

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ: ОБСЛЕДОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ*

Клиническое руководство группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии Национальной липидной ассоциации США

Anne C. Goldberg, доктор медицинских наук (MD), член Национальной липидной ассоциации (FNLА), председатель, Paul N. Hopkins, MD, магистр общественного здравоохранения (MSPH), Peter P. Toth, MD, доктор философии (PhD), FNLА, Christie M. Ballantine, MD, FNLА, Daniel J. Rader, д.м.н., FNLА, Jannifer G. Robinson, MD, магистр общественного здравоохранения (MPH), FNLА, Stephen R. Daniels, MD, PhD, Samuel S. Gidding, MD, Sara D. de Ferranti, MD, (MPH), Matthew K. Ito, доктор фармакологии (Pharm D), FNLА, Mary P. McGowan, MD, FNLА, Patrick M. Moriarty, MD, William C. Cromwell, MD, FNLА, Joyce L. Ross, магистр сестринского дела (MSN), сертифицированная практикующая медицинская сестра (CRNP), FNLА, Paul E. Ziajka, MD, PhD, FNLА

Вашингтонский университет, факультет медицины, Св. Луис, Миссури, США (Dr. Goldberg); Клиника сокращения риска сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Юты, медицинский факультет, Солт Лейк Сити, Юта, США (Dr. Hopkins); Клиника Sterling Rock Falls (компания с ограниченной ответственностью), Медицинский центр сравнительной геномной гибридизации, Университет Иллинойса, факультет медицины, Стерлинг, Иллинойс, США (Dr. Toth); Отделение атеросклероза и сосудистой медицины, Центр профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Бэйлорский колледж медицины, Хьюстон, Техас, США (Dr. Ballantine); Университет Пенсильвании, Филадельфия, США (Dr. Rader); Университет Айовы, Клиника исследования липидов, Центр превентивного воздействия, Университет Айовы, Айова, США (Dr. Robinson); Отделение педиатрии, Университет Колорадо, факультет медицины, Детский госпиталь, Аврора, Колорадо, США (Dr. Daniels); Неморский кардиологический центр, Детский госпиталь А.И. Дюпона, Делавер, США (Dr. Gidding); Превентивная кардиология, Детский госпиталь Бостона, Гарвардский медицинский факультет, Бостон, Массачусетс, США (Dr. de Ferranti); Орегонский государственный университет/Орегонский университет науки и здоровья, Портланд, Орегон, США (Dr. Ito); Лечебный центр холестеринемии, Госпиталь Конкорда, Конкорд, Нью-Хэмпшир, США (Dr. McGowan); Медицинский центр Университета Канзаса, Канзас-Сити, Канзас, США (Dr. Moriarty); Институт липопротеидных и обменных нарушений, медицинский факультет университета Wake Forest, Роли, Северная Каролина, США (Dr. Cromwell); Система здравоохранения Университета Пенсильвании, Филадельфия, США (Dr. Ross); Институт липидов во Флориде, Винтер-Парк, Флорида, США (Dr. Ziajka)

Семейные гиперхолестеринемии (СГ) – это группа генетических нарушений, которые приводят к серьезному повышению уровня холестерина в крови и возрастанию риска раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). СГ – в числе наиболее часто возникающих врожденных метаболических нарушений. СГ возможно излечить. Для достижения необходимого снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 50% или более необходимо агрессивное лечение, направленное на снижение липидов. Для пациентов, имеющих другие факторы риска ИБС необходимо снижение холестерина ЛНП до более низкого уровня. Несмотря на распространение этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГ остается недостаточно диагностированной и изученной, особенно у детей. Недостатки в диагностике и лечении СГ подчеркивают необходимость улучшения информированности и понимания этого заболевания со стороны общественности и медицинских работников. Этот документ содержит рекомендации по обследованию, диагностике и лечению СГ у детей и взрослых, разработанные экспертами по семейной холестеринемии Национальной липидной ассоциации. Этот отчет намного шире, чем ранее опубликованные руководства, поскольку отражает конкретное клиническое руководство для врачей первичной медицинской помощи и специалистов по липидам, направленное на улучшение ведения больных с СГ и снижение у них риска ИБС.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, рецептор, ЛНП, аферез, каскадный скрининг, гетерозиготный, гетерозигота, гомозиготный, гомозигота.

Key words: Familial hypercholesterolemia, LDL receptor, apheresis, cascade screening, heterozygous, heterozygote, homozygous, homozygote.

История и обоснование

Семейные гиперхолестеринемии (СГ) – это группа генетических нарушений, приводящих к резкому повышению уровня холестерина в крови. Хотя термин СГ в прошлом использовался применительно к нарушениям рецепторов липопротеинов низкой плотности – ЛНП (ЛНПР), в этой статье будет рассматриваться более широкое понятие, отражающее открытие в области нарушений генов аполипротеина В (Апо В), пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (ПКСК9), а также другие нарушения, приводящие к тяжелой гиперхолестеринемии, а также увеличивающие риск раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). Общая концентрация холестерина у пациентов с гетерозиготной СГ (генетические нарушения,

*Статья опубликована в Journal of Clinical Lipidology, Vol 5, № 35, June 2011, P. S1-S8.

наследуемые от одного из родителей), как правило, составляет от 350 до 550 мг/дл, а при гомозиготной форме (генетические нарушения, наследуемые от обоих родителей) – от 650 до 1000 мг/дл. СГ – одно из наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений. Гетерозиготная форма встречается примерно у 1 из 300–500 человек, однако в некоторых популяциях в США это соотношение намного выше. Гомозиготная форма встречается достаточно редко – примерно у 1 из 1 млн человек. Поскольку СГ является результатом генетического нарушения или нарушений, гиперхолестеринемия развивается с детского возраста и приводит к раннему развитию ИБС. Особого внимания заслуживают носители гомозиготной СГ, у которых тяжелая гиперхолестеринемия обычно приводит к выраженному атеросклерозу и даже сердечно-сосудистым заболеваниям в детстве и юности.

СГ – излечимая болезнь. Для достижения необходимого снижения уровня холестерина ЛНП (ХЛНП) на 50% или более необходимо агрессивное лечение, направленное на снижение липидов. Для пациентов, имеющих другие факторы риска ИБС, необходимо снижение ХЛНП до более низкого уровня. Кроме диеты и изменения стиля жизни, доступны безопасные и эффективные виды медицинского лечения, включая статины и другие липидоснижающие препараты, а также ЛНП-аферез (метод удаления из крови ЛНП и других частиц Апо В). Несмотря на распространенность этой болезни и доступность эффективных методов лечения, СГ остается недостаточно диагностированной и изученной, особенно у детей. По некоторым оценкам, СГ диагностирована примерно у 20% пациентов, и лишь небольшая часть из них получает надлежащее лечение.

Недостатки в диагностике и лечении СГ подчеркивают необходимость улучшения информированности и понимания этого заболевания со стороны общественности и медицинских работников. Главное в обучении – понимание важности всеобщего обследования в детском возрасте и каскадного скрининга на содержание липидов у родственников больных СГ. В клиническом руководстве содержатся рекомендации

по проведению обследования, диагностики и лечения СГ у детей и взрослых (включая женщин репродуктивного возраста и в период беременности). Рекомендации разработаны группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии Национальной липидной ассоциации. Данный документ освещает проблему шире, чем ранее опубликованные, поскольку содержит конкретное клиническое руководство для врачей первичной медицинской помощи и специалистов по липидам с целью улучшения ведения больных с СГ и уменьшения у них риска ИБС. Руководство содержит обоснование и доказательства рекомендаций, однако документ не следует рассматривать как результат полного обзора опубликованной литературы [1–5].

1. Определение, распространенность, генетика, диагностика и обследование

1.1. Определение семейной гиперхолестеринемии

1.1.1. СГ – это группа наследственных генетических нарушений, приводящих к резкому повышению концентрации холестерина в крови.

1.1.2. В данном документе термин СГ применяется к аутосомным доминантным формам тяжелой гиперхолестеринемии, если не указано иное. Однако причины наследственного высокого холестерина не ограничиваются аутосомной доминантной СГ.

1.2. Распространенность СГ и связанные с этим риски

1.2.1. СГ страдает 1 из 300–500 человек, СГ является одним из наиболее распространенных серьезных генетических нарушений.

1.2.2. В США в настоящее время проживают примерно 620 тыс. больных СГ.

1.2.3. У больных СГ, не прошедших лечение, риск раннего развития ИБС примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции.

1.2.4. Примерно 1 человек на 1 млн является гомозиготой (или составной гетерозиготой) по мутации ЛНПР и страдает тяжелой гиперхолестеринемией, которая без лечения быстро приводит к атеросклерозу.

1.2.5. В некоторых популяциях (канадцы французского происхождения и

жители Африки голландского происхождения) распространенность СГ может быть достигать 1 на 100.

1.3. Генетика СГ

1.3.1. В настоящее время известные причины СГ включают мутацию генов ЛНПР, Апо В или ПКСК9.

1.3.2. На момент публикации этой работы зарегистрировано более 1600 известных мутаций гена ЛНПР, которые являются причиной СГ в 85–90% случаев.

1.3.3. Мутация Arg3500Gln в Апо В – наиболее распространенная причина гиперхолестеринемии, вызванной мутацией Апо В, которой обусловлено от 5 до 10% случаев СГ у народов Северной Европы (у других народов встречается редко).

1.3.4. В большинстве исследований показано, что мутации, в результате которых ПКСК9 приобретает новые патологические функции, являются причиной СГ менее чем в 5% случаев.

1.4. Скрининг на СГ

1.4.1. Рекомендуется проводить всеобщий скрининг по выявлению повышенного содержания холестерина. Подозрение на СГ должно возникнуть, когда при отсутствии лечения содержание ХЛНП или не-ХЛВП (холестерин высокой плотности) достигает следующего уровня или превышает его:

– Взрослые ≥ 20 лет): ХЛНП ≥ 190 мг/дл или не-ХЛВП ≥ 220 мг/дл.

– Дети, подростки и молодые люди (<20 лет): ХЛНП ≥ 160 мг/дл или не-ХЛВП ≥ 190 мг/дл.

1.4.2. У пациентов с такими уровнями холестерина необходимо собрать семейный анамнез по поводу повышенного уровня холестерина и наличия сердечных заболеваний у ближайших родственников (первой степени родства). Вероятность развития СГ намного выше у людей с генетической предрасположенностью к гиперхолестеринемии или преждевременной ИБС в семейном анамнезе (начало заболевания до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин).

1.4.3. Проверку холестерина необходимо проводить начиная с 2 лет у детей с семейной предрасположенностью к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или повышенному холестерину. Все пациенты должны пройти скрининг к 20 годам.

1.4.4. Несмотря на то что перечисленные далее результаты физикального обследования присутствуют не у всех больных СГ, следующие физические признаки должны вызывать у практических врачей подозрение на СГ с назначением необходимых анализов для определения уровня липидов:

– Ксантомы сухожилия в любом возрасте (чаще бывают в ахилловом сухожилии и сухожилиях мышцы разгибателя пальцев, но также могут возникать в сухожилиях колена и трицепса).

– Роговичная дуга у пациентов моложе 45 лет.

– Бугорчатая ксантома или ксантелазма у пациента моложе 20–25 лет.

1.4.5. При уровнях ЛНП холестерина, указанных ниже, вероятность СГ при обследовании в общей популяции составляет примерно 80%. Эти уровни ЛНП холестерина являются для клинициста основанием для подозрения на СГ и сбора дополнительного семейного анамнеза:

– ХЛНП ≥ 250 мг/дл пациентов от 30 лет и старше;

– ХЛНП ≥ 220 мг/дл у пациентов от 20 до 29 лет;

– ХЛНП ≥ 190 мг/дл у пациентов моложе 20 лет.

1.5 Диагностика

1.5.1. Даже примерный возраст возникновения ИБС очень важен при определении семейной предрасположенности.

1.5.2. Физические проявления СГ малочувствительны, но могут быть достаточно специфическими. Для обнаружения ксантомы сухожилия необходимо провести тщательную пальпацию (не ограничиваясь только визуальным осмотром) ахиллова сухожилия и сухожилий мышц разгибателя пальцев.

Роговичная дуга (частичная или полная) указывает на СГ только у пациента моложе 45 лет. Ни ксантелазма, ни бугорчатая ксантома не характерны для СГ, однако выявление их у молодых пациентов может указывать на нее. Важно учитывать, что отсутствие всех этих физических проявлений не исключает наличия СГ.

1.5.3. Формальный клинический диагноз СГ возможно поставить, применив один из действующих критериев (проведенное в США исследование [MEDPED] «Проведи раннюю диагностику – предотврати раннюю смерть», Голландская сеть

липидных клиник, Реестр Саймон-Брум). Необходимо заметить, что концентрация ХЛНП меняется в зависимости от возраста.

1.5.4. Клинический диагноз СГ наиболее вероятен при выявлении двоих и более родственников с повышенным ХЛНП в рамках указанного выше диапазона, когда известны случаи заболевания детей в семье или когда у пациента либо близкого родственника обнаружены ксантомы сухожилия.

1.5.5. Когда в семье выявляется СГ, для выявления СГ у других членов семьи могут использоваться более низкие контрольные значения ХЛНП.

1.5.6. Иногда у пациентов с СГ отмечается повышение содержания триглицеридов, повышенный уровень триглицеридов не исключает диагноза СГ.

1.6 Генетическое обследование

1.6.1. Генетическое обследование на наличие СГ обычно не требуется для постановки диагноза или клинической оценки, но может быть полезно, если диагноз неоднозначен.

1.6.2. Выявление мутации, вызывающей СГ, может стать дополнительной мотивацией для прохождения пациентами необходимого лечения.

1.6.3. Важно, что отрицательный генетический тест не исключает наличия СГ, поскольку примерно у 20% выявленных пациентов не обнаруживается мутаций даже при исчерпывающем применении современных методов.

1.7 Каскадное обследование

1.7.1. Каскадное обследование включает определение уровня липидов у всех ближайших родственников пациентов с диагностированной СГ.

1.7.2. В ходе каскадного скрининга вновь выявленные случаи СГ побуждают к обследованию остальных родственников.

1.7.3. Каскадное обследование наиболее экономически выгодно для определения ранее недиагностированной СГ, а также с точки зрения затрат на спасенный год жизни. Общее обследование среди молодежи (до 16 лет) также очень эффективно с этой же точки зрения, принимая во внимание то, что во всех указанных случаях начинает применяться эффективная гиполипидемическая терапия.

2. Рекомендации по лечению взрослых и показания к лечению

2.1. Обоснование для лечения

2.1.1. У лиц с СГ в течение всей жизни очень высок риск ИБС, а также высокий риск раннего развития ИБС.

2.1.2. Крайне желательно раннее начало лечения. Длительная лекарственная терапия позволяет постепенно снизить или избежать риска развития ИБС на фоне генетических нарушений и может сократить вероятность возникновения ИБС у пациентов с СГ до уровня общей популяции.

2.1.3. СГ требует пожизненного лечения и регулярного последующего наблюдения.

2.2. Лечение

2.2.1. После изменения стиля жизни детям и взрослым с ХЛНП ≥ 190 мг/дл (или не-ХЛВП ≥ 220 мг/дл) потребуются лекарственная терапия.

2.2.2. У взрослых пациентов с СГ (≥ 20 лет) лекарственная терапия должна снизить ХЛНП на $\geq 50\%$.

2.2.3. У всех взрослых с СГ лечение должно начинаться с назначения статинов.

2.3. Интенсивное лекарственное лечение

2.3.1. Пациентам с высоким риском может потребоваться интенсификация лекарственного лечения для более резкого снижения (ХЛНП < 100 мг/дл и не-ХЛВП < 130 мг/дл).

2.3.2. Любой из перечисленных ниже признаков определяет пациента высокого риска с ИБС: клинически выраженная ИБС или другое атеросклеротическое ССЗ, диабет, семейная предрасположенность к ранней ИБС (у мужчин < 45 лет, у женщин < 55 лет), курение в настоящее время, два или более фактора риска ИБС или высокий липопротеин (а) ≥ 50 мг/дл, по данным нечувствительного к изоформам анализа.

2.3.3. У пациентов с СГ при отсутствии вышеуказанных признаков интенсификация лекарственного лечения может быть назначена, если ХЛНП сохраняется на уровне ≥ 160 мг/дл (или не-ХЛВП ≥ 190 мг/дл) либо при невозможности достичь начального снижения ХЛНП на 50%.

2.3.4. Для пациентов с непереносимостью статинов для интенсификации терапии целесообразно назначение эзете-

миба, ниацина и препаратов, выводящих желчные кислоты.

2.3.5. Необходимо сопоставить ожидаемую пользу комбинированной лекарственной терапии с повышением стоимости лечения, возможными побочными эффектами и ухудшением соблюдения пациентом режима лечения.

2.4. Факторы риска необходимо снизить

2.4.1. Факторы риска для больных СГ и общей популяции одинаковы и требуют интенсивного устранения для снижения риска возникновения ИБС, при этом особое внимание следует уделить отказу от курения.

2.4.2. Необходимо подчеркнуть важность регулярной физической нагрузки, здорового питания и контроля веса.

2.4.3. Артериальное давление следует снизить до <140/90 мм рт. ст. (или <130/80 мм рт. ст. у больных диабетом). Аспирин в малых дозах (75–81 мг в день) назначается пациентам с высоким риском развития ИБС или инсульта.

2.5. Не стоит применять алгоритмы стратификации рисков

2.5.1. Люди с СГ находятся в группе риска ИБС. 10-летний риск возникновения ИБС у пациентов с СГ нельзя однозначно спрогнозировать ни одним алгоритмом оценки. Поэтому прогнозирование 10-летнего риска нежелательно.

2.5.2. Всем пациентам с СГ требуется пожизненное лечение, и лишь немногие обойдутся без лекарственной терапии для снижения уровня липидов.

2.6. Направление к специалисту-липидологу

2.6.1. Направлять больного с СГ к специалисту-липидологу следует, если концентрация ХЛНП не снижается на $\geq 50\%$ или если пациенты находятся в зоне высокого риска.

2.6.2. У всех пациентов с СГ должно быть проведено каскадное обследование всех близких родственников

3. Ведение

педиатрических пациентов

3.1. Обследование

3.1.1. Для выявления детей с СГ в возрасте от 9 до 11 лет рекомендуется обследовать всех детей на липидный спектр натощак и на содержание не-ХЛВП после приема пищи. В этом возрасте возмож-

но выявить потенциальную возможность развития прогрессирующего атеросклероза, а также различить пациентов с наличием или отсутствием наследственной дислипидемии, благодаря отсутствию факторов, обусловленных изменением содержания липидов в процессе полового созревания.

3.1.2. Если уровень не-ХЛВП после еды составляет ≥ 145 мг/дл, необходимо провести анализ липидного спектра натощак.

3.1.3. При выявлении случаев гиперхолестеринемии или раннего начала ИБС в семейном анамнезе, а также других важных факторов риска ИБС обследование должно проводиться раньше (≥ 2 лет).

3.1.4. Выявление СГ у лиц с другими важными факторами риска ИБС имеет решающее значение для стратификации риска.

3.1.5. Необходимо провести оценку возможных дополнительных причин дислипидемии (анамнез, физикальное обследование, определенные лабораторные тесты). Дополнительные причины включают гипотиреоз, невротический синдром и заболевания печени.

3.2. Диагностика

3.2.1. Уровень липидов натощак, при котором у детей, подростков и молодых людей (≤ 20 лет) можно подозревать наличие СГ – ХЛНП холестерин ≥ 160 мг/дл, не-ХЛВП ≥ 190 мг/дл. Эти значения подтверждаются исследованиями с участием членов семьи больных СГ.

3.2.2. Второй анализ липидного уровня должен проводиться для оценки реакции больного на диету и точной классификации больных с уровнем липидов, близким к классификационным пороговым значениям.

3.3. Специалисты-липидологи

3.3.1. За первичное обследование и диагностику должны отвечать врачи первичной медицинской помощи.

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

3.3.3. Больные с гомозиготной СГ всегда должны наблюдаться у специалиста-липидолога.

3.4. Оценка сердечно-сосудистого риска

3.4.1. Очень важное значение имеет всесторонняя оценка риска и лечение ИБС (включая измерение уровня липопротеина). Наличие нескольких 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 жира, соответствующая калорийность потребляемой пищи и регулярная физическая активность, способствующая профилактике сахарного диабета), является важным компонентом лечения пациентов с СГ.

3.5. Лечение детей

3.5.1. Статины являются предпочтительными при первичном фармакологическом лечении детей после назначения диеты и физических упражнений.

3.5.2. Необходимо стремиться к началу лечения в возрасте 8 лет или старше. В особых случаях, например, при гомозиготной СГ, лечение может быть назначено в более раннем возрасте.

3.5.3. Клинические исследования среднесрочной продолжительности подтвердили безопасность и эффективность лечения детей статинами.

3.5.4. Цель терапии, понижающей уровень липидов, – сокращение уровня ХЛНП на $\geq 50\%$ или до уровня <130 мг/дл. При лечении детей с СГ необходимо найти баланс между возрастанием дозировки с возможными побочными эффектами и достижением целевых значений. Более резкое снижение ХЛНП должно производиться в случаях с дополнительными факторами риска развития ИБС.

3.6. Гомозиготная СГ

3.6.1. Назначение ранней терапии и регулярный контроль за пациентами с гомозиготной СГ имеют жизненно важное значение.

3.6.2. У некоторых гомозиготных пациентов с СГ высокие дозы статинов являются высокоэффективными, но большинству пациентов понадобится ЛНП-аферез. В некоторых центрах также проводится трансплантация печени.

3.6.3. Генная терапия является потенциально новым видом лечения и может быть особенно полезна для гомозиготных пациентов.

4. Лечение взрослых

4.1. Изменение образа жизни

4.1.1. Пациентам с СГ необходимо получить консультацию по изменению образа жизни:

- Терапевтические изменения стиля жизни и дополнения к диете:
 - Ограниченное употребление насыщенных жиров и холестерина: общее содержание жиров должно быть не более 25–35% от полученных калорий, насыщенные жирные кислоты – <7% от потребляемой энергии, холестерин из пищи – <200 мг/день.
 - Употребление растительных стеноловых или стероловых эфиров 2 г/день.
 - Употребление растворимой клетчатки 10–20 г/д.
- Физическая активность и потребляемая калорийность должны обеспечить достижение и поддержание здоровой массы тела.
- Ограничение потребления алкоголя.
- Настоятельная рекомендация избегать употребления табака.

4.1.2. Врачам рекомендуется направлять своих пациентов к зарегистрированным диетологам или другим квалифицированным специалистам по питанию для проведения пищевой терапии.

4.2. Медикаментозное лечение СГ

4.2.1. Для взрослых пациентов с СГ стартовое лечение заключается в приеме умеренных или высоких доз высокоактивных статинов для снижения уровня ХЛНП на $\geq 50\%$. Низкоактивные статины обычно неэффективны у пациентов с СГ.

4.2.2. Если стартовое назначение статинов плохо воспринимаются пациентом, необходимо сменить на альтернативные статины или назначить их прием через день.

4.2.3. Если стартовая терапия статинами противопоказана или плохо переносима, могут назначаться эзетимиб, препараты для выведения желчных кислот (колесевелам) или ниацин.

4.2.4. Пациентам с непереносимостью статинов понадобится комбинированная медикаментозная терапия.

4.3. Дополнительные возможности лечения

4.3.1. Если максимально возможная и переносимая доза статинов не обеспечивает целевого уровня ХЛНП, необходимо сочетать их с эзетимибом, ниацином или препаратами для выведения желчных кислот (предпочтительно колесевеламом).

4.3.2. Решение о выборе дополнительной комбинации лекарств должно основываться на оценке сопутствующих факторов риска миопатии, сопутствующей терапии и наличии других заболеваний и нарушений уровня липидов.

4.4. Кандидаты на проведение ЛНП-афереза

4.4.1. ЛНП-аферез – терапия, одобренная Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов, косметических средств и медикаментами, проводится больным, у которых не достигнуты целевые уровни ХЛНП при помощи гиполлипидемической терапии или пациентам с сопутствующими заболеваниями.

4.4.2. Пациентам, у которых после 6 месяцев лечения максимально допустимой дозой лекарств нет адекватной реакции, ЛНП-аферез назначается в соответствии со следующими указаниями:

- Функционально гомозиготные пациенты с СГ и уровнем ХЛНП ≥ 300 мг/дл (или не-ХЛВП ≥ 330 мг/дл).
- Функционально гетерозиготные пациенты с СГ и уровнем ХЛНП ≥ 300 мг/дл (или не-ХЛВП ≥ 330 мг/дл) и с 0–1 факторами риска.
- Функционально гетерозиготные пациенты с СГ и уровнем ХЛНП ≥ 200 мг/дл (или не-ХЛВП ≥ 230 мг/дл) и высокими рисками, например, ≥ 2 фактора риска или высоким уровнем липопротеина (а) ≥ 50 мг/дл, определенным нечувствительным к изоформам анализом.
- Функционально гетерозиготные пациенты с СГ и уровнем ХЛНП ≥ 160 мг/дл (или не-ХЛВП ≥ 190 мг/дл), принадлежащие к группе очень высокого риска (установленная ИБС, другие ССЗ или сахарный диабет).

4.5. Направление на ЛНП-аферез

4.5.1. Медицинские работники должны направлять кандидатов на проведение ЛНП-афереза в сертифицированные клиники. Также возможно самостоятельное обращение пациента в клинику. Список клиник, сертифицированных для прове-

дения ЛНП-афереза, в настоящее время находится в процессе разработки и будет размещен на сайте Национальной липидной ассоциации (www.lipid.org).

4.6. Женщины репродуктивного возраста

4.6.1. Женщины с СГ должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене приема статинов, эзетимиба, ниацина не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты во время беременности и лактации.

4.6.2. Рекомендуется консультация лечащего врача по дальнейшему приему других гиполлипидемических препаратов.

4.6.3. В случае незапланированной беременности женщина с СГ должна незамедленно прекратить прием статинов, эзетимиба и ниацина и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

4.7. Методы лечения во время беременности

4.7.1. Статины, эзетимиб и ниацин противопоказаны во время беременности. Прием других препаратов, снижающих уровень липидов (например колесевелама), может производиться под наблюдением врача.

4.7.2. ЛНП-аферез может быть назначен во время беременности при выраженном атеросклерозе или беременной пациентке с гомозиготной СГ.

4.8. Сложные в лечении пациенты

4.8.1. Если применение других методов лечения неэффективно или если пациент с СГ не переносит фармакотерапию или ЛНП-аферез, могут применяться иные способы лечения, включая шунтирование подвздошной кишки и трансплантацию печени (то и другое применяется крайне редко), а также новые лекарства, которые находятся в стадии разработки в настоящее время.

5. Вопросы будущего, государственная политика и осведомленность общества

5.1. Скрининг

5.1.1. Обязанностью всех врачей первичной медицинской помощи и соответствующих специалистов является обследование всех детей и взрослых на гиперхолестеринемию, а также назначе-

ние лечения пациентам с семейной или тяжелой гиперхолестеринемией.

5.2. Специалисты-липидологи

5.2.1. Больных СГ с непереносимостью или невосприимчивостью к стартовой терапии статинами следует направлять к специалистам-липидологам.

5.2.2. Детям рекомендуется консультация или направление к специалисту-липидологу.

5.2.3. Пациенты, которые являются кандидатами на более интенсивную терапию или с ранним началом ИБС в семейном анамнезе (у мужчин <45 лет, а у женщин <55 лет), также должны обращаться к специалистам-липидологам.

5.3. Страховая медицина

5.3.1. Пациенты с СГ находятся в группе высокого риска возникновения атеросклеротических ССЗ, для чего требуется соответствующая терапия.

5.3.2. Страховая медицина должна покрывать расходы на первичное обследование, назначение терапии подходящими лекарственными препаратами и контроль эффективности терапии.

5.3.3. Страховая медицина должна покрывать расходы на необходимые препараты, включая высокоактивные статины и комбинированную гиполипидемическую терапию. Также страховая медицина должна распространяться на другие лекарственные препараты и комбинированную терапию при непереносимости статинов.

5.3.4. Страховая медицина должна покрывать расходы на ЛНП-аферез и генетическое тестирование, если это необходимо.

5.4. Осведомленность общества и поставщиков медицинских услуг

5.4.1. Для пропаганды ранней диагностики СГ, профилактики и лечения ИБС необходимо использовать различные методы.

5.4.2. Необходимо повышать информированность поставщиков медицинских услуг посредством обучения их на всех уровнях и по различным специальностям, через партнерство с профессиональными организациями, местными, национальными и международными организациями здравоохранения.

5.5. Ответственность за обучение

5.5.1. Системы здравоохранения, больницы, организации, представляющие

льготы в получении фармакологических препаратов, а также страховые компании должны способствовать обучению пациентов и поставщиков медицинских услуг.

5.5.2. Правительственные организации и другие политические деятели на местном, государственном, национальном и международном уровнях должны прилагать усилия к выявлению и лечению СГ.

5.6. Необходимость в научных исследованиях

5.6.1. Необходимы исследования в следующих областях, связанных с СГ:

- препараты для дополнительного снижения уровня ЛНП-холестерина;
- способы улучшения приверженности и постоянства терапии;
- рентабельность генетического обследования;
- формирование правильной модели поведения пациентов с СГ;
- анализ экономической эффективности различных подходов к обследованию и лечению;
- анализ экономической эффективности преимуществ интенсивного лечения;
- длительное наблюдение за пациентами с СГ, включая наблюдение за безопасностью длительной терапии гиполипидемическими средствами;
- различия в метаболизме лекарственных веществ в зависимости от пола, этнической принадлежности и возраста;
- отдаленные благоприятные эффекты от комбинированной терапии для сердечно-сосудистой системы;
- лечение СГ при беременности;
- механизм и устранение непереносимости статинов;
- безопасность и эффективность применения пищевых добавок и пищевых продуктов для сокращения уровня ЛНП-холестерина;
- методы, способствующие соблюдению рекомендаций и инструкций поставщиками медицинских услуг.

5.7. Финансирование

5.7.1. Финансирование образовательной и исследовательской деятельности в отношении СГ должно осуществляться различными источниками, включая государственные, профессиональные ассоциации, коммерческие и частные источники финансирования.

Заключение

СГ – сложное, но поддающееся лечению заболевание. Врачи первичной медицинской помощи должны понимать, что играют ключевую роль в ранней диагностике и лечении СГ, а также знать о доступности дополнительной поддержки и руководства со стороны специалистов-липидологов, которые прошли интенсивное обучение по лечению нарушений обмена липидов. Ключевыми составляющими контроля СГ являются: снижение концентрации ХЛНП; управление дополнительными факторами риска ИБС, такими как повышенное кровяное давление и курение; обеспечение соблюдения режима и приверженности к измененному стилю жизни и длительной фармакотерапии. Обследование ближайших родственников пациента с СГ, включая братьев/сестер, родителей и детей, способствует раннему выявлению и лечению. Длительная лекарственная терапия у пациентов с СГ значительно снижает или исключает избыточный риск развития ИБС, уменьшая этот риск в общей популяции.

Признательность

Работу «Семейная гиперхолестеринемия: обследование, диагностика и лечение взрослых и детей / Клиническое руководство группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии из Национальной липидной ассоциации» поддержали Американское общество превентивной кардиологии, Ассоциация черных кардиологов, Международная организация холестерина и Превентивная ассоциация сестер по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Авторы хотели бы поблагодарить Мэри Р. Диклин, PhD и Кевина К. Маки, PhD за редакторскую поддержку.

Данные о промышленной поддержке

В январе 2011 года Конференция по СГ Национальной липидной ассоциации была поддержана значительными грантами со стороны следующих компаний: Abbott Laboratories, Aegerion Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo, Genzyme, Kaneka Pharma America LLC, and Merck & Co. Национальная липидная ассоциация хотела бы поблагодарить каждую компанию за поддержку и

помощь. В соответствии с принципами Национальной липидной ассоциации по взаимодействию с компаниями НПА взяла на себя полный контроль над планированием, содержанием, качеством, научной целостностью, внедрением и оценкой рекомендательной конференции и этой рекомендательной работы по семейной гиперхолестеринемии. Вся сопутствующая деятельность была свободна от коммерческого влияния и пристрастия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hopkins PN, Toth HH, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* – 2011; 5 (3 suppl): S9-S17.
2. Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* – 2011; 5 (3 suppl): S18-S29.
3. 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.
4. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of Familial Hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* – 2011; 5 (3 suppl): S38-S45.
5. Goldberg AC, Robinson JG, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Future issues, public policy, and public awareness of Familial Hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* – 2011; 5 (3 suppl): S46-S51.

SUMMARY

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: SCREENING, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS

Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia

Washington University Medical School, St. Louis, MO, USA (Dr. Goldberg); Cardiovascular Disease Risk Reduction Clinic, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT, USA (Dr. Hopkins); Sterling Rock Falls Clinic, Ltd., CGH Medical Center, University of Illinois School of Medicine, Sterling, IL, USA (Dr. Toth); Section of Atherosclerosis and Vascular Medicine, Center for Cardiovascular Disease Prevention, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA (Dr. Ballantyne); University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA (Dr. Rader); University of Iowa, Lipid Research Clinic, Prevention Intervention Center, University of Iowa, Iowa City, IA, USA (Dr. Robinson); Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, The Children's Hospital, Aurora, CO, USA (Dr. Daniels); Nemours Cardiac Center, A.I. DuPont Hospital for Children, Wilmington, DE, USA (Dr. Gidding); Preventive Cardiology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA, USA (Dr. de Ferranti); Oregon State University/Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA (Dr. Ito); Cholesterol Treatment Center, Concord Hospital, Concord, NH, USA (Dr. McGowan); University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA (Dr. Moriarty); Lipoprotein and Metabolic

Disorders Institute, Wake Forest University School of Medicine, Raleigh, NC, USA (Dr. Cromwell); University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, PA, USA (Dr. Ross); and Florida Lipid Institute, Winter Park, FL, USA (Dr. Ziajka)

Abstract: The familial hypercholesterolemias (FH) are a group of genetic defects resulting in severe elevations of blood cholesterol levels and increased risk of premature coronary heart disease. FH is among the most commonly occurring congenital metabolic disorders. FH is a treatable disease. Aggressive lipid lowering is necessary to achieve the target LDL cholesterol reduction of at least 50% or more. Even greater target LDL cholesterol reduction may be necessary for FH patients who have other CHD risk factors. Despite the prevalence of this disease and the availability of effective treatment options, FH is both underdiagnosed and undertreated, particularly among children. Deficiencies in the diagnosis and treatment of FH indicate the need for greatly increased awareness and understanding of this disease, both on the part of the public and of healthcare practitioners. This document provides recommendations for the screening, diagnosis and treatment of FH in pediatric and adult patients developed by the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. This report goes beyond previously published guidelines by providing specific clinical guidance for the primary care clinician and lipid specialist with the goal of improving care of patients with FH and reducing their elevated risk for CHD.