



# Семейная гиперхолестеринемия: скрининг, диагностика и лечение детей и взрослых пациентов: клиническое руководство, подготовленное группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США

(Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia)

Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G., Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D., Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M., Cromwell W.C., Ross J.L., Ziajka P.E.; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia

Перевод с английского Г.А.Коновалов

## Абстракт

Семейные гиперхолестеринемии (СГ) представляют собой группу генетических дефектов, приводящих к выраженному повышению концентрации холестерина в крови и повышенному риску раннего развития ишемической болезни сердца. СГ входит в число наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений. Для достижения заданного снижения холестерина ЛПНП на 50% и более необходима агрессивная терапия, направленная на снижение уровня липидов. При наличии у больных СГ других факторов риска может потребоваться уменьшение холестерина ЛПНП до еще более низкого заданного уровня. Несмотря на распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГ часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей. Недостаточно эффективная диагностика и лечение СГ свидетельствуют о необходимости существенного улучшения информированности и понимания этого заболевания, как в обществе, так и среди медицинских работников. В документе содержатся рекомендации по проведению скрининга, диагностики и лечения СГ у детей и взрослых, разработанные группой экспертов по семейной гиперлипидемии при Национальной липидной ассоциации США. Данное сообщение содержит конкретные клинические инструкции для врачей первичной медико-санитарной помощи и специалистов по липидам с целью улучшения ведения больных СГ и снижения повышенного у них риска ИБС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия; рецептор ЛПНП; аферез; каскадный скрининг; гетерозигота; гомозигота.

## Вступление

Семейные гиперхолестеринемии (СГ) представляют собой группу генетических дефектов, приводящих к выраженному повышению концентрации холестерина в крови. Хотя ранее термин СГ использовали исключительно для обозначения дефектов рецептора ЛПНП (ЛПНП-Р), в настоящем документе будет использоваться более широкое определение, отражающее открытие дефектов, затрагивающих гены апополипротеина (Апо) В, субтилизина/кексина пропротеинконвертазы типа 9 (PCSK9) и других дефектов, которые вызывают тяжелую ги-

перхолестеринемии и повышают риск раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). У больных, гетерозиготных по СГ (наследующих генетический дефект от одного из родителей), концентрации общего холестерина, как правило, составляют от 350 до 550 мг/дл, а у гомозиготных больных (наследующих генетические дефекты от обоих родителей) – от 650 до 1000 мг/дл. СГ входит в число наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений. Во многих популяциях гетерозиготная форма встречается приблизительно у одного из 300-500 человек. Гомозиготная форма встречается достаточно редко, приблизительно



у 1 из 1 000 000 человек. Поскольку СГ обусловлена генетическим дефектом, гиперхолестеринемия присутствует с детского возраста и приводит к раннему развитию ИБС. Особенное внимание вызывают гомозиготы по СГ, у которых тяжесть гиперхолестеринемии обычно приводит к тяжелому атеросклерозу и даже патологии сердечно-сосудистой системы в детском и подростковом возрасте.

Для достижения заданного снижения холестерина ЛПНП на 50 % и более необходима агрессивная терапия, направленная на снижение уровня липидов. При наличии у больных СГ других факторов риска может потребоваться уменьшение холестерина ЛПНП до еще более низкого заданного уровня. В дополнение к соблюдению диеты и изменению образа жизни, существуют эффективные и безопасные методы медикаментозного лечения, включающие статины и другие гиполипидемические средства, а также аферез ЛПНП (метод удаления ЛПНП и других Апо В-частиц из крови). Несмотря на широкую распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГ часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей. Согласно некоторым оценкам, СГ диагностирована приблизительно у 20 % больных, и лишь очень немногим из них проводится надлежащее лечение.

Недостаточно эффективная диагностика и лечение СГ свидетельствуют о необходимости существенного улучшения информированности и понимания этого заболевания, как в обществе, так и среди медицинских работников. Центральное место в обучении занимает понимание важности скрининга в детском возрасте и каскадного скрининга на содержание липидов у родственников больных СГ. В данном документе представлены рекомендации по проведению скрининга, диагностики и лечения СГ у детей и взрослых (в том числе, женщин с сохраненной репродуктивной способностью и беременных женщин), разработанные группой экспертов по семейной гиперлипидемии при Национальной липидной ассоциации США. Данное сообщение содержит конкретные клинические инструкции для врачей первичной медико-санитарной помощи и специалистов по липидам с целью улучшения ведения больных СГ и снижения повышенного у них риска ИБС. [1-5]

## **1. Определение, распространенность, генетика, диагностика и скрининг**

### **1.1. Определение семейных гиперхолестеринемий**

1.1.1. Семейные гиперхолестеринемии (СГ) представляют собой группу генетических дефектов, приводящих к выраженному повышению концентрации холестерина в крови.

1.1.2. В целях данного документа, термин СГ применяется по отношению к аутосомным доминантным формам тяжелой гиперхолестеринемии,

если не указано иначе. Однако причины наследственного высокого содержания холестерина не ограничиваются аутосомной доминантной СГ.

### **1.2. Распространенность СГ и риск, связанный с СГ**

1.2.1. С учетом того, что во многих популяциях СГ страдает 1 из 300-500 человек, СГ является одним из наиболее распространенных серьезных генетических нарушений.

1.2.2. В настоящее время в США проживает приблизительно 620 000 больных СГ.

1.2.3. Для больных с нелеченной СГ риск раннего развития ИБС повышен приблизительно 20-кратно, по сравнению с риском для общей популяции.

1.2.4. Приблизительно 1 из 1 000 000 человек является гомозиготой или составной гетерозиготой по мутации рецептора ЛПНП и страдает исключительно тяжелой гиперхолестеринемией, которая в отсутствие лечения быстро приводит к атеросклерозу.

1.2.5. В некоторых популяциях (например, канадцев французского происхождения и жителей Южной Африки голландского происхождения) распространенность СГ может достигать 1:100.

### **1.3. Генетика СГ**

1.3.1. В настоящее время известные причины СГ включают мутации генов, кодирующих рецепторы ЛПНП (LDLR; ЛПНП-Р), АпоВ (АПОВ), или субтилизина/кексина пропротеинконвертазы типа 9 (PCSK9).

1.3.2. Известно более 1600 мутаций гена LDLR, вызывающих СГ, и этими мутациями обусловлено приблизительно 85 %-90% всех случаев СГ.

1.3.3. В Северно-европейских популяциях наиболее распространенной причиной гиперхолестеринемии, вызванной мутацией гена АПОВ, является мутация Arg3500Gln гена АПОВ, которой обусловлено от 5 % до 10 % случаев СГ (в других популяциях встречается редко).

1.3.4. Мутациями, в результате которых продукт экспрессии мутантного гена PCSK9 приобретает новые и патологические функции, в большинстве исследований было вызвано менее 5 % случаев СГ.

### **1.4. Скрининг, направленный на выявление СГ**

1.4.1. Рекомендуется проводить скрининг, направленный на выявление повышенного содержания холестерина. У пациента следует предположить СГ в тех случаях, когда при отсутствии лечения измеренное натощак содержание холестерина-ЛПНП или холестерина-не-ЛПНП соответствует указанным уровням или превышает их:

- Взрослые (старше 20 лет): содержание холестерина-ЛПНП > 190 мг/дл или холестерина-не-ЛПНП > 220 мг/дл;
- Дети, подростки и молодые совершеннолетние (моложе 20 лет):

содержание холестерина-ЛПНП >160 мг/дл или холестерина-не-ЛПВП >190 мг/дл.

1.4.2. У всех лиц с такими результатами определения холестерина следует собрать семейный анамнез, т.е. данные о высоком содержании холестерина и заболеваниях сердца у ближайших родственников (первой степени родства). Для лиц с гиперхолестеринемией или ранним развитием ИБС (начало заболевания у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет) в семейном анамнезе риск СГ повышен.

1.4.3. Для детей с повышенным содержанием холестерина или ранним возникновением патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе решение о скрининге на содержание холестерина следует принимать уже по достижении ими 2-летнего возраста. Скрининг должен быть проведен всем лицам, достигшим 20 лет.

1.4.4. Хотя перечисленные ниже результаты физикального обследования обнаруживаются не у всех больных СГ, для практикующего врача такие данные являются серьезным основанием для того, чтобы предположить у пациента СГ и определить содержание необходимых параметров липидного спектра, если такие данные отсутствуют:

- Ксантомы сухожилия в любом возрасте (чаще всего встречаются в ахилловом сухожилии и сухожилиях мышцы-разгибателя пальца, но могут затрагивать также сухожилия колена и трицепса).
- Липоидная дуга роговицы у пациента моложе 45 лет.
- Туберозные ксантомы или ксантелазма у пациента моложе 20-25 лет. При указанных выше концентрациях холестерина-ЛПНП вероятность СГ при проведении скрининга общей популяции составляет приблизительно 80 %. Указанные ниже концентрации холестерина-ЛПНП являются для клинического врача серьезным основанием для рассмотрения СГ в качестве диагноза и сбора дополнительной информации о родственниках:
- Содержание холестерина-ЛПНП  $\geq 250$  мг/дл у пациента моложе 30 лет;
- Содержание холестерина-ЛПНП  $\geq 220$  мг/дл у пациента в возрасте 20-29 лет;
- Содержание холестерина-ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл у пациента моложе 20 лет.

### 1.5. Диагностика

1.5.1. В семейном анамнезе особенно важно отметить возраст, с которого пациент страдает ИБС.

1.5.2. Физикальные симптомы СГ малочувствительны, но могут быть достаточно специфичными. Для того чтобы обнаружить ксантомы сухожилия следует выполнить тщательную пальпацию (не ограничиваясь осмотром) ахиллова сухожилия и сухожилий мышц-разгибателей пальцев. Липоидная дуга роговицы (частичная или полная) ука-

зывает на СГ, если пациент моложе 45 лет. Ни ксантелазма, ни туберозная ксантома не являются специфичными для СГ, но если они обнаруживаются у молодого пациента, следует учитывать возможность СГ. Важно отметить, что отсутствие какого-либо из перечисленных данных физикального обследования не исключает наличия СГ у пациента.

1.5.3. Для формальной клинической диагностики СГ может быть использован один из нескольких наборов критериев (проведенное в США исследование MEDPED – «Проведите раннюю диагностику, чтобы предотвратить раннюю смерть», Голландская сеть клиник по лечению липидных нарушений, Регистр Саймана-Брума). Следует отметить, что концентрации холестерина-ЛПНП варьируют в зависимости от возраста.

1.5.4. Клинический диагноз СГ наиболее вероятен при обнаружении двух или более родственников первой степени родства с повышенным содержанием холестерина, попадающим в указанный интервал; при выявлении повышенного содержания холестерина у детей в семье; и в случае обнаружения ксантомы сухожилия у пациента или его близкого родственника.

1.5.5. После того как в семье диагностирована СГ, для идентификации других членов семьи, страдающих этим заболеванием, могут применяться несколько более низкие контрольные концентрации холестерина-ЛПНП.

1.5.6. Эпизодически у пациентов с СГ отмечается повышенное содержание триглицеридов, причем повышенное содержание триглицеридов не исключает диагноза СГ.

### 1.6. Генетический скрининг

1.6.1. Генетический скрининг на СГ, в целом, не является необходимым для диагностики или лечения пациента, но может быть полезен при неопределенном диагнозе.

1.6.2. Для некоторых пациентов идентификация мутации, вызвавшей СГ, может служить дополнительной мотивацией для проведения необходимого лечения.

1.6.3. Отрицательный результат генетического теста не исключает СГ, поскольку приблизительно у 20% пациентов с клинически определенной СГ мутации не обнаруживаются, несмотря на тщательный поиск с использованием современных методов.

### 1.7. Каскадный скрининг

1.7.1. Каскадный скрининг включает определение содержания липидов у всех ближайших родственников (первой степени родства) больных с диагностированной СГ.

1.7.2. По мере проведения каскадного скрининга выявляются новые случаи СГ, для родственников которых также следует рассмотреть целесообразность скрининга.

1.7.3. Каскадный скрининг – наиболее целесообразный способ обнаружения больных с ранее



не диагностированной СГ, который также является экономически целесообразным с точки зрения затрат на год сохраненной жизни. В популяции в целом, с точки зрения затрат на год сохраненной жизни, столь же эффективен скрининг в популяции молодых людей (моложе 16 лет), при условии назначения гиполипидемической терапии всем пациентам с идентифицированной СГ.

## 2. Рекомендации по лечению взрослых

### 2.1. Обоснование лечения

2.1.1. Для лиц с СГ в течение всей жизни существует очень высокий риск ИБС и очень высокий риск раннего начала ИБС.

2.1.2. Раннее начало лечения является крайне благоприятным. Долгосрочная медикаментозная терапия позволяет существенно снизить пожизненный риск ИБС, обусловленный генетическим нарушением, и снизить у больных с СГ частоту нежелательных событий, связанных с ИБС.

2.1.3. Больные СГ нуждаются в лечении в течение всей жизни и регулярном последующем наблюдении.

### 2.2. Лечение

2.2.1. Дети и взрослые с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 190 \text{ мг/дл}$  [или холестерина-не-ЛПВП  $\geq 220 \text{ мг/дл}$ ] после изменения образа жизни нуждаются в медикаментозной терапии.

2.2.2. Лечение взрослых (старше 20 лет) больных СГ должно быть направлено на снижение содержания холестерина-ЛПНП на  $\geq 50\%$ .

2.2.3. В качестве стартовой терапии взрослым больным СГ следует назначить статины.

### 2.3. Интенсивная медикаментозная терапия

2.3.1. Больным с повышенным риском может потребоваться интенсифицировать медикаментозную терапию для достижения более существенных целей (снижения содержания холестерина-ЛПНП до уровня  $< 190 \text{ мг/дл}$  и холестерина-не-ЛПВП до уровня  $< 130 \text{ мг/дл}$ ).

2.3.2. Повышенный риск ИБС у больных СГ может быть обусловлен любым из следующих факторов: наличием клинически явной ИБС или другого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета, ИБС с очень ранним началом в семейном анамнезе ( $< 45$  лет у мужчин и  $< 55$  лет у женщин), курение в настоящее время, наличие двух или более факторов риска ИБС и высокое содержание липопротеина (а)  $\geq 50 \text{ мг/дл}$  по данным нечувствительного к изоформам анализа.

2.3.3. В случае отсутствия у больных СГ перечисленных выше характеристик вопрос об интенсификации медикаментозной терапии может быть рассмотрен, если содержание холестерина-ЛПНП сохраняется на уровне  $\geq 160 \text{ мг/дл}$  (или холестерина-не-ЛПВП  $\geq 190 \text{ мг/дл}$ ), либо при не-

возможности достичь начального снижения содержания холестерина-ЛПНП на  $50\%$ .

2.3.4. В целях интенсификации терапии или при лечении больных с непереносимостью статинов целесообразно назначить эзетимиб, ниацин и препараты, способствующие выведению желчных кислот.

2.3.5. Ожидаемую пользу назначенной пациенту комбинированной лекарственной терапии следует сопоставить с повышением стоимости лечения, потенциальными побочными эффектами такой терапии и ухудшением соблюдения пациентом режима и схемы лечения.

### 2.4. Необходимо энергично устранять факторы риска

2.4.1. Для больных СГ и представителей общей популяции факторы риска одинаковы и требуют энергичного устранения, при этом особое внимание следует уделить отказу от курения.

2.4.2. Необходимо подчеркнуть важность регулярной двигательной активности, здорового питания и контроля над массой тела.

2.4.3. Необходимо проводить лечение, направленное на снижение артериального давления до уровня  $< 140/90 \text{ мм рт. ст.}$  (в случае сахарного диабета – до уровня  $< 130/80 \text{ мм рт. ст.}$ ). Лицам с высоким риском ИБС или инсульта следует рассмотреть целесообразность приема низких доз аспирина ( $75\text{--}81 \text{ мг/сутки}$ ).

### 2.5. Не следует использовать алгоритмы стратификации риска

2.5.1. Риск ИБС повышен для всех больных СГ. Ни один из традиционных методов оценки риска не позволяет рассчитать 10-летний риск ИБС для больных СГ. Поэтому оценку 10-летнего риска проводить не рекомендуется.

2.5.2. Всем больным СГ необходимо уделить внимание образу жизни.

### 2.6. Решение вопроса о направлении пациента к липидологу

2.6.1. Если концентрацию холестерина-ЛПНП не удастся снизить на  $\geq 50\%$  или пациент относится к группе высокого риска, целесообразно решить вопрос о направлении пациента к липидологу с опытом лечения больных СГ.

2.6.2. Лицам с СГ следует предложить провести каскадное тестирование родственников первой степени.

## 3. Вопросы ведения педиатрических пациентов

### 3.1. Скрининг

3.1.1. Для выявления всех детей с СГ в возрасте 9–11 лет рекомендуется проводить всеобщий скрининг, включающий определение липидного спектра натощак или измерение холестерина-не-ЛПВП после приема пищи. В этом возрасте можно

идентифицировать пациентов на стадии потенциального возникновения прогрессирующего атеросклероза.

3.1.2. Если после приема пищи концентрации холестерина-не-ЛПВП превышают 145 мг/дл, следует определить липидный спектр натошак.

3.1.3. При наличии случаев гиперхолестеринемии или раннего начала ИБС в семейном анамнезе, или при наличии других важных факторов риска ИБС скрининг следует проводить раньше (после достижения 2-летнего возраста).

3.1.4. Идентификация СГ у лиц с другими важными факторами риска ИБС имеет критическое значение для стратификации риска.

3.1.5. Необходимо выполнить оценку возможных дополнительных причин дислипидемии (посредством анализа анамнеза, физикального обследования, проведения определенных лабораторных исследований). Дополнительные причины включают гипотиреоз, нефротический синдром и заболевания печени.

### 3.2. Диагностика

3.2.1. При измерении натошак концентрации липидов, позволяющие предположить СГ у детей, подростков и совершеннолетних людей моложе 20 лет, не получающих лечения, составляют  $\geq 160$  мг/дл (холестерин-ЛПНП) или  $\geq 190$  мг/дл (холестерин-не-ЛПВП). Эти значения подтверждаются исследованиями с участием семей больных СГ.

3.2.2. Второе определение липидного спектра следует выполнить для того, чтобы оценить реакцию пациента на изменение характера питания и точно классифицировать пациентов с содержанием липидов, близким к классификационным пороговым значениям.

### 3.3. Липидологи

3.3.1. Ответственность за скрининг и диагностику должна быть возложена на врачей первичной медико-санитарной помощи.

3.3.2. Для лечения детей с СГ рекомендуется консультация или направление к липидологу. К педиатрическим специалистам-липидологам относятся детские кардиологи, эндокринологи и другие медицинские специалисты, прошедшие специальное обучение липидологии. В настоящее время применение гиполипидемических препаратов, в большинстве случаев, не входит в подготовку педиатров.

3.3.3. Лечение гомозиготных больных СГ всегда должен проводить специалист-липидолог.

### 3.4. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений

3.4.1. Принципиальное значение имеет всесторонняя оценка риска и лечение ИБС [включая измерение содержания липопротеина (а)]. Присутствие многочисленных факторов риска ИБС сопровождается резким ускорением развития атеросклероза.

3.4.2. Первичная профилактика, включающая консультирование, направленное на предотвращение развития риска (отказ от курения, диета с низким содержанием насыщенных жиров, надлежащая калорийность пищи и регулярная физическая активность, способствующая профилактике сахарного диабета) является важным компонентом лечения больных СГ.

### 3.5. Лечение детей

3.5.1. При лечении детей после перехода на диету и решения вопроса о физической активности в качестве стартового фармакологического лечения наиболее предпочтительными являются статины.

3.5.2. Следует стремиться к началу лечения в возрасте 8 лет или старше. В отдельных случаях, например, при гомозиготной СГ, может потребоваться начать лечение в более раннем возрасте.

3.5.3. Клинические исследования со среднесрочной продолжительностью последующего наблюдения свидетельствуют об эффективности и безопасности применения статинов в лечении детей.

3.5.4. Цель гиполипидемической терапии детей с СГ заключается в снижении содержания холестерина-ЛПНП более чем на 50% или до уровня ниже 130 мг/дл. При лечении СГ у детей необходимо найти оптимальное сочетание между увеличением доз, сопровождающимся потенциальными побочными эффектами, с одной стороны, и достижением целевых значений, с другой стороны. В лечении пациентов с дополнительными факторами риска ИБС следует устанавливать более жесткие целевые значения холестерина-ЛПНП.

### 3.6. Гомозиготная СГ

3.6.1. При гомозиготной СГ начало лечения в раннем возрасте и постоянный мониторинг имеют жизненно важное значение.

3.6.2. Для некоторых гомозиготных больных СГ могут оказаться эффективными высокие дозы статинов, но большинство больных нуждаются в аферезе ЛПНП. В некоторых клиниках также проводится трансплантация печени.

3.6.3. Новым методом лечения является генная терапия, которая может быть особенно полезной для гомозиготных больных СГ.

## 4. Вопросы лечения взрослых

### 4.1. Изменение образа жизни

4.1.1. Пациентам с СГ необходима консультация по вопросам изменения образа жизни.

- Терапевтические изменения образа жизни и вспомогательные меры в области питания
- Сниженное потребление насыщенных жиров и холестерина: Общее содержание жиров в потребляемой калорийности должно составлять 25-35%; содержание насыщенных жирных кислот <7% от потребляемой

калорийности; содержание холестерина пищевого происхождения <200 мг/сутки.

- Применение растительных сложных эфиров станола или стерола: 2 г/сутки.
- Потребление растворимой клетчатки 10-20 г/сутки.
- Физическая активность и потребляемая калорийность должны обеспечивать достижение и поддержание здоровой массы тела.
- Ограничение потребления алкоголя.
- Настоятельная рекомендация отказа от употребления табачных изделий.

4.1.2. Необходимо поощрять врачей за направление больных к зарегистрированным диетологам или другим квалифицированным специалистам по вопросам питания для проведения пищевой терапии.

#### 4.2. Медикаментозное лечение СГ

4.2.1. При лечении взрослых больных СГ стартовая терапия включает применение средних или высоких доз высокоактивных статинов, дозу которых подбирают таким образом, чтобы достичь снижения содержания холестерина-ЛПНП на 50% по сравнению с исходным уровнем. Для больных с СГ применение статинов с низкой активностью, как правило, оказывается недостаточным.

4.2.2. При непереносимости статина, назначенного в качестве стартовой терапии, следует решить вопрос о переходе на альтернативный статин или применение статинов через день.

4.2.3. При противопоказаниях к проведению стартовой терапии статинами или плохой переносимости такой терапии, может быть рассмотрен вопрос о целесообразности применения эзетимиба, препаратов, способствующих выведению желчных кислот (колесевелам), или ниацина.

4.2.4. Большинству пациентов, которым нельзя применять статин, потребуется комбинированная медикаментозная терапия.

#### 4.3. Дополнительные вопросы лечения

4.3.1. Если в лечении больного не ставится цель снижения холестерина-ЛПНП максимально возможной и переносимой дозой статина, следует назначить комбинированную терапию, включающую эзетимиб, ниацин или препарат, способствующий выведению желчных кислот (предпочтительно колесевелам).

4.3.2. Выбор дополнительных лекарственных комбинаций должен основываться на оценке сопутствующих факторов риска миопатии, сопутствующей терапии, наличии других заболеваний и нарушений уровня липидов.

#### 4.4. Кандидаты на проведение афереза ЛПНП

4.4.1. Аферез ЛПНП является методом, одобренным Управлением США по надзору над качеством пищевых продуктов, косметических средств

и медикаментов (FDA) для лечения больных, не являющихся кандидатами на проведение медикаментозной терапии, направленной на снижение холестерина-ЛПНП или больных, у которых имеются симптоматические заболевания.

4.4.2. Больным, у которых после 6-месячного лечения не отмечается адекватной реакции на медикаментозную терапию в максимально переносимых дозах, показано проведение афереза ЛПНП в соответствии со следующими инструкциями:

- Функционально гомозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 300$  мг/дл (или холестерин-не-ЛПВП  $\geq 330$  мг/дл).
- Функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 300$  мг/дл (или холестерин-не-ЛПВП  $\geq 330$  мг/дл) и наличием не более чем 1 фактора риска.
- Функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 200$  мг/дл (или холестерин-не-ЛПВП  $\geq 230$  мг/дл), принадлежащие к группе высокого риска, т.е. с 2 факторами риска или высоким содержанием липопротеина (а)  $\geq 50$  мг/дл, определенным при использовании нечувствительного к изоформам анализа.
- Функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл (или холестерин-не-ЛПВП  $\geq 190$  мг/дл), принадлежащие к группе очень высокого риска (больные хронической ИБС, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом).

#### 4.5. Направления на проведение афереза ЛПНП

4.5.1. Медицинские работники должны направлять кандидатов на проведение афереза ЛПНП в сертифицированные клиники. Также возможно самостоятельное посещение пациентами этих клиник. Список клиник, сертифицированных для проведения афереза ЛПНП, находится в процессе разработки и будет размещен на сайте Национальной липидной ассоциации ([www.lipid.org](http://www.lipid.org)).

#### 4.6. Женщины с сохраненной репродуктивной способностью

4.6.1. Женщины с СГ перед беременностью должны получить инструкции по отмене лечения статинами, эзетимибом и ниацином не позднее, чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны применять эти лекарственные препараты в период беременности и лактации.

4.6.2. Рекомендуется проведение консультации лечащего врача по вопросам дальнейшего применения других гиполипидемических препаратов.

4.6.3. В случае незапланированной беременности женщине с СГ следует немедленно прервать лечение статинами, эзетимибом и ниацином и срочно проконсультироваться с лечащим врачом.

#### **4.7. Методы лечения в период беременности**

4.7.1. Статины, эзетимиб и ниацин противопоказаны беременным женщинам. Может быть рассмотрен вопрос о целесообразности применения других гиполипидемических препаратов (например, колесевелама) под наблюдением лечащего врача.

4.7.2. При наличии значимого атеросклероза или если пациентка является гомозиготой по СГ следует решить вопрос о проведении афереза ЛПНП в период беременности.

#### **4.8. Сложные в лечении пациенты**

4.8.1. Если применение других методов лечения оказывается недостаточным, либо больной с СГ не переносит фармакотерапию или аферез ЛПНП, могут быть использованы другие методы лечения, включая шунтирование подвздошной кишки и трансплантацию печени (оба метода используются редко) и, потенциально, новые лекарственные препараты, которые разрабатываются в настоящее время.

### **5. Проблемы в будущем, государственная политики и осведомленность общества**

#### **5.1. Скрининг**

5.1.1. Проведение скрининга детей на гиперхолестеринемию и начало лечения больных с СГ и тяжелой гиперхолестеринемией является обязанностью всех сотрудников первичной медико-санитарной помощи и компетентных специалистов.

5.2. Специалисты в области липидологии

5.2.1. Больных СГ с непереносимостью стартовой терапии статинами и больных, у которых не наблюдается достаточной реакции на такую терапию, следует направлять к специалисту-липидологу.

5.2.2. Детям с СГ рекомендуется консультация специалиста-липидолога или направление к такому специалисту.

5.2.3. Пациентов, которые являются кандидатами на проведение более интенсивной терапии, и пациентов с ранним началом ИБС в семейном анамнезе (ранее 45 лет у мужчин и ранее 55 лет у женщин) также следует направлять к липидологу.

#### **5.3. Страховая медицина**

5.3.1. Для пациентов с СГ в течение всей жизни существует высокий риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, и они нуждаются в надлежащей терапии.

5.3.2. Страховая медицина должна покрывать расходы на начальный скрининг, стартовую терапию надлежащими лекарственными препаратами и контроль за реакцией на лечение.

5.3.3. Страховая медицина должна покрывать расходы на надлежащие лекарственные препараты, включая высокоактивные статины и комбинированную гиполипидемическую терапию. Страховая ме-

дицина также должна распространяться на другие лекарственные препараты и комбинированную терапию пациентов с непереносимостью статинов.

5.3.4. Страховая медицина должна покрывать расходы на аферез ЛПНП и генетическое обследование, если применение этих методов необходимо.

5.4. Осведомленность общества и поставщиков медицинских услуг.

5.4.1. Следует использовать разнообразные методы для пропаганды ранней диагностики и профилактики СГ, профилактики и лечения ИБС.

5.4.2. Необходимо повышать информированность поставщиков медицинских услуг посредством обучения их на всех уровнях, посредством партнерских отношений с профессиональными организациями, местными, национальными и международными органами.

#### **5.5. Ответственность за обучение**

5.5.1. Системы здравоохранения, больницы, компании по управлению фармацевтическими пособиями и страховые компании должны способствовать обучению пациентов и поставщиков медицинских услуг.

5.5.2. Правительственные организации и другие высокопоставленные должностные лица должны объединить усилия, направленные на проведение скрининга и лечения СГ.

5.6. Необходимость научных исследований.

5.6.1. Ниже перечислены вопросы, имеющие отношение к СГ, для ответа на которые необходимы дальнейшие исследования:

- Препараты, обеспечивающие дополнительное снижение концентрации холестерина-ЛПНП;
- Способы, стимулирующие соблюдение режима лечения и длительное лечение;
- Рентабельные методы генетического скрининга;
- Формирование правильного поведения больных СГ;
- Анализ экономической эффективности различных подходов к скринингу и лечению;
- Анализ экономической эффективности преимуществ интенсивной терапии;
- Долгосрочное последующее наблюдение за больными СГ, включающее наблюдение за безопасностью долгосрочной терапии гиполипидемическими препаратами;
- Различия метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от пола, этнической принадлежности и возраста;
- Отдаленные благоприятные эффекты комбинированной терапии в отношении сердечно-сосудистой системы;
- Лечение СГ в период беременности;
- Механизмы и устранение непереносимости статинов;
- Безопасность и эффективность пищевых добавок и вспомогательных пищевых продуктов для снижения содержания холестерина ЛПНП;



- Методы, способствующие соблюдению рекомендаций и инструкций поставщиками медицинских услуг.

### 5.7. Финансирование

5.7.1. Финансирование образовательной и исследовательской деятельности должно осуществляться из многочисленных источников, включая правительственные, профессиональные, коммерческие медицинские и фармацевтические ассоциации, частные источники финансирования.

## Заключение

Семейная гиперхолестеринемия – сложное, но поддающееся лечению заболевание. Врачам первичной медико-санитарной помощи должно быть известно о своей ключевой роли в раннем об-

наружении и лечении СГ и о доступности дополнительной поддержки и руководства со стороны специалистов-липидологов, которые прошли интенсивную подготовку в сфере лечения нарушений в содержании липидов. Основные элементы контроля над СГ включают снижение концентрации холестерина ЛПНП, устранение дополнительных факторов риска ИБС, таких как повышенное артериальное давление и курение, стимуляция соблюдения схемы длительного лечения, включающего изменение образа жизни и фармакотерапию. Скрининг родственников первой степени, включая братьев, сестер, родителей и детей пациентов СГ, способствует раннему обнаружению и лечению. Долгосрочная терапия больных СГ значительно снижает или устраняет избыточный риск возникновения ИБС, сохраняющийся в течение всей жизни больного, снижая тем самым риск в общей популяции.

### Список литературы.

1. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Семейные гиперхолестеринемии: распространенность, генетика и рекомендации по диагностике и скринингу, разработанные группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 suppl):S9FS17.
2. Robinson JG, Goldberg AC. Лечение взрослых больных семейной гиперхолестеринемией и обоснование лечения: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 suppl):S18FS29.
3. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Педиатрические аспекты семейной гиперхолестеринемии: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 suppl):S30FS37.
4. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Лечение семейной гиперхолестеринемии у взрослых: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 suppl):S38FS45.
5. Goldberg AC, Robinson JG, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Семейные гиперхолестеринемии – проблемы в будущем, государственная политика и осведомленность общества: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 suppl) S46FS51.