что польза от статинов, связанная со снижением числа сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов, существенно превышает риск, связанный с развитием СД.

Статины нельзя назначать беременным и женщинам детородного возраста, планирующим материнство, детям до 8 лет, если только речь не идет о гСГХС. Прием статинов следует прекратить при повышении уровня трансаминаз выше 3 верхних границ нормы или КФК выше пяти верхних пределов лабораторной нормы.



**Эзетимиб.** Несмотря на раннее начало лечения и прием высоких доз статинов, у многих больных с СГХС не удается добиться оптимального снижения уровня ХС ЛНП и стабилизации атеросклеротического процесса. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендовано добавление эзетимиба. Эзетимиб, в отличие от статинов, снижает не синтез холестерина, а его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного холестерина, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Переносчик холестерина представляет собой белок типа 1 Ниманн – Пика. Ингибирование транспорта пищевого и билиарного холестерина в кишечнике ведет к уменьшению количества холестерина в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит холестерина увеличивают число ЛНП-рецепторов на своей поверхности. Эзетимиб в дозе 10 мг/сут приводит к снижению уровня ХС ЛНП приблизительно на 20%.

**Ингибиторы PCSK9.** В последние годы в ряду гипополипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений – ингибиторы (моноклональные антитела) пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Ингибиторы PCSK9 существенно отличаются от статинов и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму действия. Разработка ингибиторов PCSK9 связана с открытием роли гена и белка PCSK9 в гомеостазе и метаболизме холестерина. В норме циркулирующие в плазме крови ЛНП захватываются гепатоцитами посредством связывания со специфическим рецептором. Образовавшийся комплекс ЛНП/ЛНП-рецептор интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса, после чего свободные ЛНП-рецепторы повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ЛНП. PCSK9 регулирует этот циклический процесс, связываясь с ЛНП-рецепторами на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных ЛНП-рецепторов и поглощение ХС ЛНП из кровотока уменьшается,

**Эзетимиб.** Несмотря на раннее начало лечения и прием высоких доз статинов, у многих больных с СГХС не удается добиться оптимального снижения уровня ХС ЛНП и стабилизации атеросклеротического процесса. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендовано добавление эзетимиба. Эзетимиб, в отличие от статинов, снижает не синтез холестерина, а его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного холестерина, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Переносчик холестерина представляет собой белок типа 1 Ниманн – Пика. Ингибирование транспорта пищевого и билиарного холестерина в кишечнике ведет к уменьшению количества холестерина в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит холестерина увеличивают число ЛНП-рецепторов на своей поверхности. Эзетимиб в дозе 10 мг/сут приводит к снижению уровня ХС ЛНП приблизительно на 20%.

**Ингибиторы PCSK9.** В последние годы в ряду гипополипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений – ингибиторы (моноклональные антитела) пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Ингибиторы PCSK9 существенно отличаются от статинов и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму действия. Разработка ингибиторов PCSK9 связана с открытием роли гена и белка PCSK9 в гомеостазе и метаболизме холестерина. В норме циркулирующие в плазме крови ЛНП захватываются гепатоцитами посредством связывания со специфическим рецептором. Образовавшийся комплекс ЛНП/ЛНП-рецептор интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса, после чего свободные ЛНП-рецепторы повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ЛНП. PCSK9 регулирует этот циклический процесс, связываясь с ЛНП-рецепторами на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных ЛНП-рецепторов и поглощение ХС ЛНП из кровотока уменьшается,

стремиться к назначению максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых доз статинов.

В случае, если назначение статинов взрослым пациентам с СГХС противопоказано или имеется доказанная непереносимость статинов, проводят терапию эзетимибом 10 мг/сут и/или ингибитором PCSK9.

**Определение непереносимости статинов:**

1. Непереносимость как минимум 2-х статинов, один из которых – в минимальной стартовой дозе, второй – в любой дозе.
2. Непереносимость выражается в развитии подтвержденных побочных эффектов, ассоциированных с приемом статинов, или значимом отклонении лабораторных показателей.
3. Исчезновение или уменьшение проявлений побочных эффектов на фоне уменьшения дозы статина или прекращения его приема.
4. Развитие побочных эффектов не должно быть обусловлено лекарственными взаимодействиями.

Эзетимиб 10 мг/сут и/или ингибитор PCSK9 в комбинации со статинами взрослым пациентам с СГХС назначается в случае, если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов уровень ХС ЛНП остается выше 1,8 ммоль/л при отсутствии или выше 1,4 ммоль/л при наличии атеросклеротического ССЗ. Выбор между эзетимибом или ингибиторами PCSK9 должен проводиться, исходя из необходимой для достижения целевого уровня степени снижения ХС ЛНП, принимая во внимание, что эзетимиб уменьшает уровень ХС ЛНП примерно на 20%, а ингибиторы PCSK9 – на 60%. Дозировки ингибиторов PCSK9: эволокумаб 140 мг или алирокумаб 75–150 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Ингибиторы PCSK9 можно применять в амбулаторных условиях, условиях стационара, дневного стационара (включая пациентов, нуждающихся в применении метода афереза).

Пациентам с доказанной гоСГХС, возраст которых 12 лет и более, как с, так и без афереза, назначается эзетимиб 10 мг/сут и/или эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц дополнительно к максимально подобранной терапии статинами в случае, если на фоне их приема уровень ХС ЛНП остается выше 1,8 ммоль/л при отсутствии или выше 1,4 ммоль/л при наличии атеросклеротических ССЗ (рис. 5).

стремиться к назначению максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых доз статинов.

В случае, если назначение статинов взрослым пациентам с СГХС противопоказано или имеется доказанная непереносимость статинов, проводят терапию эзетимибом 10 мг/сут и/или ингибитором PCSK9.

**Определение непереносимости статинов:**

1. Непереносимость как минимум 2-х статинов, один из которых – в минимальной стартовой дозе, второй – в любой дозе.
2. Непереносимость выражается в развитии подтвержденных побочных эффектов, ассоциированных с приемом статинов, или значимом отклонении лабораторных показателей.
3. Исчезновение или уменьшение проявлений побочных эффектов на фоне уменьшения дозы статина или прекращения его приема.
4. Развитие побочных эффектов не должно быть обусловлено лекарственными взаимодействиями.

Эзетимиб 10 мг/сут и/или ингибитор PCSK9 в комбинации со статинами взрослым пациентам с СГХС назначается в случае, если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов уровень ХС ЛНП остается выше 1,8 ммоль/л при отсутствии или выше 1,4 ммоль/л при наличии атеросклеротического ССЗ. Выбор между эзетимибом или ингибиторами PCSK9 должен проводиться, исходя из необходимой для достижения целевого уровня степени снижения ХС ЛНП, принимая во внимание, что эзетимиб уменьшает уровень ХС ЛНП примерно на 20%, а ингибиторы PCSK9 – на 60%. Дозировки ингибиторов PCSK9: эволокумаб 140 мг или алирокумаб 75–150 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Ингибиторы PCSK9 можно применять в амбулаторных условиях, условиях стационара, дневного стационара (включая пациентов, нуждающихся в применении метода афереза).

Пациентам с доказанной гоСГХС, возраст которых 12 лет и более, как с, так и без афереза, назначается эзетимиб 10 мг/сут и/или эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц дополнительно к максимально подобранной терапии статинами в случае, если на фоне их приема уровень ХС ЛНП остается выше 1,8 ммоль/л при отсутствии или выше 1,4 ммоль/л при наличии атеросклеротических ССЗ (рис. 5).

гиперхолестеринемия, атеросклеротические ССЗ и эквиваленты сердечно-сосудистого риска), а также уникального режима дозирования (2 раза в год), что безусловно поможет в значительной степени решить проблему низкой приверженности пациентов.

**Бемпедоевая кислота** представляет собой новый лекарственный препарат, механизм действия которого связан с ингибированием фермента аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы, катализирующей превращение цитрата в ацетилкофермент А в цикле реакций синтеза холестерина. Бемпедоевая кислота не активна в скелетных мышцах и потому представляется перспективной для использования у больных с непереносимостью статинов. В третьей фазе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CLEAR (Cholesterol Lowering via BEmpedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen) Serenity, в которое были включены 345 больных с непереносимостью статинов, показано, что на фоне приема препарата в дозе 180 мг уровень ХС ЛНП снизился на 21,4% через 12 недель, концентрация С-реактивного белка уменьшилась на 24,3%. Профиль безопасности и переносимости бемпедоевой кислоты был сопоставим с плацебо. В исследовании CLEAR Harmony (n = 2230) бемпедоевая кислота назначалась пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза и/или геСГХС, у которых максимальная терапия статинами не приводила к достижению целевых уровней ХС ЛНП. Назначение бемпедоевой кислоты сопровождалось значимым снижением концентрации ХС ЛНП на 16,5% в сравнении с группой плацебо.

### 7.5. Медикаментозное лечение взрослых пациентов с СГХС

Пациента с СГХС необходимо информировать и убедить, что с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений гипополипидемическую терапию он будет получать в течение всей жизни. Рекомендованный целевой уровень ХС ЛНП для взрослых пациентов с СГХС, имеющих хотя бы одно ССЗ атеросклеротического генеза, составляет менее 1,4 ммоль/л, а для взрослых пациентов с СГХС без значимого атеросклероза – менее 1,8 ммоль/л. Взрослым пациентам с установленным диагнозом СГХС показана терапия статинами в режиме высокой интенсивности, что подразумевает назначение аторвастатина в дозе 40–80 мг/сутки или розувастатина – 20–40 м/сутки (табл. 5). Необходимо

гиперхолестеринемия, атеросклеротические ССЗ и эквиваленты сердечно-сосудистого риска), а также уникального режима дозирования (2 раза в год), что безусловно поможет в значительной степени решить проблему низкой приверженности пациентов.

**Бемпедоевая кислота** представляет собой новый лекарственный препарат, механизм действия которого связан с ингибированием фермента аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы, катализирующей превращение цитрата в ацетилкофермент А в цикле реакций синтеза холестерина. Бемпедоевая кислота не активна в скелетных мышцах и потому представляется перспективной для использования у больных с непереносимостью статинов. В третьей фазе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CLEAR (Cholesterol Lowering via BEmpedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen) Serenity, в которое были включены 345 больных с непереносимостью статинов, показано, что на фоне приема препарата в дозе 180 мг уровень ХС ЛНП снизился на 21,4% через 12 недель, концентрация С-реактивного белка уменьшилась на 24,3%. Профиль безопасности и переносимости бемпедоевой кислоты был сопоставим с плацебо. В исследовании CLEAR Harmony (n = 2230) бемпедоевая кислота назначалась пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза и/или геСГХС, у которых максимальная терапия статинами не приводила к достижению целевых уровней ХС ЛНП. Назначение бемпедоевой кислоты сопровождалось значимым снижением концентрации ХС ЛНП на 16,5% в сравнении с группой плацебо.

### 7.5. Медикаментозное лечение взрослых пациентов с СГХС

Пациента с СГХС необходимо информировать и убедить, что с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений гипополипидемическую терапию он будет получать в течение всей жизни. Рекомендованный целевой уровень ХС ЛНП для взрослых пациентов с СГХС, имеющих хотя бы одно ССЗ атеросклеротического генеза, составляет менее 1,4 ммоль/л, а для взрослых пациентов с СГХС без значимого атеросклероза – менее 1,8 ммоль/л. Взрослым пациентам с установленным диагнозом СГХС показана терапия статинами в режиме высокой интенсивности, что подразумевает назначение аторвастатина в дозе 40–80 мг/сутки или розувастатина – 20–40 м/сутки (табл. 5). Необходимо

что ведет к росту концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Ингибирование PCSK9 приводит к увеличению количества ЛНП-рецепторов и снижению содержания ХС ЛНП. В 2018г. экспертами Европейского общества атеросклероза были представлены практические рекомендации, согласно которым применение ингибиторов PCSK9 показано пациентам геСГХС, не имеющим клинически диагностированного атеросклеротического ССЗ при концентрации ХС ЛНП > 4,5 ммоль/л на фоне лечения или ХС ЛНП > 3,6 ммоль/л при наличии дополнительных факторов риска: сахарный диабет, артериальная гипертензия, повышенный уровень липопротеида(а), раннего развития ССЗ в семье. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD-2 (The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder-2), в которое было включено 331 пациентов с геСГХС, находившихся на максимально переносимой гипополипидемической терапии и имевших уровень ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л, на фоне приема эволокумаба в дозе 140 и 420 мг на 12 неделе лечения было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 60–68% и липопротеида(а) на 32%, по сравнению с плацебо. В четырех 78-недельных плацебо-контролируемых исследованиях (ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM и HIGH-FH) алирокумаб приводил к снижению ХС ЛНП на 60% у больных с геСГХС на максимально переносимой терапии статинами. Применение эволокумаба показано у пациентов с геСГХС без или в сочетании с аферезом липопротеидов. Эволокумаб снижал в среднем уровень ХС ЛНП на 26% в исследовании TESLA Part B (Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia).

что ведет к росту концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Ингибирование PCSK9 приводит к увеличению количества ЛНП-рецепторов и снижению содержания ХС ЛНП. В 2018г. экспертами Европейского общества атеросклероза были представлены практические рекомендации, согласно которым применение ингибиторов PCSK9 показано пациентам геСГХС, не имеющим клинически диагностированного атеросклеротического ССЗ при концентрации ХС ЛНП > 4,5 ммоль/л на фоне лечения или ХС ЛНП > 3,6 ммоль/л при наличии дополнительных факторов риска: сахарный диабет, артериальная гипертензия, повышенный уровень липопротеида(а), раннего развития ССЗ в семье. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD-2 (The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder-2), в которое было включено 331 пациентов с геСГХС, находившихся на максимально переносимой гипополипидемической терапии и имевших уровень ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л, на фоне приема эволокумаба в дозе 140 и 420 мг на 12 неделе лечения было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 60–68% и липопротеида(а) на 32%, по сравнению с плацебо. В четырех 78-недельных плацебо-контролируемых исследованиях (ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM и HIGH-FH) алирокумаб приводил к снижению ХС ЛНП на 60% у больных с геСГХС на максимально переносимой терапии статинами. Применение эволокумаба показано у пациентов с геСГХС без или в сочетании с аферезом липопротеидов. Эволокумаб снижал в среднем уровень ХС ЛНП на 26% в исследовании TESLA Part B (Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia).



Таблица 5. Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Статин в режиме умеренной интенсивности	≈ 30
Статин в режиме высокой интенсивности	≈ 50
Статин в режиме высокой интенсивности + эзетимиб	≈ 65
Ингибиторы PCSK9	≈ 60
Ингибиторы PCSK9 + статин в режиме высокой интенсивности	≈ 75
Ингибиторы PCSK9 + статин в режиме высокой интенсивности + эзетимиб	≈ 85
Аферез липопротеидов	≈ 75

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

**Новые липотропные препараты.** Развитие геной инженерии привело к созданию антисмысловых олигонуклеотидов – нового класса препаратов, получивших широкое применение в лечении генетических и инфекционных заболеваний. Антисмысловая терапия (antisense therapy) – метод лечения, основанный на ингибировании трансляции матричной РНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей. За счет образования дуплексных участков с м-РНК антисмысловые нуклеотиды препятствуют синтезу соответствующего белка. В 2013 г. Food and Drug Administration (FDA) были одобрены два препарата: ломитапид и мипомерсен.

**Ломитапид** представляет собой ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов. Действие препарата связано с предотвращением образования ХС ЛНП в печени и хиломикрон в кишечнике. По данным клинических исследований назначение ломитапида способствует снижению ХС ЛНП на 40–50% у пациентов с гоСГХС. Достигнутые уровни ХС ЛНП сохранялись до 126 недели наблюдения. Ломитапид одобрен для лечения пациентов с гоСГХС в Северной Америке и Европе. При приеме препарата возникали серьезные побочные явления, обусловленные накоплением липопротеидов очень низкой плотности

42

Таблица 5. Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Статин в режиме умеренной интенсивности	≈ 30
Статин в режиме высокой интенсивности	≈ 50
Статин в режиме высокой интенсивности + эзетимиб	≈ 65
Ингибиторы PCSK9	≈ 60
Ингибиторы PCSK9 + статин в режиме высокой интенсивности	≈ 75
Ингибиторы PCSK9 + статин в режиме высокой интенсивности + эзетимиб	≈ 85
Аферез липопротеидов	≈ 75

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

**Новые липотропные препараты.** Развитие геной инженерии привело к созданию антисмысловых олигонуклеотидов – нового класса препаратов, получивших широкое применение в лечении генетических и инфекционных заболеваний. Антисмысловая терапия (antisense therapy) – метод лечения, основанный на ингибировании трансляции матричной РНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей. За счет образования дуплексных участков с м-РНК антисмысловые нуклеотиды препятствуют синтезу соответствующего белка. В 2013 г. Food and Drug Administration (FDA) были одобрены два препарата: ломитапид и мипомерсен.

**Ломитапид** представляет собой ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов. Действие препарата связано с предотвращением образования ХС ЛНП в печени и хиломикрон в кишечнике. По данным клинических исследований назначение ломитапида способствует снижению ХС ЛНП на 40–50% у пациентов с гоСГХС. Достигнутые уровни ХС ЛНП сохранялись до 126 недели наблюдения. Ломитапид одобрен для лечения пациентов с гоСГХС в Северной Америке и Европе. При приеме препарата возникали серьезные побочные явления, обусловленные накоплением липопротеидов очень низкой плотности

42

в печени: повышение печеночных ферментов, жировая инфильтрация, стеатоз, фиброз печени. Поэтому лечение ломитапидом должно проводиться по строгим показаниям и под тщательным контролем функции печени.

**Мипомерсен** – антисмысловый олигонуклеотид, связывающийся с участком информационной РНК, кодирующей апоВ100, в результате чего происходит снижение синтеза апоВ100 в печени. В результате лечения снижается печеночная и плазменная концентрация апо В и апо СIII. Клинические исследования мипомерсена у больных с гоСГХС продемонстрировали снижение уровня ХС ЛНП и липопротеида(а) на 25% и 31%, соответственно. Мипомерсен рекомендован к использованию в США у пациентов с гоСГХС. Препарат вводится подкожно 1 раз в неделю.

#### Дальнейшие перспективы

**Инклизиран** – химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (siRNA). В гепатоцитах, инклизиран использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови. Инклизиран вводится подкожно два раза в год.

В группе клинических исследований ORION 9,10,11 была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая эффективность иклизирана для следующих групп пациентов: семейная гиперхолестеринемия, ССЗ атеросклеротической природы и эквиваленты сердечно-сосудистого риска, такие как сахарный диабет 2 типа, семейная гиперхолестеринемия или 10-летний риск сердечно-сосудистого события на уровне 20% или выше по Фрамингемской шкале или эквивалентной ей. Было установлено, назначение инклизирана приводит к снижению уровня ХС ЛНП у указанных категорий больных на 50–58%, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Профиль безопасности инклизирана сопоставим с плацебо, не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения.

**Инклизиран** имеет значительный потенциал в лечении пациентов с дислипидемией за счёт принципиально нового механизма действия, существенного снижения уровня ХС ЛНП у различных категорий пациентов (семейная

43

в печени: повышение печеночных ферментов, жировая инфильтрация, стеатоз, фиброз печени. Поэтому лечение ломитапидом должно проводиться по строгим показаниям и под тщательным контролем функции печени.

**Мипомерсен** – антисмысловый олигонуклеотид, связывающийся с участком информационной РНК, кодирующей апоВ100, в результате чего происходит снижение синтеза апоВ100 в печени. В результате лечения снижается печеночная и плазменная концентрация апо В и апо СIII. Клинические исследования мипомерсена у больных с гоСГХС продемонстрировали снижение уровня ХС ЛНП и липопротеида(а) на 25% и 31%, соответственно. Мипомерсен рекомендован к использованию в США у пациентов с гоСГХС. Препарат вводится подкожно 1 раз в неделю.

#### Дальнейшие перспективы

**Инклизиран** – химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (siRNA). В гепатоцитах, инклизиран использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови. Инклизиран вводится подкожно два раза в год.

В группе клинических исследований ORION 9,10,11 была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая эффективность иклизирана для следующих групп пациентов: семейная гиперхолестеринемия, ССЗ атеросклеротической природы и эквиваленты сердечно-сосудистого риска, такие как сахарный диабет 2 типа, семейная гиперхолестеринемия или 10-летний риск сердечно-сосудистого события на уровне 20% или выше по Фрамингемской шкале или эквивалентной ей. Было установлено, назначение инклизирана приводит к снижению уровня ХС ЛНП у указанных категорий больных на 50–58%, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Профиль безопасности инклизирана сопоставим с плацебо, не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения.

**Инклизиран** имеет значительный потенциал в лечении пациентов с дислипидемией за счёт принципиально нового механизма действия, существенного снижения уровня ХС ЛНП у различных категорий пациентов (семейная

43