

**Министерство здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
Республиканский центр развития здравоохранения**

М. С. Бекбосынова, Т. В. Иванова-Разумова

**Генетика, клиника и диагностика
семейной гиперхолестеринемии**

Монография



Москва 2025

УДК 616
ББК 53/57
Б 42

Рецензент: Арипов Марат Асанович – д.м.н., ассоциированный профессор, Директор Клинико-академического департамента интервенционной кардиологии, Центр сердца Корпоративный фонд “University medical center”.

Бекбосынова, Махаббат Сансызбаевна
Иванова-Разумова, Татьяна Владимировна

Б 42 Генетика, клиника и диагностика семейной гиперхолестеринемии. Монография – М.: Мир науки, 2025. – Сетевое издание. Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/29MNNPM25.pdf> – Загл. с экрана.

ISBN 978-5-907891-72-2
DOI: 10.15862/29MNNPM25

Монография посвящена комплексному анализу семейной гиперхолестеринемии – одного из наиболее распространённых наследственных нарушений липидного обмена, ассоциированного с высоким риском преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний. Основное внимание уделено вопросам диагностики: представлены современные генетические, лабораторные и инструментальные методы, рассмотрены международные и национальные диагностические критерии, а также возможности стратификации сердечно-сосудистого риска у различных категорий пациентов. Отдельные главы посвящены особенностям диагностики в педиатрической практике, у беременных женщин и при гомозиготных формах заболевания. Проанализированы принципы каскадного скрининга и роль реестров пациентов в улучшении выявляемости. Работа основана на актуальных клинических рекомендациях, международных консенсусах и данных эпидемиологических исследований, с адаптацией к условиям здравоохранения Республики Казахстан. Монография предназначена для врачей-кардиологов, терапевтов, педиатров, эндокринологов, специалистов по медицинской генетике, организаторов здравоохранения, а также для научных сотрудников и преподавателей медицинских вузов, интересующихся проблемами дислипидемий и наследственных заболеваний обмена веществ.

Данная монография разработана в рамках научного проекта “Разработка новых методов скрининга, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза для предотвращения ранней смертности пациентов с атеросклерозом (BR21881970)”

ISBN 978-5-907891-72-2

© Бекбосынова Махаббат Сансызбаевна
© Иванова-Разумова Татьяна Владимировна
© ООО Издательство «Мир науки», 2025

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений, символов	4
Введение	5
1. Определение/ классификация	7
2. Эпидемиология семейной гиперхолестеринемии.....	8
2.1. Генетические аспекты семейной гиперхолестеринемии.....	8
3. Диагностика семейной гиперхолестеринемии.....	12
3.1. Анамнестические данные	13
3.2. Клиническая картина семейной гиперхолестеринемии	13
3.3. Лабораторная диагностика	13
3.4. Инструментальные исследования.....	15
3.5. Генетическое тестирование.....	16
3.6. Критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии.....	17
3.7. Дифференциальная диагностика семейной гиперхолестеринемии	18
4. Стратификация риска у пациентов с СГХС	19
4.1. Осложнения семейной гиперхолестеринемии	19
4.2. Система скринингов при семейной гиперхолестеринемии	20
5. Лечение	21
5.1. Общие принципы	21
5.2. Лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у взрослых	21
6. Педиатрические пациенты с семейными формами	23
6.1. Терапия семейной гиперхолестеринемии у беременных женщин	25
7. Терапия пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией	26
7.1. Липидный аферез	26
7.2. Трансплантация печени	27
Список литературы	28

Перечень сокращений, условных обозначений, символов

СГХС - семейная гиперхолестеринемия

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

гоСГХС - гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

геСГХС - гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

ХС-ЛПНП - холестерол липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПВП - холестерол липопротеины высокой плотности

ЛПНП_р - рецепторы липопротеидов низкой плотности

ТГ - триглицериды

АпоВ - аполипопротеин В

АпоА - аполипопротеин А

Лп(а) - липопротеин (а)

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся повышением уровня в крови общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и, как следствие, приводящее к повышенному риску преждевременного атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Распространенность гомозиготной и гетерозиготной формы значительно отличаются. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС) относится к орфанным заболеваниям. Частота встречаемости долгое время расценивалась как 1:1 200 000 населения, однако по результатам проведенного более углубленного исследования в некоторых европейских странах (Нидерланды, Италия, Испания) была переоценена как 1: 650 000, и в последующем 1: 160 - 300 000 [8]. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) является одной из наиболее часто встречающихся в мире генетически обусловленных патологий. Согласно последним исследованиям ее распространенность в США составляет 1:250 человек [1], в Каталонской Испании - 1:192, и на 1: 137 человек в Датской популяции [22].

Большинство исследований свидетельствуют о том, что семейная гиперхолестеринемия остается несвоевременно диагностируемой патологией, что соответственно приводит к позднему началу терапии и неполноценному лечению. При ожидаемом количестве пациентов около 34 миллионов во всем мире, на данный момент в большинстве стран идентифицировано менее 1% [9,10]. Только 9% стран в мире имеют статистику распространенности СГХС в общей популяции [11].

Международные подходы к диагностике и лечению СГХС основываются на широкомасштабных популяционных исследованиях, внедрении систем каскадного скрининга и применении современных генетических методик. В европейских странах, таких как Нидерланды, Испания, Италия, сформированы национальные регистры пациентов и выработаны стандартизированные диагностические шкалы. В то же время, отечественная практика в Казахстане в последние годы активно адаптирует международный опыт с учетом эпидемиологических особенностей и ресурсной доступности. Разработка национальных клинических рекомендаций, ориентированных на раннюю диагностику и эффективное лечение, представляет собой важный шаг к интеграции международных стандартов в практику казахстанского здравоохранения. (В требованиях для Введения было указано, что нужно добавить сравнение отечественных и зарубежных разработок.)

При столь значительной распространенности, и при этом низкой выявляемости семейные формы гиперхолестеринемии имеют очень большое социально-экономическое значение. У пациентов с СГХС в 10-20 раз выше риск развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний коронарных артерий, в 5-10 раз выше риск возникновения патологии периферических артерий. В частности при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у мужчин и женщин, не получающих терапию, риск развития фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий к 50-60 годам составляет 30-50%. [14]. Средний возраст постановки диагноза при этом составляет - 50 лет, к этому моменту 30% пациентов уже переносят как минимум одно сердечно-сосудистое событие [17].

Целью настоящей монографии является обеспечение единых подходов к диагностике, скринингу и лечению семейной гиперхолестеринемии на территории Республики Казахстан. Документ направлен на повышение осведомленности медицинских работников о генетической природе заболевания, необходимости ранней идентификации пациентов и их родственников, а также оптимизации терапевтических стратегий с учетом последних международных данных и локальных реалий. Важным

аспектом является внедрение системы каскадного скрининга и формирование реестра пациентов для улучшения долгосрочного прогноза и снижения сердечно-сосудистой заболеваемости в популяции.

1. Определение/ классификация

Семейная гиперхолестеринемия – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся значительным повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ранним развитием атеросклероза и соответственно атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличием кожных ксантом и ксантелазм [1].

2. Эпидемиология семейной гиперхолестеринемии

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия является наиболее часто встречающимся в мире генетически обусловленным заболеванием. Долгое время ее частота оценивалась как 1:500 человек, однако проведенные в последние годы в Европе и Америке кросс-секционные и когортные исследования показали более высокую распространенность данного заболевания. Mabuchi et al. оценил распространенность геСГХС в японской популяции как 1:208 человек [5]. Среди пациентов с болезнью коронарных артерий геСГХС встречается с частотой 1:30, и у 1 из 15 пациентов с ранним дебютом сердечно-сосудистых заболеваний, либо с тяжелой дислипидемией.

Распространенность гомозиготной семейной гиперхолестеринемии на данный момент оценивается как 1:250 000 - 1:360 000 человек [2,3]. Ожидаемое количество пациентов в мире - примерно 30 000, на данный момент диагностировано менее 5% [4]. В некоторых популяциях, таких как канадские французы, африканеры в Южной Африке, а также христианская диаспора в Ливане, распространенность гомозиготной гиперхолестеринемии в 10 раз выше, чем в общей популяции вследствие наличия феномена “основателя” [8,9]. Эффект основателя в генетике означает снижение геномной изменчивости, которое происходит, когда небольшая группа особей отделяется от более крупной популяции. Согласно данным регистра Международной клинической коллаборации по семейной гомозиготной гиперхолестеринемии (HICCS), средний возраст постановки диагноза - 12 лет [4], причем к этому моменту у 10% пациентов уже отмечалось поражение атеросклеротическим процессом коронарных артерий и аортального клапана. В дальнейшем на фоне терапии только 5% пациентов достигли целевых уровней ЛПНП.

2.1. Генетические аспекты семейной гиперхолестеринемии

Генетика семейной гиперхолестеринемии довольно сложна. В зависимости от генетического профиля выделяют две формы:

1) гомозиготная семейная гиперхолестеринемия - мутация в обоих аллелях одного и того же гена, либо сложные гетерозиготы, которые фенотипически проявляются как гомозиготная форма. Характеризуется крайне высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), тяжелым клиническим течением, ранним развитием атеросклероз-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы, манифестирующими в детском возрасте, высоким уровнем смертности

2) гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия - наличие мутации в одном аллеле пораженного гена, более благоприятное течение, сопровождающееся более низким уровнем ХС-ЛПНП, манифестацией сердечно-сосудистых событий в возрасте 40-50 лет.

При этом в зависимости от сочетания мутаций, наличия моногенного или полигенного характера поражения выделяют истинную гомозиготную форму, а также комбинированные и составные гетерозиготы.

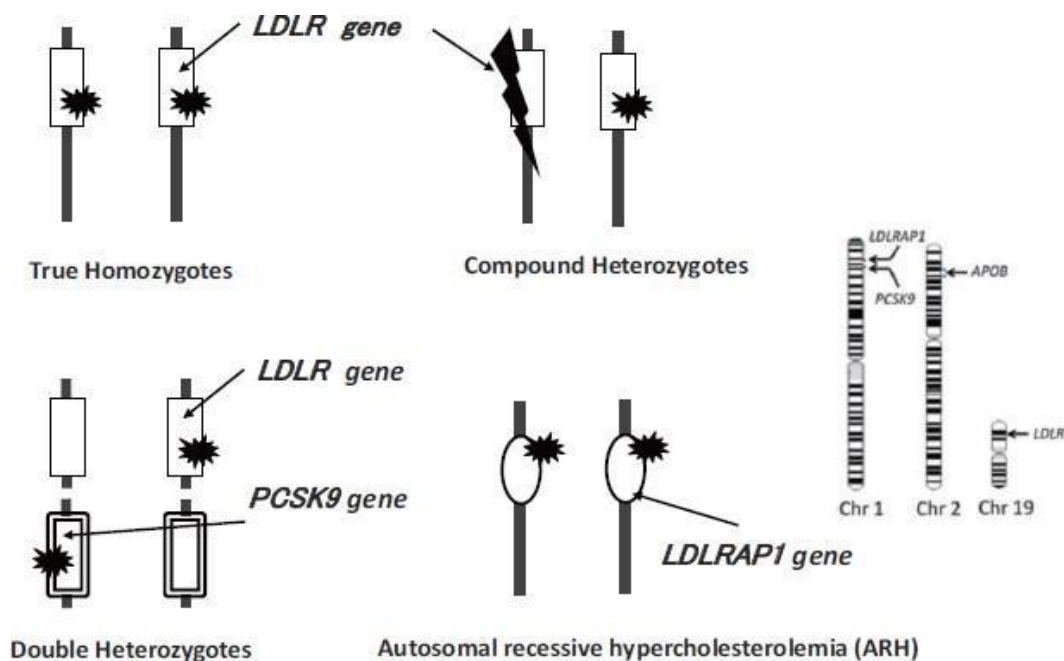
Почти все случаи СГХС обусловлены мутациями в 4-х генах:

- 1) ген, кодирующий рецепторы ЛПНП;
- 2) ген, кодирующий белок Апо В;
- 3) ген, кодирующий пропротеин конвертазу субтелизин/кексин 9;
- 4) редкая мутация LDLR1, приводящая к аутосомно-рецессивной форме семейной гиперхолестеринемии.

У пациентов могут встречаться как мутации одного гена, так и двух генов одновременно. В последнем случае пациент будет гетерозиготным по каждому из поврежденных генов. При этом, так как будут нарушены два механизма регуляции

липидного профиля одновременно, клинически заболевание будет протекать по сценарию гомозиготной гиперхолестеринемии. Возможные комбинации генетических мутаций, приводящих к реализации клиники гомозиготной гиперхолестеринемии представлены на рисунке № 1.

Рисунок 1. Вероятные комбинации генетических мутаций, приводящие к клинически гомозиготной гиперхолестеринемии [1].



Истинные гомозиготы - отмечаются мутации в одном и том же аллеле одного и того же гена в каждой хромосоме из пары.

Сложные гетерозиготы - наличие двух мутаций в разных аллелях определенного генного локуса в каждой хромосоме из пары.

Двойная гетерозигота - наличие двух мутаций в разных аллелях различных генов.

Во избежании некорректной интерпретации результатов генетического тестирования, согласно мнению экспертов, изложенному в консенсусном заключении Европейского общества атеросклероза, рекомендуется вновь применять термин “фенотипическая гомозиготная гиперхолестеринемия”. Этот термин объединит под собой все генетические варианты, такие как “истинные” гомозиготы, “сложные гетерозиготы”, двойные гетерозиготы. Данный термин можно также использовать в случае отсутствия генетического подтверждения, но при наличии клинической картины, характерной для гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Новая генетическая номенклатура гомозиготной семейной гиперхолестеринемии представлена в таблице № 1.

Таблица № 1. Современная генетическая номенклатура фенотипически гомозиготной гиперхолестеринемии:

Традиционная клиническая терминология	номенклатура, основанная на генетике	комментарии
гомозиготная семейная гиперхолестеринемия	би-аллельная полудоминантная гиперхолестеринемия моногенная (единственный ген)	полудоминантная означает, что моноаллельные (гетерозиготные родственники) имеют более легкое течение.
	обусловленная мутацией гена: ЛПНП АпоВ PCSK9	85-90% всех вариаций 5-10% всех вариаций 1-3% всех вариаций
	определяется природой вариации 2 копии идентичной вариации: 1 копия каждой из двух вариаций	формально “истинная” гомозиготная форма; формально “сложная” гетерозигота
	2. би-аллельная полудоминантная гиперхолестеринемия	Полудоминантная означает, что моно-аллельные (гетерозиготные родственники) имеют более легкое течение.
	обусловленная мутацией гена: ЛПНП + АпоВ ЛПНП + PCSK9 АпоВ + PCSK9 1 копия каждой из двух вариаций	Формально “двойная гетерозигота”

Патогенетические механизмы повышения уровня липопротеидов низкой плотности в зависимости от вида генетической мутации представлены на Рисунке № 2.

Наиболее распространенными причинами СГХС являются **патогенные варианты гена рецептора ЛПНП**, которые ответственны за 85–90% генетически подтвержденных случаев семейной гиперхолестеринемии [2]. На данный момент идентифицировано более 4900 вариантов гена LDLR, но патогенетическое значение большинства из них не доказано [6]. Среди патогенных мутаций гена LDLR выделяют два основных типа:

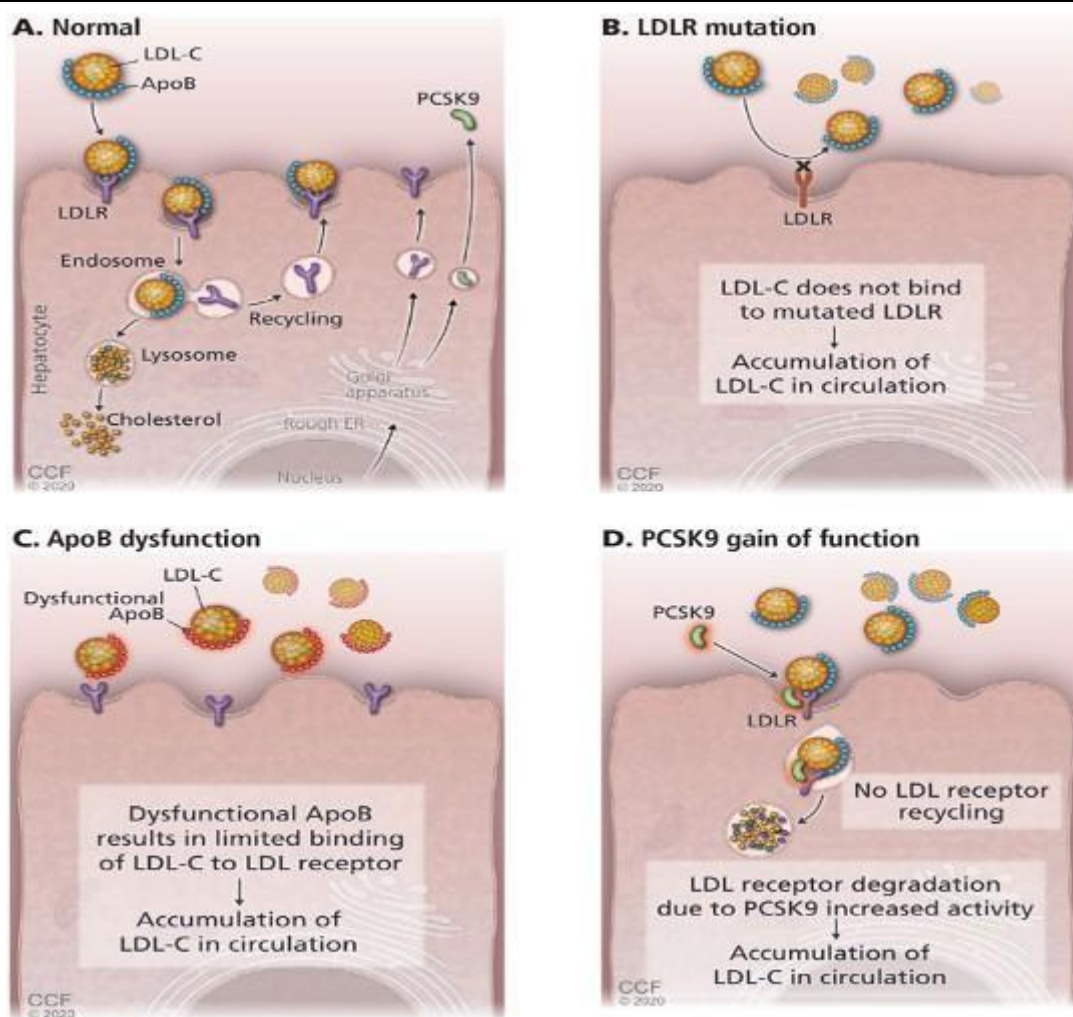
- 1) “нулевой” вариант - активность рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) сохранена менее чем на 2%;
- 2) вариант с “дефективными рецепторами” - сохранено от 2 до 70% активности рецепторов липопротеидов низкой плотности.

При наличии мутации в данном гене, во-первых, отмечается снижение количества рецепторов липопротеидов низкой плотности на поверхности клеток и, во-вторых, липопротеин низкой плотности не может связаться с патологически измененным рецептором, что приводит к накоплению ЛПНП в циркулирующей крови (рисунок 2 (В)).

Отмечается выраженная корреляция между генотипом пациента и фенотипическими проявлениями заболевания, в частности “нулевой” вариант мутации гена LDLR характеризуется экстремально высоким уровнем ХС-ЛПНП и максимально низким ответом на медикаментозную терапию. Однако, генотип далеко не во всех случаях может достоверно определить фенотипическую экспрессию [10, 11].

Мутация гена, кодирующего белок Апо В обуславливает развитие 5-10% всех случаев СГХС. По данным регистров европейских стран и США, данная мутация более часто встречается у представителей Кавказской национальности, чем в других этнических группах. АпоВ представляет собой протеин массой 500 kDa, состоящий из 4,563 аминокислот. К наиболее значимым патогенным мутациям этого гена, приводящим к формированию СГХС относится мутация Arg3527Gln. Аполипопротеин В осуществляет связывание молекулы липопротеида низкой плотности с соответствующим рецептором: в случае дисфункции Апо-В происходит ограниченное связывание ЛПНП и его уровень в крови соответственно повышается (рисунок 2 (С)). При этом у пациентов с мутацией гена, кодирующего АпоВ уровень ЛПНП будет ниже, чем у пациентов с мутацией гена LDLR [7].

Пропропротеинконвертаза 9-го субтилизин-кексинового типа - это фермент, который активно вовлечен в процесс деструкции рецепторов ЛПНП. Соответственно, **мутация гена, кодирующего выработку PCSK9**, с усилением функции, приводит к повышенному разрушению рецепторов ЛПНП, их количество на поверхности клеток уменьшается, в результате чего отмечается увеличение концентрации ЛПНП в плазме (рисунок 2 (D)). Эта мутация является причиной развития 1-3% случаев семейной гиперхолестеринемии.



Adapted from Shah et al. CCJM 2020;87:109-120 with permission. CCF © 2020

Рисунок 2. Механизм развития гиперхолестеринемии при различных видах мутаций.

В недавнем времени была идентифицирована **аутосомно-рецессивная форма СГХС**, которая обусловлена би-аллельной мутацией гена *LDLRAP1* с потерей функции. Встречается у 1% пациентов с СГХС. *LDLRAP1* - адапторный белок 1-го типа рецепторов ЛПНП, участвует в эндоцитозе рецепторов липопротеидов низкой плотности. Клиническая картина развивается только в том случае, если патогенная мутация была передана ребенку от каждого из родителей. Аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия - это очень редкое наследственное заболевание, которое можно заподозрить в случае, если у обоих родителей отмечается нормальный уровень ЛПНП, при этом у ребенка отмечается массивный ксантоматоз и крайне высокие уровни ЛПНП. Терапия проводится по протоколу семейной гомозиготной гиперхолестеринемии [12].

3. Диагностика семейной гиперхолестеринемии

Учитывая крайне высокие риски развития атеросклероз ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с семейными формами гиперхолестеринемии, ранняя диагностика является ключевым компонентом стратегии направленной на повышение продолжительности жизни и улучшению ее качества. Однако, во всем мире это состояние остается недостаточно диагностированным.

Наиболее важными барьерами является низкая осведомленность работников здравоохранения и неудовлетворительное внедрение в клиническую практику имеющихся клинических руководств.

За исключением гомозиготной ГХ семейной формы являются так называемым “немым” заболеванием. При гомозиготной форме такие проявления как ксантелазмы, сухожильные ксантомы и липидная дуга роговицы появляются в детском возрасте. Тогда как согласно данным когортного исследования семейной гиперхолестеринемии, проведенного в Испании, при гетерозиготной форме ксантомы отмечались у менее чем 15% пациентов, а липидная дуга роговицы только у 30%. (15).

Диагностика семейных форм гиперхолестеринемии основывается на комбинации типичных клинических проявлений, семейной и персональной истории гиперхолестеринемии и преждевременного развития АЗСС, данных лабораторных и генетических исследований.

3.1. Анамнестические данные

При подозрении на наличие семейных форм гиперхолестеринемии необходимо выяснить в анамнезе у родственников пациента 1-ой и второй линии родства раннее возникновение проявлений атеросклероза и развитие атеросклероз ассоциированных заболеваний (у мужчин в возрасте младше 55 лет, у женщин - младше 60 лет). Так же в персональном анамнезе пациента необходимо уточнить наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и время их формирования. Кроме того: имеет значение раннее развитие кожных проявлений - ксантомы и ксантелазмы, как в семейной так и в персональной истории.

3.2. Клиническая картина семейной гиперхолестеринемии

В зависимости от того, какие артерии поражены атеросклеротическим процессом в клинической картине будут преобладать симптомы ишемической болезни сердца, поражения периферических артерий, цереброваскулярные симптомы, признаки аортального стеноза. Часто отмечается суставная симптоматика: тендиниты, артралгии.

Одним из важнейших симптомов является кожное поражение, которое манифестирует в раннем возрасте:

- планарные ксантомы - располагаются в области рук, локтевых суставов, ягодиц и коленных суставов; характерны для гомозиготной формы, отличаются от других кожных ксантом желто-оранжевой окраской;
- туберозные ксантомы - располагаются в области рук, локтевых и коленных суставов;
- сухожильный ксантоматоз - определяется преимущественно на разгибательных сухожилиях и в области Ахиллова сухожилия, появляются позже других кожных проявлений.

Липидная дуга роговицы может быть диагностирована у детей с гомозиготной формой, тогда как при гетерозиготной форме выявляется крайне редко.

При гетерозиготной форме к третьей декаде жизни сухожильный ксантоматоз развивается у 60% нелеченных пациентов.

В случае формирования аортального стеноза, преимущественно в раннем возрасте при гомозиготной форме, определяется аускультативная картина, характерная для этого клапанного поражения.

3.3. Лабораторная диагностика

Уровень ХС-ЛПНП натоцк включен во все диагностические

критерии и является ключевым в диагностике семейных форм. В таблице № 2 представлены нормативные значения всех показателей липидного спектра для взрослых.

Таблица 2. Нормативные значения показателей липидного спектра

Показатель	Диагностическое значение	
	Мужчины ммоль/л, мг/дл	Женщины Ммоль/л, мг/дл
Общий холестерин (оХС)		
Нормальный уровень	< 5,2 ммоль/л ≤ 200 мг/дл	< 5,2 ммоль/л ≤ 200 мг/дл
Высокий нормальный й (пограничный)	5.17 - 6.18 ммоль/л 200 to 239 мг/дл	5.17 - 6.18 ммоль/л 200 to 239 мг/дл
Высокий уровень	240 мг/дл 6.21 ммоль/л	240 мг/дл 6.21 ммоль/л
Холестерол - липопротеины низкой плотности (ХС-ЛНП)	<3,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
Триглицериды (ТГ)	<2,0 ммоль/л	<2,0 ммоль/л
Холестерол - липопротеины высокой плотности (ХС-ЛВП)	>1,0 ммоль/л	>1,0 ммоль/л
Аполипопротеин В (АпоВ)	66 – 133 мг/дл	60 – 117 мг/дл
Аполипопротеин А (АпоА)	110-180 мг/дл	110 – 205 мг/дл
Липопротеин (а) (Лп(а))	≤ 50 мг/дл	≤ 50 мг/дл

У детей и подростков имеются некоторые отличия в оценке нормы липидного спектра. Согласно данным National Education Cholesterol Program (NCEP), Польша, в этих возрастных группах целесообразно выделять нормальные, пограничные и высокие значения липопротеидов и триглицеридов, что позволяет более тщательно проводить динамическое наблюдение, параметры представлены в таблице № 3 [46].

Таблица 3. Показатели значений липидного спектра у детей и подростков.

показатель	нормальные значения	пограничные значения	высокие значения
общий холестерин	< 170 mg/dl (< 4.4 mmol/l)	170–199 mg/dl (4.4–5.15 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 5.2 mmol/l)
ЛПНП	< 110 mg/dl (< 2.84 mmol/l)	110–129 mg/dl (2.84–3.34 mmol/l)	≥ 130 mg/dl (≥ 3.36 mmol/l)
холестерин не-ЛПВП	< 120 mg/dl (< 3.1 mmol/l)	120–144 mg/dl (3.1–3.7 mmol/l)	≥ 145 mg/dl (≥ 3.75 mmol/l)
триглицериды			
0-9 лет	< 75 mg/dl (< 0.85 mmol/l)	75–99 mg/dl (0.85–1.12 mmol/l)	≥ 100 mg/dl (≥ 1.13 mmol/l)
10-19 лет	< 90 mg/dl (< 1.02 mmol/l)	90–129 mg/dl (1.02–1.46 mmol/l)	≥ 130 mg/dl (≥ 1.47 mmol/l)
ЛПВП	> 45 mg/dl (> 1.2 mmol/l)	40–45 mg/dl (1.0–1.2 mmol/l)	< 40 mg/dl (< 1.0 mmol/l)

Маркерами гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у взрослых считается повышение уровня ЛПНП > 190 мг/дл, у детей > 160 мг/дл. В случае выявления у нелеченных пациентов с дислипидемией уровня ЛПНП > 400 мг/дл (> 10 ммоль/л) высока вероятность гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии.

3.4. Инструментальные исследования

При подозрении на гетерозиготную и особенно на гомозиготную форму СГХС пациент должен быть направлен в специализированный центр и дальнейшая лечебная тактика должна определяться мультидисциплинарной командой. Учитывая длительный период диагностики, позднюю верификацию диагноза, системный характер заболевания необходимо детальное обследование сердечно-сосудистой системы сразу после установки диагноза. Рекомендуемый объем обследования включает:

- УЗДГ брахиоцефальных артерий, сосудов верхних и нижних конечностей. Атеросклеротические бляшки, расположенные в сонных артериях, а также утолщение комплекса интима-медиа являются ранними маркерами развития атеросклероза. У детей оценка толщины комплекса интима-медиа сонных артерий является необходимым компонентом первичного обследования, а

также инструментом дальнейшего динамического наблюдения. Измерение проводится 3-ды на уровне на 1,5 - 2,0 см ниже бифуркации сонной артерии в конце диастолы, значение выше 95-го перцентиля является диагностическим [41].

- ЭХОКГ проводится обязательно при первичном обследовании с оценкой структуры сердца и аорты, далее рекомендуется повторять ежегодно. Ускоренное развитие атеросклероза чаще всего сопровождается поражением дуги аорты и устьев коронарных артерий. По мере увеличения продолжительности жизни все чаще у таких пациентов фиксируется кальциноз аортального клапана.
- КТ-ангиография с контрастом должна быть проведена как минимум 1 раз у пациентов старше 3-х лет для оценки анатомии коронарных артерий, дуги аорты.
- Тесты с нагрузкой могут быть проведены только после исключения стенозов коронарных артерий и гемодинамически значимого стеноза аортального клапана. Цель проведения - выявление ишемии миокарда, определение показаний для инвазивных методов исследования, в частности - коронароангиографии.
- дети с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией должны быть направлены на консультацию к детскому кардиологу для составления комплексного плана инструментального обследования, включая коронарографию.

3.5. Генетическое тестирование

Диагноз СГХС может быть подтвержден при позитивном результате генетического тестирования, но не может быть исключен при отсутствии причинной мутации. У пациентов в 30-40% случаев не будет верифицировано известной мутации, что не исключает семейный характер заболевания, а свидетельствует только об ограниченности наших знаний о спектре патогенных мутаций. Генетическая диагностика может включать в себя как определение известных патогенных вариантов генов так и полногеномное секвенирование [19]. У пациентов с не выявленными мутациями гиперхолестеринемия может быть вторичной по отношению к не идентифицированной мутации или носить полигенный характер.

Проведение генетического тестирования у пациентов с подозрением на семейный формы гиперхолестеринемии имеют как свои достоинства, так и недостатки (представлены в таблице №4) [47].

Таблица № 4. Достоинства и недостатки проведения генетического тестирования у пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией.

достоинства	недостатки
позволяет идентифицировать диагноз	низкая доступность и высокая стоимость
позволяет объективно визуализировать сложность исходной генетики семейной гиперхолестеринемии	не всегда представляется возможным на основании генотипа прогнозировать выраженность фенотипических проявлений

открывает доступ к экспериментальной терапии в рамках текущих и планирующихся клинических исследований	патогенность большого количества вариантов ДНК не является достоверно установленной
результаты генетического тестирования позволяют прогнозировать тяжесть течения заболевания и степень ответа на терапию	некоторые пациенты с фенотипически гомозиготной СГХС имеют только одну либо ни одной из известных патогенных мутаций
позволяет исключить наличие схожих клинических состояний, требующих другой терапии (ситостеролемия)	необходимо избегать гиперинтерпретации результатов генетического тестирования медицинскими работниками
положительный результат тестирования является триггером для проведения каскадного скрининга для выявления новых пациентов	профессиональное пре- и посттестовое генетическое консультирование является необходимым, но зачастую недоступным
результаты могут быть использованы в процессе пренатального консультирования	
повышает приверженность к терапии	

3.6. Критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии

На данный момент нет общепризнанных во всем мире критериев диагностики семейной гиперхолестеринемии, однако имеется несколько диагностических инструментов (балльных шкал), которые применяются наиболее часто: US Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED шкала, США), UK Simon Broome System (критерии регистра семейной гиперхолестеринемии в Великобритании), Dutch Lipid Clinic Network Criteria (критерии голландских липидных клиник) и рекомендации National Lipid Association. Несмотря на то, что указанные шкалы отличаются друг друга как по структуре, так и по диагностическому уровню ХС-ЛПНП, исследования показали, что их прогностическая значимость сопоставима [18]. Указанные шкалы представлены в приложениях № 1,2,3. Критерии Голландских липидных клиник представляют более детальный и систематизированный подход к оценке вероятности наличия у пациента гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Данная шкала включает в себя практически все диагностические аспекты СГХС - семейный и персональный анамнез, данные физикального обследования, результаты лабораторного и генетического исследования. Каждый признак имеет собственную балльную оценку. По результатам консолидированной оценки, если сумма баллов > 8 , то у пациента имеется подтвержденная семейная гиперхолестеринемия, даже при отсутствии результатов

генетических исследований. Генетический анализ в данном случае требуется для определения типа пораженного гена. Сумма баллов 6-8 - вероятная семейная форма, сумма баллов 3-5 - возможный наследственный генез дислипидемии, требуется динамическое наблюдение. Относительно педиатрических пациентов наиболее оптимальными признаны критерии Симон-Брум, которые в меньшей степени сконцентрированы на клинических признаках, относительно редко встречающихся у детей) [45].

В 2023 году в обновленных рекомендациях Европейского общества атеросклероза по Гомозиготной семейной гиперхолестеринемии опубликованы новые диагностические критерии, представленные в приложении № 4 [47].

3.7. Дифференциальная диагностика семейной гиперхолестеринемии

Во время диагностики дислипидемических состояний необходимо исключить вторичные причины нарушений липидного профиля. Некоторые патологические состояния сопровождаются повышением общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, сопоставимыми с таковыми при семейных формах. К данным состояниям относятся:

- гипотиреозидизм;
- нефротический синдром;
- сахарный диабет;
- синдром Кушинга;
- порфирия;
- анорексия [36].

Кроме того, к повышению уровня липидов приводит длительный прием некоторых медикаментозных препаратов, в частности петлевые диуретики, кортикостероиды, циклоспорин, эстрогены, прогестины, ретиноиды, ингибиторы протеаз и некоторые психиатрические препараты (трициклические антидепрессанты и селективные антипсихотические препараты) [37].

В случае нарушений нескольких звеньев липидного спектра необходимо исключить семейную комбинированную дислипидемию. Это состояние характеризуется повышенным уровнем триглицеридов и снижением уровня ЛПВП, уровень ЛПНП при этом может быть в норме или повышен. Семейная комбинированная дислипидемия часто встречается у пациентов с избыточным весом и ожирением и сопровождается инсулинорезистентностью [38].

У пациентов с фенотипически гомозиготной семейной гиперхолестеринемией необходимо проводить дифференциальную диагностику с редким аутосомно-рецессивным заболеванием ситостеролемией. Заболевание характеризуется повышенной абсорбцией растительных стеролов из тонкого кишечника, что приводит к повышению стеролов в плазме крови на 30-100%. Клинические проявления могут варьировать от практически полного отсутствия симптомов до крайне тяжелых форм с развитием кожных и сухожильных ксантом, раннего атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [38]. Для диагностики этого состояния рекомендуется включить в стандартную генетическую панель исследования пациентов с подозрением на СГХС также гены ABCG5 and ABCG8, отвечающие за развитие ситостеролемии [49].

4. Стратификация риска у пациентов с СГХС

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что уровень смертности от АССЗ у пациентов с моногенным типом наследования семейной гиперхолестеринемии выше, чем при полигенном поражении. Мутация в каждом из 3-х причинных генов ассоциируется с различной степенью риска поражения коронарных артерий, в частности OR для генов ЛПНП, АпоВ, PCSK9 составляют 1,8, 3,4 и 19,9 соответственно [20].

В 2016 году Международное общество атеросклероза выпустило экспертное заключение, согласно которому семейная гиперхолестеринемия классифицируется на тяжелую и не тяжелую формы в зависимости от исходного уровня ЛПНП и наличия известных клинических факторов риска развития ССЗ. К факторам риска отнесены - возраст > 40 лет без терапии, мужской пол, курение, уровень Лп (а) > 50 мг/дл, раннее развитие болезней коронарных артерий у родственников первой линии родства, ИМТ > 30, наличие в анамнезе сахарного диабета и хронической болезни почек [21].

Согласно данным Международного общества атеросклероза, у нелеченных пациентов при первичной манифестации семейная гиперхолестеринемия определяется как тяжелая при наличии одного из следующих параметров:

- уровень ЛПНП > 400 мг/дл (10,3 ммоль/л);
- уровень ЛПНП > 310 мг/дл (8,0 ммоль/л) + фактор риска;
- уровень ЛПНП > 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) + 2 и более факторов риска.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о четкой зависимости между степенью выраженности гиперхолестеринемии и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. У пациентов с тяжелой формой СГХС, определяемой как уровень ЛПНП > 400 мг/дл (10,3 ммоль/л) или > 310 мг/дл (8,0 ммоль/л) при наличии дополнительных факторов риска, отмечается значительно более высокий уровень кальцификации коронарных артерий, увеличение толщины комплекса интима-медиа, а также ускоренное развитие атеросклероза дуги аорты и устьев коронарных артерий [19, 22]. Стратификация риска должна учитывать не только уровень ЛПНП, но и полигенные модификаторы, уровень Лп(а), наличие мутаций с нулевой функцией гена LDLR, а также скорость прогрессирования субклинического атеросклероза по данным визуализирующих методов. По данным работы Nu et al. (2020), пациенты с генетически подтвержденной биаллельной формой и уровнем ЛПНП > 13 ммоль/л имеют 3-кратное увеличение риска коронарных событий в сравнении с пациентами с гетерозиготной формой при ЛПНП < 8 ммоль/л, даже при сопоставимом контроле других факторов риска. Таким образом, тяжесть состояния должна рассматриваться как интегральный показатель, отражающий не только биохимический профиль, но и генетические, клинические и анатомические характеристики пациента, определяющие исходы заболевания.

4.1. Осложнения семейной гиперхолестеринемии

К осложнениям семейной гиперхолестеринемии относятся крайние формы поражения различного типа сосудов, приводящие соответственно к нижеперечисленным состояниям.

- ишемическая болезнь сердца/ стабильная стенокардия;
- фатальный и нефатальный инфаркт миокарда;
- застойная сердечная недостаточность;
- цереброваскулярные события (инсульты, транзиторные ишемические атаки);
- стеноз аортального клапана;
- сердечно-сосудистая смерть;

- болезни периферических артерий;

4.2. Система скринингов при семейной гиперхолестеринемии

Одной из опций ранней диагностики семейных форм гиперхолестеринемии является система скринингов на выявление дислипидемий. В зависимости от масштаба охвата населения, фокусной группы, времени проведения выделяют несколько видов скрининга.

- **Универсальный скрининг:**

Рекомендуется проведение универсального скрининга липидного профиля у детского населения в возрастном интервале от 5 до 11 лет [13]. Национальный институт сердца, легких и крови (National Institute of Heart, Lung and Blood), Американская педиатрическая академия (American academy of Pediatrics), Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association), Национальная Ассоциация Липидологов (National Lipid Association) рекомендуют проведение универсального скрининга у детей в более узком возрастном интервале от 9 до 11 лет. Данный период считается оптимальным, так как далее в пубертатном периоде отмечается физиологическое транзитное снижение уровня ХС-ЛПНП, что может привести к мисинтерпретации результатов [16]. На данный момент группа экспертов Европейского общества Атеросклероза рекомендует еще более активную тактику, в частности: Согласно текущим рекомендациям необходимо проводить скрининговое исследование липидного профиля у детей младше 2-х лет. А также рекомендуется расширение педиатрического скрининга с включением новорожденных, если известно, что у обоих родителей имеются проявления гетерозиготной формы, либо регион проживания имеет выраженный “эффект основателя”. Универсальный скрининг проводится на страновом уровне, контролируется национальными координаторами, осуществляется силами общей лечебной сети.

- **Оппортунистический скрининг:** в данном случае любой специалист, столкнувшийся с характерными проявлениями дислипидемии у пациента может инициировать определение уровня ЛПНП. Например: дерматолог при наличии кожных проявлений, ревматологи и оротпеды при наличии у пациента теносиновита или ксантоматоза Ахиллова сухожилия; офтальмологи - у пациентов с преждевременным развитием липидной дуги роговицы.
- **Каскадный скрининг:**

Выявление семейной формы гиперхолестеринемии у ребенка или родителя становится отправной точкой для инициации каскадного скрининга, включающего определение уровня ЛПНП и, если это возможно, проведение генетического тестирования на предмет выявления известных мутаций у родственников. Если у родственника первой линии родства по отношению к индексному пациенту диагностируется СГХС, то он в свою очередь становится новым локусом для дальнейшего каскадного скрининга, включающего уже родственников второй и третьей линии [22, 23].

5. Лечение

5.1. Общие принципы

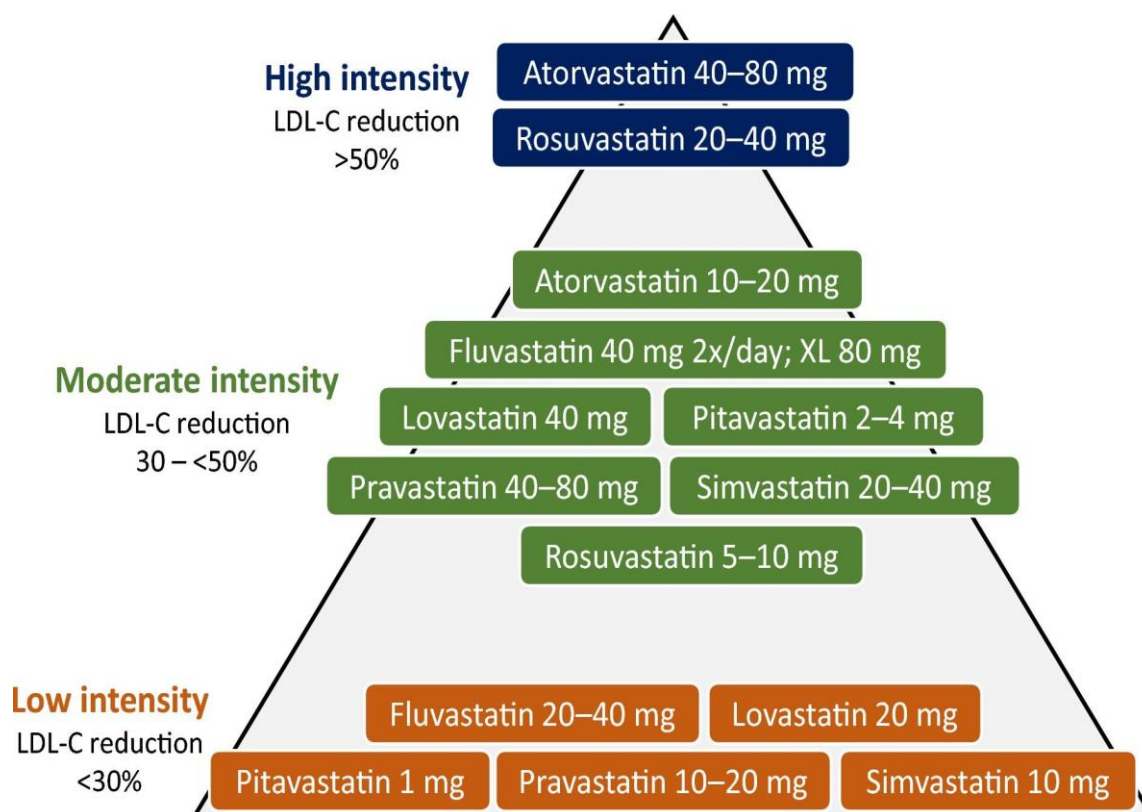
Диета и модификация образа жизни являются стартовыми позициями в терапии семейных форм. Пациентам строго не рекомендуется курить, применять вейпы. Рекомендованы регулярные физические нагрузки, поддержание нормального веса, а также лечение коморбидных состояний. Изменение диеты рекомендовано всем педиатрическим пациентам начиная с 2-х летнего возраста. Рекомендовано снижение потребления жиров до 7% от общего количества калорий. В рационе необходимо увеличить долю морской рыбы, овощей, фруктов, орехов и ягод, добавить растительные станолы и стерины [39]. К сожалению, эффективность диеты с низким содержанием жиров у пациентов с семейными формами гиперхолестеринемии ограничена. Замена насыщенных жиров на полиненасыщенные жиры позволяет снизить уровень ЛПНП только на 5-15% [40]. Поэтому медикаментозная терапия является неотъемлемой частью терапевтической стратегии у пациентов с семейными формами. Интенсивность медикаментозной терапии, а также целевые уровни ЛПНП будут определяться как генетическим субстратом (гомо или гетерозиготная форма), так и тяжестью фенотипических проявлений заболевания.

Алгоритмы последовательного назначения лечебных мер (модификация образа жизни и медикаментозная терапия) при гетеро-и гомозиготной формах гиперхолестеринемии представлены в приложении № 5.

5.2. Лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у взрослых

Имеются убедительные данные о том, что раннее начало липид-снижающей терапии приводит к значительному снижению числа сердечно-сосудистых событий [30]. В обсервационном исследовании продолжительностью 8,5 лет, включающем 1950 пациентов с СГХС, отмечалось снижение количества сердечно-сосудистых событий на 76% в группе, получавшей лечение статинами [31]. Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС рекомендуется начинать терапию с высокоинтенсивных статинов. Распределение статинов по выраженности липид-снижающего эффекта представлены на рисунке № 3.

Рисунок №3. Распределение препаратов статинового ряда в зависимости от интенсивности липид-снижающего эффекта.



Проведение липидснижающей терапии, ее интенсивность, определяется целевыми уровнями ЛПНП, которые в свою очередь рассчитываются в зависимости от степени риска развития АССЗ. Целевые параметры ЛПНП у взрослых пациентов с гетерозиготной формой представлены в таблице № 5.

Таблица № 5. Целевые значения ЛПНП у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемией в зависимости от риска развития АССЗ.

<i>Группа риска развития АССЗ</i>	<i>Целевой уровень ЛПНП</i>
Пациенты без атеросклероз ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и значимых факторов риска	< 2,5 ммоль/л (<100 мг/дл)
При наличии признаков АССЗ по данным инструментальных исследований либо значимых факторов риска.	< 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)
При наличии клинических проявлений АССЗ группа экстремально высокого риска - повторный эпизод АССЗ в течение 2-х лет приема липидснижающей терапии в максимально переносимых дозах.	< 1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) < 1,0 ммоль/л (<40 мг/дл)

6. Педиатрические пациенты с семейными формами

На данный момент не существует длительных проспективных исследований, доказывающих эффективность раннего назначения липид-снижающей терапии в отношении частоты развития сосудистых событий у детей. Установлено, что у детей с СГХС в возрасте 8-10 лет отмечается значимо большая толщина комплекса интима-медиа по сравнению со здоровыми sibilingами [24]. FDA одобрило 7 препаратов из группы статинов для применения в качестве липид-снижающей терапии у детей. Рекомендуемый возрастной период для начала терапии - 8-10 лет. Результаты 20-летнего динамического наблюдения педиатрических пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией свидетельствуют о том, что терапия статинами, начатая в детском возрасте, замедляет прогрессирование утолщения комплекса интима-медиа.

Целевой уровень ЛПНП у пациентов детского возраста варьирует согласно различным рекомендациям от $<2,8$ ммоль/л (<110 мг/дл) до $<3,4$ ммоль/л (<130 мг/дл) [25].

При гетерозиготной форме у детей терапию рекомендуется начинать с модификации образа жизни. Если через 3-6 месяцев у ребенка в возрасте 8-10 лет сохраняется высокий уровень ЛПНП >160 мг/дл, рекомендуется начало **терапии статинами** [26]. FDA одобрило применение у детей правастатина и питавастатина с 8 лет, остальные препараты одобрены к применению с 10 лет. На фоне терапии необходимо достигнуть целевого уровня ЛПНП, либо снижения на 50% от исходного уровня [27].

Терапия статинами у детей начинается с наименьших доступных доз, обычно 2-10 мг/день в зависимости от препарата, 1 раз в день, предпочтительно в вечерние часы. Далее дозировку препарата необходимо постепенно повышать до достижения терапевтической цели. Полный эффект влияния статина на метаболизм липидов достигается через 6 недель непрерывного приема [42]. К сожалению в педиатрической популяции пациентов крайне редко удается достигнуть целевых параметров ЛПНП, это связано с несколькими факторами: медленное титрование, прием необоснованно низких доз статинов в течение длительного времени [43].

Метаболический профиль и режим дозирования статинов у детей варьирует в зависимости от препаратов. В таблице №6 представлены рекомендуемые дозы препаратов группы статинов, одобренные к применению в педиатрической практике [44].

Таблица №6. Рекомендуемые дозы препаратов группы статинов у педиатрических пациентов.

<i>Препарат</i>	<i>Дозировка в возрастной группе 6-9 лет</i>	<i>Дозировка у детей старше 10 лет</i>
розувастатин	5-10 мг/ день	5-20 мг/день
аторвастатин		начальная доза - 10 мг максимальная доза - 40 мг
питавастатин	2 мг/день	4 мг/день

Во время терапии статинами необходимо контролировать показатели деятельности печени. Уровень АЛТ и АСТ должен быть определен исходно до начала терапии, повторно оценен через 8-12 недель, затем каждые 6 месяцев. При повышении печеночных ферментов в 3 раза выше уровня верхней границы нормы необходимо отменить липидснижающую терапию, либо уменьшить дозу препарата. Затем через 4-6 недель уровень АЛТ и АСТ необходимо оценить повторно. Повышение печеночных проб обычно является транзиторным явлением и купируется самостоятельно через 2-3 месяца после отмены препарата [45]. Также до начала медикаментозной терапии необходимо определить уровень креатинфосфокиназы (КФК), в случае если он превышает верхний лимит нормы в 4 раза, терапия статинами не назначается. Рутинное определение уровня КФК на фоне терапии на данный момент не рекомендуется, проводится в случае появления признаков миопатии (мышечная боль и мышечная слабость). Однако у пациентов детского возраста целесообразно определять уровень КФК при каждом повышении дозы статинов вследствие специфики возрастной группы [45]. Не рекомендуется определять уровень КФК после интенсивной физической нагрузки или на фоне активного инфекционного процесса во избежание неверной интерпретации результатов. В ряде исследований получены убедительные доказательства безопасности статинов в педиатрической практике, однако имеется ряд противопоказаний к их назначению: гиперчувствительность к препарату, мышечное повреждение, ассоциированная с приемом статинов миопатия, повышение уровня аминотрансфераз в 3 раза и выше на фоне терапии статинами, почечная недостаточность, тяжелый инфекционный процесс, большое хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения, неконтролируемая эпилепсия. Специалист, ведущий ребенка с семейной гиперхолестеринемией должен осматривать его на терапии статинами каждые 3-6 месяцев в течение 1-го года, далее 2 раза в год [46].

Эзетимиб одобрен FDA для лечения пациентов с гетерозиготной формой гиперхолестеринемии без возрастных ограничений, однако на сегодняшний день отсутствуют данные исследований о его применении у пациентов < 10 лет. В результате проспективного, мультицентрового, плацебо-контролируемого исследования, в которое было включено 248 детей в возрасте от 10 до 17 лет с семейной гиперхолестеринемией, получены данные, о том, что назначение эзетимиба привело к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 16% по сравнению с монотерапией симвастатином. Кроме того, указанный препарат не оказывает отрицательного влияния на рост, физическое и половое развитие, а также на продолжительность менструального цикла у девочек [28]. Комбинированная терапия статинами в сочетании с эзетимибом позволяет снизить уровень ЛПНП дополнительно на 15-25%, обычно максимальный гиполипидемический эффект достигается через 2 недели приема. Рекомендуемая доза эзетимиба - 10 мг/день, терапия хорошо переносится, наиболее частым транзиторным побочным эффектом является диарея.

Еще один препарат, одобренный FDA для лечения семейных форм - это **колесевелам (секвестрант желчных кислот)**, возможно применение у мальчиков и у девочек после установления менструального цикла. В монотерапии эффект данного препарат не очень выражен, достигается снижение ЛПНП на 13-18%, но может быть эффективен в составе комбинированной терапии [29].

Ингибиторы фермента PCSK9, которые приводят к повышению числа рецепторов ЛПНП и снижению уровня ЛПНП в крови соответственно, на данный момент не одобрены к применению в детской практике. На сегодняшний день продолжаются клинические исследования в отношении алирокумаба и эволокумаба. Препараты этой группы эффективно снижают уровень ЛПНП, а также положительно влияют на другие параметры липидного профиля: снижают уровень холестерина не-ЛПВП, Апо-В, триглицеридов и Лп (а), повышают уровень ЛПВП и Апо-А1. Интересен

опыт Польши в применении ингибиторов фермента PCSK9 у детей, в 2024 году страновая программа применения эволокумаба при дислипидемиях была расширена и на педиатрических пациентов в возрасте старше 10 лет, которые не достигли целевых параметров ЛПНП < 100 мг/дл (< 2.6 mmol/l) [46]. Эвинокумаб был недавно одобрен FDA к применению у детей в возрасте 5-11 лет.

Клинические рекомендации по ведению пациентов детского возраста с семейной гетерозиготной ГХС суммированы в приложении № 6.

6.1. Терапия семейной гиперхолестеринемии у беременных женщин

В период беременности у всех женщин отмечается транзиторное повышение уровня общего холестерина и ЛПНП на 30-50%. У беременных женщин с семейными формами ожидается выраженное повышение уровня липидов [32]. Кроме того, рекомендуется прекратить прием липид-снижающих препаратов, таких как статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9, на весь период беременности и грудного вскармливания. Секвестранты желчных кислот, которые не имеют системного эффекта, а также липидный аферез одобрены для применения в период беременности [33].

7. Терапия пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией

При выявлении пациента с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, он должен быть направлен в референтный центр для подбора оптимальной липидснижающей терапии и инициации каскадного скрининга. Липидснижающая терапия должна быть начата максимально быстро, в идеале сразу после установления диагноза. Алгоритм последовательного назначения препаратов был представлен ранее в приложении № 5 в сравнении с гетерозиготными формами. В 2023 Европейской общество атеросклероза в консенсусном заключении опубликовало обновленный терапевтический алгоритм, приложение № 8.

Так же как и при других формах гиперхолестеринемии липидснижающая терапия имеет своей целью достижение целевых параметров ЛПНП, которые у пациентов с СГХС определены на следующих значениях:

- дети и подростки - < 3 ммоль/л (< 115 мг/дл);
- взрослые при отсутствии дополнительных факторов риска - $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл);
- взрослые при наличии АССЗ или факторов риска АССЗ (высокий уровень Lp (a), диабет) - $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) [34].

Новые лекарственные препараты, эффект которых не зависит от остаточной активности LDLR все более широко внедряются в рутинную клиническую практику. В частности ломитапид - пероральный ингибитор белка, осуществляющего микросомальный трансфер триглицеридов, приводит к снижению синтеза ЛПОНП, являющихся прекурсорами ЛПНП. В реальной мировой клинической практике ломитапид снижал уровень ЛПНП дополнительно на 60% плюс к основной терапии, а также дополнительно снижал уровень Lp (a) на 15% в течение 26 недель. Ломитапид демонстрирует лучший контроль над уровнем ЛПНП, чем липидный аферез. Однако сохраняется выраженный риск стеатогепатоза, и соответственно во время терапии требуется контроль структуры и функции печени.

7.1. Липидный аферез

Липидный аферез у взрослых и детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией является одним из фундаментальных методов лечения, в дополнении к другим видам липид-снижающей терапии. ограничения в применении: неравноценный доступ, высокая стоимость процедуры, длительное время проведения терапии, что нарушает качество жизни пациента. Липидный аферез должен быть начат как можно раньше, в идеале сразу после 3-х лет, но не позднее 8 лет. Сеансы проводятся 1 раз в неделю. у взрослых описана высокая эффективность липидного афереза, вплоть до резорбции ксантом. Эффект “рикошета” в течение 30 дней после проведения процедуры более выражен у пациентов с гомозиготной по сравнению с гетерозиготной формой. В среднем отмечается снижение уровня ЛПНП на 55% и уровня Lp (a) на 50%. Рекомендации по проведению липидного афереза при семейных формах гиперхолестеринемии представлены в приложении № 9 [35].

Холестерин снижающий эффект липидного афереза должен мониторироваться на основании определения степени острого снижения уровня ЛПНП (в идеале на 65-70%) и расчета среднего интервала между процедурами при помощи формулы Крона:

$C_{mean} = C_{min} + k(C_{max} - C_{min})$, где

C_{max} - уровень ЛПНП до процедуры;

C_{min} - уровень ЛПНП после процедуры;

k - 0,65 для пациентов с ГоСГХС, 0,71 для пациентов с гетерозиготной формой.

7.2. Трансплантация печени

Трансплантация печени рассматривается как терапевтическая опция у очень маленькой когорты пациентов с ГоСГХС. В основном это дети с тяжелым атеросклеротическим процессом, генетически с биаллельным нуль-вариантом. Может быть рассмотрена как заключительная опция для пациентов, у которых отмечается прогрессирование ССЗ, несмотря на проводимую максимальную терапию и сохранение уровня ЛПНП $>1,8$ ммоль/л; или при наличии минимальных проявлений ССЗ и высокого уровня ЛПНП > 13 ммоль/л. Пациентам с быстрым прогрессированием заболевания и выраженным поражением сердечно-сосудистой системы может быть рекомендована содружественная пересадка печени и сердца. Множественные публикации о клинических случаях демонстрируют нормализацию уровня ЛПНП через несколько недель после трансплантации донорской печени, эффект сохраняется в течение в среднем 28 лет. Эффект трансплантации печени на коронарное поражение не так хорошо документально подтвержден, однако отмечается умеренная регрессия процесса, эффективность в отношении аортального стеноза остается не доказанной.

Список литературы

1. Harada-Shiba M. *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adult Familial Hypercholesterolemia*. J Atheroscler Thromb. 2023; 30: 558-586.
2. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. *Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. Circulation. 2020;141:1742–1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>
3. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. *Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects*. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
4. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. *Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study*. Lancet. 2022;399:719–728. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8)
5. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Inazu A, Koizumi J. *Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan*. Atherosclerosis. 2011;214:404–410.
6. Tada H, Hori M, Nomura A, Hosomichi K, Nohara A, Kawashiri MA, Harada-Shiba M. *A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia*. J Clin Lipidol. 2020;14:346-351.e349.
7. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL. *Familial defective apolipoprotein B-100: A review*. J Clin Lipidol. 2016;10:1297–1302.
8. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, Braun LT, Duell PB, Underberg JA, et al. *Genetic testing in dyslipidemia: a scientific statement from the National Lipid Association*. J Clin Lipidol. 2020;14:398–413. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.011>
9. Belanger AM, Akioyamen L, Alothman L, Genest J. *Evidence for improved survival with treatment of homozygous familial hypercholesterolemia*. Curr Opin Lipidol. 2020;31:176–181. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000686>
10. D’Erasmus L, Minicocci I, Nicolucci A, Pintus P, Roeters Van Lennep JE, Masana L, Mata P, Sánchez-Hernández RM. *Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Long-Term Cardiovascular Outcomes*. J Am Coll Cardiol. 2018;71:279-288.
11. Gidding SS, Wiegman A, Grosseilj U, et al. *Paediatric familial hypercholesterolemia screening in Europe - public policy background and recommendations*. Eur J Prev Cardiol. 2022;29:2301-2311.
12. Sturm AS, Knowles JW, Gidding SS, et al. *Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia*. J Am Coll Cardiol. 2018;72:662–680.
13. Mata N, Alonso R, Badimon L, et al. *Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART)*. Lipids Health Dis. 2011;10:94.
14. Mihalopoulos NL, Stipelman C, Hemond J, Brown LL, Young PC. *Universal lipid screening in 9–11 year-olds before and after 2011 guidelines*. Academic Pediatrics. 2018;18:196–199.
15. Duell PB, Andersen RL, Knickelbine T, Anderson L, Gianos E, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, McCann D, Baum S, Hemphill LC, Ahmed CD, Martin SS, Watson KE, Kullo IJ, Larry JA, Murray M, Fishberg R, Guyton J, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Ballantyne CM, Underberg JA, Thompson P, Ahmad ZS, Whellan D, Linton MF, Moriarty PM, Shapiro MD, Knowles JW. *Abstract 19888: improved longitudinal low*

- density lipoprotein cholesterol goal achievement among familial hypercholesterolemia patients in the CASCADE FH patient registry.* Circulation. 2017;136:A19888.
16. European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).* Eur Heart J. 2011;32:1769–1818.
 17. Ito MK, Watts GF. *Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia.* Drugs. 2015;75:1715–1724.
 18. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova R, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA. *Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk.* J Med Genet. 2006;43:943–949.
 19. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S. *Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:850–861.
 20. Bell DA, Watts GF. *Progress in the care of familial hypercholesterolemia: 2016.* Med J Aust. 2016;205:232–236.
 21. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. *Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation.* Eur J Prev Cardiol. 2015;22:849–854.
 22. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. *Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia.* Circ Res. 2014;114:307–310.
 23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. *2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary.* J Am Coll Cardiol. 2019;73:3168–3209.
 24. Eiland LS, Luttrell PK. *Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population.* J Pediatr Pharmacol Ther. 2010;15:160–172.
 25. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Aversa M, Boileau C, Boren 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, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment.* Eur Heart J. 2015;36:2425–2437.
 26. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. *Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia.* J Am Coll Cardiol. 2008;52:1421–1429.
 27. Davidson M. *The efficacy of colesevelam HCl in the treatment of heterozygous familial*

- hypercholesterolemia in pediatric and adult patients*. Clin Ther. 2013;35:1247–1252.
28. Ito MK, Watts GF. *Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia*. Drugs. 2015;75:1715–1724.
29. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. *Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long-term cohort study*. BMJ. 2008;337:a2423.
30. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, Retterstol K. *Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia*. Atherosclerosis. 2006;189:451–457.
31. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L. *Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion*. J Clin Lipidol. 2012;6:88–91.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. *2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J. 2020;41:111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
33. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolemia. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. *2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance*. Eur Heart J. 2023;44:2277–2291.
34. Merckens LS, Myrie SB, Steiner RD, et al. *Sitosterolemia*. GeneReviews. University of Washington, Seattle. 2013 Apr 4 [Updated 2018 May 17]. Accessed May 12, 2022.
35. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, Baum SJ, Bourbon M, Carrié A, Cuchel M, et al. *Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel*. J Am Coll Cardiol. 2018;72:662–680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
36. Iwańczak B, Matusiewicz K, Iwańczak F. *Clinical picture of classical, atypical and silent celiac disease in children and adolescents*. Adv Clin Exp Med. 2013;22:667–673.
37. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. *Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021*. Lekarz POZ Supplement. 2021;4:1–111.
38. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. *Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis, and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. J Clin Lipidol. 2011;5(3 suppl):S1–S8.
39. Capra ME, Monopoli D, Decarolis NM, et al. *Dietary models and cardiovascular risk prevention in pediatric patients*. Nutrients. 2023;15:3664.
40. Andruszkiewicz K, Śliwińska A, Małgorzewicz S. *Model żywienia osób z pierwotną hipercholesterolemią rodzinną*. Forum Med Rodz. 2014;8:127–134.
41. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, et al. *Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions*. Hypertension. 2013;62:550–556.
42. Daniels SR, Gidding SS, De Ferranti SD. *Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. J Clin Lipidol. 2011;5(3 Suppl):S30–S37.
43. Lewek J, Konopka A, Starostecka E, Penson PE, Maciejewski M, Banach M. *Clinical features of familial hypercholesterolemia in children and adults in EAS-FHSC Regional Center for Rare Diseases in Poland*. J Clin Med. 2021;10:4302.
44. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. *Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia – HEART UK statement of care*. Atherosclerosis. 2019;290:1–8.

45. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 *ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
46. Myśliwiec M, Bandura M, Wołoszyn-Durkiewicz A, et al. 2024 *Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents*. *Eur Heart J*. 2023;44:2277–2291.
47. Merkens LS, Myrie SB, Steiner RD, et al. *Sitosterolemia*. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2020. Updated May 17, 2018. Accessed May 12, 2022.
48. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, Baum SJ, Bourbon M, Carrié A, Cuchel M, et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. *Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel*. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:662–680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>

Бекбосынова Махаббат Сансызбаевна

Иванова-Разумова Татьяна Владимировна

Генетика, клиника и диагностика семейной гиперхолестеринемии

Монография издана в авторской редакции

Сетевое издание

Ответственный за выпуск – Алимова Н.К.

Научное издание

Системные требования:

операционная система Windows XP или новее, macOS 10.12 или новее, Linux.

Программное обеспечение для чтения файлов PDF.

Объем данных 2 Мб

Принято к публикации «04» июня 2025 года

Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/29MNNPM25.pdf> свободный. – Загл. с экрана. –
Яз. рус., англ.

ООО «Издательство «Мир науки»

«Publishing company «World of science», LLC

Адрес:

Юридический адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

Почтовый адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

<https://izd-mn.com/>

**ДАННОЕ ИЗДАНИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ НА
ЭЛЕКТРОННЫХ НОСИТЕЛЯХ**