

УДК 616.153.922-008.61-055.5/.7-07-08

**СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ЧАСТЬ II**

*Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова,
З.Т. Раджапова, Н.Ж. Жанышбекова, Султан уулу Э.*

Семейная гиперхолестеринемия – это генетическое заболевание, которое приводит к серьезному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови и возрастанию риска раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изложены современные принципы лечения семейной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; рецепторы липопротеидов низкой плотности; лечение.

**FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA:
MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT. PART II**

*T.M. Murataliev, V.K. Zventsova, Yu.N. Neklyudova,
Z.T. Radzhapova, N.Zh. Zhanyshbekova, Sultan uulu E.*

The familial hypercholesterolemia is a genetic disease that leads to a serious increase in the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood serum, and an increased risk of early development of cardiovascular diseases. This article outlines the modern principles of treatment familial hypercholesterolemia.

Keywords: familial hypercholesterolemia; low density lipoprotein receptors; treatment.

Первую часть статьи [1] мы посвятили вопросам диагностики семейной гиперхолестеринемии (СГ), во второй части представлены методы немедикаментозного и медикаментозного лечения.

Также отмечен очень высокий преждевременный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с СГ. Раннее начало лечения и долгосрочная гиполипидемическая терапия могут существенно снизить частоту ИБС у гетерозиготных пациентов до уровней, аналогичных в общей популяции [2]. В последние годы разработаны новые подходы к лечению больных с СГ, но изменение образа жизни остается базовым началом ее лечения, которая включает в себя диетические рекомендации, физическую активность, ограничение потребления алкоголя, отказаться от курения и избегать пассивного курения, поддерживать вес на оптимальном уровне.

Соблюдение диеты, как компонента лечения, пациенты должны придерживаться в течение всей жизни. Диетические рекомендации пациент должен получить у врача-диетолога, при его отсутствии – у семейного врача. Рекомендуется диета с низким

содержанием калорий с общим потреблением жира: доля насыщенных (животных) жиров не должна превышать 7 % от общей калорийности; полиненасыщенных жиров – 10 %, мононенасыщенных жиров – 10 %. На долю углеводов приходится 50–60 % от общей калорийности, а на долю белка – 13–15 % калорийности дневного рациона. Больным рекомендуется употреблять больше продуктов, содержащих грубую клетчатку, ежедневно включать в рацион питания свежие фрукты и овощи, молочные продукты с низким содержанием жира, употреблять только нежирное мясо, два-три раза в неделю мясо заменять морской рыбой. Животные жиры рекомендуется употреблять в ограниченном количестве, предпочитая жиры растительного происхождения (подсолнечное и оливковое масло).

В последнее время важное место в диете больных с СГ уделяют назначению растительных стеролов и станолов, которые, являясь растительными липидами, снижают концентрацию холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови за счет конкурентного ингибирования абсорбции ХС в тонком кишечнике. Было

Таблица 1 – Рекомендации по диете с целью снижения уровня ХС ЛПНП и улучшения липидного профиля

Продукты	Отдавать предпочтение	Умеренное потребление	Употреблять иногда, в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, шлифованный рис, печенье, кукурузные хлопья	Выпечка, кексы, круассаны
Овощи	Сырые и приготовленные овощи	Томаты	Овощи, приготовленные с маслом или сметаной
Бобовые	Латук, фасоль, бобы, горох, соя, нут	-	-
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сушеные фрукты, желе, джемы, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженное, фруктовые соки	-
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, домашняя птица без кожи	Постная говядина, баранина, свинина или телятина, морепродукты, ракообразные	Колбасы, саями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, субпродукты
Яйца и молочные продукты	Обезжиренное молоко, йогурты	Молоко, сыр и другие молочные продукты с низким содержанием жира, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Кулинарные жиры и соусы		Оливковое масло нетропические растительные масла, мягкие маргарины, салатные соусы, майонез, кетчуп	Транс-жиры и твердые маргарины (лучше избегать), пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, свиное сало
Орехи/семена		Все, несоленые (за исключением кокоса)	Кокос
Способы приготовления	Тушение (без масла), отваривание, приготовление на пару	Приготовление в технике “стир-фрай”, запекание	Жарка

показано, что назначение растительных стеролов/станолов (1,5–2,0 г в день) детям с СГ привело к снижению концентрации ХС ЛПНП на 10–15 % [3], однако существуют опасения относительно их накопления в атеромах [4].

Рекомендации по диете с целью снижения уровня ХС ЛПНП и улучшения липидного профиля представлены в таблице 1 [5]. Одно лишь соблюдение диеты не приведет к целевому снижению уровня ХС ЛПНП, следовательно, пациентам с СГ одновременно показана медикаментозная терапия.

Физическая активность. Влияние физической активности на уровень липидов в сыворотке крови изучено довольно широко. Физическая инертность оказывает негативное влияние на метаболизм липидов, включая увеличение уровней холестерина ЛПНП, но это может быть предотвращено благодаря регулярным упражнениям. Физические тренировки назначаются индивидуально для каждого пациента. Поскольку у пациентов с СГ часто

встречается поражение аортального клапана в виде стеноза [6], который может усугубить стенокардию и обмороки при физической нагрузке, перед началом занятий рекомендуется провести тщательную оценку состояния аорты и аортального клапана, после чего пациент получает рекомендации по физической активности. При отсутствии противопоказаний больным СГ проводится ЭКГ-нагрузочная проба и определяется тренировочный пульс.

Данные мета-анализа показали, что одним из положительных эффектов регулярных аэробных упражнений является повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в среднем от 1,9 до 2,5 мг/дл (от 0,05 до 0,06 ммоль/л) [9, 10], а снижение общего ХС, ХС ЛПНП и уровня триглицеридов (ТГ) в среднем на 3,9; 3,9 и 7,1 мг/дл (0,10; 0,10 и 0,08 ммоль/л), соответственно [7]. Минимальное количество упражнений, необходимых для увеличения уровня ХС ЛПВП, составляет 900 ккал энергии в неделю или около 120 минут типичных аэробных упражнений. У пациентов

Таблица 2 – Липидснижающая терапия

Препарат	Начальная доза	Диапазон доз
Статины		
Ловастатин	20 мг	10–80 мг
Провастатин	40 мг	10–80 мг
Симвастатин	20–40 мг	5–80 мг ^a
Флувастатин	40 мг	20–80 мг
Аторвастатин	10–20 мг	10–80 мг
Розувастатин	10 мг	5–40 мг
Питавастатин	2 мг	2–4 мг
Ингибитор обратного всасывания холестерина		
Эзетимиб	10 мг	10 мг
Ингибиторы PCSK9		
Алирокумаб	75 мг каждые 2 недели	75–150 мг каждые 2 недели
Эволокумаб	140 мг каждые 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц	-
Фибраты		
Фенофибрат	48–145 мг	48–145 мг
Гемифиброзил	1,200 мг	1,200 мг
Фенофибриновая кислота	45–135 мг	45–135 мг
Ниацин		
Немедленное высвобождение	250 мг	250–3000 мг
Замедленное высвобождение	500 мг	500–2000 мг
Секвестранты желчных кислот		
Холестерамин	8–16 г	4–24 г
Колестипол	2 г	2–16 г
Колесевелам	3,8 г	3,8–4,5 г
Комбинированная терапия		
Эзетимиб/симвастатин	10/20 мг	10/10–10/80 мг
Ниацин замедленного высвобождения/симвастатин	500/20 мг	500/20–1000/20 мг
Ингибитор микросомального триглицерид-переносящего белка (MTP)		
Ломитапид	5 мг, с последующим титрованием	5–60 мг
Антисмысловый аполипопротеин В-олигонуклеотид		
Мипомерсен (подкожные инъекции)	200 мг 1 раз в неделю	200 мг 1 раз в неделю
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты		
Этилэфир омега-3-кислоты (Омакор, Ловаза)	4 г каждый день	4 г каждый день
Икозапент этил омега-3-кислоты (Валцера)	4 г каждый день	4 г каждый день

Примечание. PCSK9 – ингибитор субтилизин кексин пробелковой конвертазы типа 9;

^a– Симвастатин 80 мг, не одобрен для терапии, если только человек не лечится более одного года без миопатии.

с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые осуществляют аэробные упражнения, уровень ХС ЛПВП увеличивается в среднем на 9 % (3,7 мг/дл (0,10 ммоль/л), а уровни ТГ снижаются на 11 % (19,3 мг/дл – 0,22 ммоль/л) [8].

С учетом раннего развития ССЗ у пациентов с гомозиготной СГ, снижение ХС ЛПВП имеет решающее значение. Здоровое питание, аэробные

физические нагрузки пациентам необходимы, однако даже строгое соблюдение диеты и умеренные физические нагрузки у этой категории больных мало влияют на тяжесть гиперхолестеринемии.

Курение является чрезвычайно важным и модифицируемым фактором риском у больных с СГ, которого следует избегать из-за повышенной вероятности развития преждевременной ИБС [9]. Риск

ССЗ увеличивается у курильщиков по сравнению с некурящими в 2,1 раза (95 % доверительный интервал 1,5; 2,9). Исследования показали, что риск развития ИБС, связанной с курением, снижается линейно (уменьшается до нуля, т. е. до уровня лиц, которые никогда не курили) не менее чем через 6–9 лет после его прекращения. В настоящее время борьба с курением проводится во многих странах и направлена на предотвращение начала курения некурящими, ликвидацию пассивного курения, снижение ядовитых свойств табачных изделий. В последнее время все большее внимание уделяется не разъяснению вредных последствий курения, а положительным аспектам отказа от курения. Лекарственная терапия курения условно может быть разделена на аверсионную и заместительную. Цель первой – выработать отвращение к табаку, для чего используются различные вяжущие средства, полоскание рта перед закуриванием сигарет и т. п. Заместительная терапия снижает симптомы никотиновой зависимости путем введения в организм веществ, сходных по действию на организм никотина, но лишенных его вредных свойств.

Алкоголь. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что употребление умеренных доз алкоголя снижает риск развития ССЗ, а именно положительным эффектом обладает красное вино [10]. Мета-анализ 34 исследований, включавших более одного миллиона пациентов, продемонстрировал 18 % снижение смертности в группе тех, кто употреблял менее 2 порций алкоголя в день [11]. Оптимальным уровнем потребления алкоголя, является ~ 20 г/день для мужчин и ~ 10 г/день (эквивалентно приблизительно одной порции – одному drink) для женщин [12]. В то же время для мужчин, употреблявших 3 и более порций алкоголя, и для женщин, употреблявших более 2 порций алкоголя в день, показатель смертности возрастал. В группе лиц, страдавших алкоголизмом (6 и более порций в день), возрастал не только риск сердечно-сосудистой, но и риск внезапной смерти.

Больные с СГ нуждаются в одновременном назначении **медикаментозной терапии**, которая позволяет снизить уровень ХС ЛПНП на 40–50 %, что недостижимо при соблюдении только диеты и изменения образа жизни. В таблице 2 представлены классы липидснижающей терапии.

Предпочтение в выборе гиполипидемических препаратов на основании имеющейся доказательной базы распределяется следующим образом:

- 1) статины;
- 2) эзетимиб;
- 3) секвестранты желчных кислот;
- 4) комбинированная терапия;

5) “новые” липидснижающие препараты (таблица 2) [13].

Статины должны быть исходным препаратом для всех взрослых с СГ и у детей с гетерозиготной СГ, начиная с 8 до 10 лет [14, 15]. Пациентов с гомозиготным СГ следует лечить сразу же после постановки диагноза [14, 16]. Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило использование ловастатина, аторвастатина, симвастатина и розувастатина детям старше 10 лет и правастатина лицам старше 8 лет [17]. Статины увеличивают экспрессию ЛПНП-рецепторов путем снижения HMG-CoA-редуктазы, скорости, ограничивающей скорость синтеза холестерина. Статины с умеренной или высокой эффективностью следует использовать в качестве терапии первой линии (аторвастатин, розувастатин, симвастатин, питавастатин), а статины с низкой эффективностью обычно неэффективны для пациентов с СГ [14, 15]. При лечении взрослых пациентов с гетерозиготной формой СГ рекомендовано 50%-ное снижение уровня ХС ЛПНП с достижением целевого уровня ХС ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л (без ССЗ атеросклеротической природы и не имеющих весомых факторов риска ИБС) и $\leq 1,8$ ммоль/л (при наличии ИБС и других факторов риска) [5]. Рекомендации в отношении целевых уровней липидов у детей и подростков различаются. Так, Национальной липидной ассоциацией (NLA, 2011 г.) рекомендуется целевой уровень ЛПНП < 130 мг/дл, или $> 50\%$ -ное снижение по сравнению с исходными значениями [18]. Более строгие цели предлагают пациентам с дополнительными факторами риска, такими как диабет, ожирение и семейный анамнез ССЗ. Бельгийские Национальные рекомендации [19] имеют конкретные цели снижения ХС ЛПНП в зависимости от возраста. Так, для детей в возрасте 10–14 лет целевой уровень ЛПНП < 160 мг/дл или более 30 % от исходного уровня. Более строгий уровень липидов < 130 мг/дл рекомендуется детям в возрасте 14–18 лет. У пациентов старше 18 лет считается целевым уровнем ЛПНП < 100 мг/дл.

Терапия статинами эффективна у гетерозиготных пациентов с СГ и может снизить уровень ХС ЛПНП у гомозиготных пациентов, которые имеют некоторую рецепторную активность в отношении ЛПНП. Долгосрочная безопасность статинов в педиатрической популяции пока неизвестна, но преимущества терапии перевешивают риск развития сердечно-сосудистых событий у нелеченых пациентов [20, 21]. Дети и взрослые, получающие лечение статинами, должны регулярно следить за тесным мониторингом уровня креатинкиназы, аспаргатаминотрансферазы

(АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Базовые уровни, затем повторное тестирование следует проводить через 1–3 месяца после начала лечения, а затем ежегодно.

Отслеживая побочные эффекты при лечении статинами, необходимо проверять уровень гликолизированного гемоглобина у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью и у пожилых в связи с повышенной частотой развития сахарного диабета.

Селективный ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиб. Молекулярной мишенью действия эзетимиба является белок-транспортер ХС и фитостеролов в энтероцитах – так называемый белок Ниманна – Пика типа С1 (Niemann – Pick C1-Like1, NPC1L1), который участвует во внутриклеточном транспорте ХС и препятствует всасыванию ХС, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается выведение его из крови. Поскольку механизм действия не основан на экспрессии рецепторов ЛПНП, эзетимиб особенно полезен для лечения пациентов с гомозиготной формой СГ. Клинические исследования показали свою эффективность в снижении уровня ЛПНП при использовании отдельно или в комбинации со статинами [22, 23]. Согласно исследованию IMPROVE-IT, подтверждены его эффекты на снижение сердечно-сосудистых рисков. Однако, согласно данным крупного французского регистра пациентов с СГ, было обнаружено, что большая часть пациентов не достигала целевого уровня ЛПНП (меньше 100 мг/мл) даже на комбинированной терапии статинами и эзетимибом. В настоящее время эзетимиб в Кыргызской Республике не зарегистрирован.

Новые возможности липидснижающей терапии. В последнее время для более эффективного снижения уровня ХС ЛПНП появились два подхода:

1. Уменьшение синтеза липопротеидов в печени за счет блокады экспрессии апо белка В или за счет ингибирования активности микросомального белка – переносчика триглицеридов (МТР).

2. Увеличение плотности (количество) рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов за счет внутри- или внепеченочной блокады пропротеин конвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) [24].

Антисмысловый олигонуклеотидаз: мипомерсен – ингибитор синтеза апоВ, снижает продукцию апопротеина В (апоВ), обеспечивающего структурную основу для атерогенных липидов, включая ЛПНП и липопротеин (а) (ЛП(а)) [25].

После подкожного введения мипомерсен концентрируется в печени, где он подвергается метаболизму под воздействием печеночных эндонуклеаз и экзонуклеаз. Он снижает уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови примерно у 25, 28 и 36 % пациентов с гомозиготной СГ, гетерозиготной СГ и тяжелой гиперхолестеринемией, соответственно, с ИБС или без нее. Мипомерсен снижает ЛПНП на 72,8 %, апоВ – на 28,3 %, ЛП(а) – на 17,2 %, ТГ – на 3–14 %, ЛПВП увеличиваются на 3–10 % [26]. Дозировка 200 мг п/к 1 раз в месяц. Мипомерсен имеет статус орфанного препарата и из-за своей гепатотоксичности в США может назначаться только в рамках программы “Стратегия по оценке и уменьшению риска” (REMS) (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>).

Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицериды (МТР): ломитапид – приводит к уменьшению синтеза липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, ЛПНП. В популяции пациентов с гомозиготной СГ ломитапид продемонстрировал снижение уровня ХС ЛПНП на 50, 44 и 38 % на 26-й, 56-й и 78-й нед. лечения, соответственно. Кроме того, результаты исследования показали существенное снижение общего ХС апоВ, ТГ, ХС ЛПВП и ЛП(а) [27]. Из-за риска гепатотоксичности ломитапид одобрен к применению FDA только в рамках программы REMS. Ломитапид у гомозиготных пациентов снижает общий ХС ниже 58,4 %, ЛПНП – на 50,9 %, ЛПОНП – на 78,7 %, ТГ – на 69,7 %. Рекомендуемая доза – 5 мг 1 раз в день. После 2-кратного приема доза может быть увеличена до 10 мг/с, затем – до 20–40 мг/с. Максимально рекомендуемая доза 60 мг/с.

Мипомерсен и Ломитапид одобрены FDA для лечения гомозиготной СГ.

Ингибиторы PCSK9 являются новым классом препаратов, которые назначаются пациентам с СГ при установленном диагнозе ССЗ, семейном анамнезе преждевременного развития ИБС, высоком уровне ХС ЛПНП, несмотря на максимально переносимую терапию другими препаратами, при непереносимости статинов, при высоком уровне ЛП(а).

Изучены различные подходы к ингибированию как самой PCSK9, так и ее взаимодействия с рецепторами к ЛПНП. В настоящее время известны 4 группы препаратов:

1. Моноклональные антитела (эволюкумаб, алирокумаб, бокосизумаб).

2. Антисмысловые олигонуклеотиды (ALN-PCS).

3. Пептидомиметики (рекомбинантный аднексин).

4. Малые молекулы – ингибиторы (SX-PCSK9) [28].

Наиболее изученными из этой группы препаратов являются моноклональные антитела против PCSK9. Одним из препаратов данного класса, лишенным антигенных свойств, является эволокумаб. Эффективность препарата изучена у больных с гетеро- и гомозиготной формами СГ. В исследовании RUTHERFORD-2 (RedUction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in HeteRozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2) изучалась эффективность эволокумаба у пациентов с гетерозиготной СГ. Было показано, что назначения эволокумаба 140 мг 1 раз в 2 недели и 420 мг 1 раз в месяц эквивалентны и приводят к снижению ХС ЛПНП на 61 и 63 % от исходного уровня, соответственно. 67 и 88 % больных, получавших эволокумаб, достигли целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л. Важно отметить, что эволокумаб был эффективен у всех пациентов с гетерозиготной СГ, независимо от типа мутации [28].

В исследовании TESLA-B (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) изучена эффективность эволокумаба у больных с гомозиготной СГ. Наряду с назначением эволокумаба все пациенты получали максимальные дозы статинов, и 92 % участников – эзетимиб. В процессе исследования в группе, принимавшей эволокумаб, уровень ХС ЛПНП снизился на 23 %, тогда как в группе плацебо – увеличился на 8 % ($p < 0,001$). Эволокумаб оказал положительный эффект у всех пациентов с гомозиготной СГ, кроме случаев гомозиготного носительства мутаций, обуславливающих полное отсутствие активности рецепторов ЛПНП [29].

В исследовании ODYSSEY COMBO II изучались эффективность и безопасность алирокумаба у 720 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском помимо лечения статинами в максимальных переносимых дозах. Пациенты каждые две недели получали инъекции алирокумаба по 75 мг, если через 8 недель сохранялся уровень ХС ЛПНП выше 70 мг/дл (2,7 ммоль/л), доза повышалась до 150 мг каждые две недели. В контрольной группе пациенты получали максимальную переносимую дозу статина, эзетимиб 10 мг/сутки и инъекцию плацебо. В исследовании ODYSSEY COMBO II лечение алирокумабом привело к снижению уровня ХС ЛПНП на 50,6 % по сравнению с исходным, в то время как эзетимиб привел к его снижению лишь на 20,7 % ($p < 0,0001$). Через 24 недели и 52 недели средний уровень ХС ЛПНП составил в группе алирокумаба, соответственно, 51,6 мг/дл

(1,9 ммоль/л) и 53,3 мг/дл (2,0 ммоль/л). Титрованные дозы до 150 мг потребовалось у 18,4 % пациентов [30].

В настоящее время продолжается включение пациентов в исследование ODYSSEY OUTCOMES, результаты которого должны, как ожидается, выйти в свет в 2018 г. В него планируется рандомизировать до 18 тыс. пациентов с острым коронарным синдромом, которые будут получать оптимальную медикаментозную терапию с добавлением алирокумаба или без него; длительность наблюдения должна составить 64 месяца.

ЛПНП-аферез. Пациенты с гомозиготной и сложными гетерозиготными формами СГ, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, не могут достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Они являются кандидатами для проведения ЛНП-афереза, который может оказаться одним из вариантов лечения и дополнительного снижения уровня ЛПНП. Многочисленные исследования подтвердили свою способность снижать ЛПНП на 55–75 % [31]. Использование ЛПНП-афереза рекомендуется пациентам с гомозиготной формой СГ с содержанием ХС ЛПНП ≥ 300 мг/дл ($\geq 7,7$ ммоль/л) или холестерин-не-ЛПВП ≥ 330 мг/дл ($\geq 8,5$ ммоль/л); функционально гетерозиготной формой СГ с содержанием ХС ЛПНП ≥ 300 мг/дл ($\geq 7,7$ ммоль/л) или ХС-не-ЛПВП ≥ 330 мг/дл ($\geq 8,5$ ммоль/л) и наличием не более чем одного фактора риска; функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием ХС ЛПНП ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,1$ ммоль/л) или ХС-не-ЛПВП ≥ 230 мг/дл ($\geq 5,9$ ммоль/л) с двумя факторами риска или высоким содержанием ЛП (а) ≥ 50 мг/дл ($\geq 1,2$ ммоль/л); функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием ХС ЛПНП ≥ 160 мг/дл ($\geq 4,1$ ммоль/л) или ХС-не-ЛПВП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л) – больные хронической ИБС, другими ССЗ или сахарным диабетом. В процессе процедуры ЛПНП-афереза удаляется в среднем не менее 60 % апоВ-содержащих липопротеидов [31].

Несмотря на установленную эффективность, ЛПНП-аферез еще не получил широкого распространения в клинической практике из-за отсутствия доступности для большинства пациентов, чрезмерной стоимости лечения, инвазивного характера процедуры и отсутствия мотивации среди пациентов.

Таким образом, семейная гиперхолестеринемия – опасное, но поддающееся лечению заболевание. Врачи первичного звена здравоохранения должны помнить о необходимости раннего выявления, диагностики и лечения больных с СГ. Устранение модифицируемых факторов риска ИБС, достижение целевого уровня концентрации ХС ЛПНП, соблюдение оптимальной схемы

длительного лечения, включающей изменение образа жизни и фармакотерапию, значительно снижают или устраняют очень высокий риск возникновения ИБС и сердечно-сосудистых осложнений, сохраняющийся в течение всей жизни больного. Этот подход может быть достаточным для достижения цели ЛПНП у пациентов с “более мягким” фенотипом, но больные с гомозиготной формой СГ, как правило, невосприимчивы к существующим методам снижения уровня липидов и часто имеют практические ограничения для проведения ЛПНП-афереза. Новые липидснижающие препараты с различными механизмами действия могут значительно улучшить эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Мураталиев Т.М. Семейная гиперхолестеринемия: современные принципы диагностики и лечения / Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова и др. // Вестник КPCУ. 2017. Т. 17. № 7. С. 51–56.
2. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // J Clin Lipidol. 2011 Jun; 5 (3 Suppl):S9–17.
3. Moruisi K.G., Oosthuizen W., Opperman A.M. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis // J Am Coll Nutr. 2006; 25:41–8.
4. Ketomaki A., Gylling H., Miettinen T.A. Effects of plant stanol and sterol esters on serum phytosterols in a family with familial hypercholesterolemia including a homozygous subject // J Lab Clin Med. 2004; 143:255–62.
5. Alberico L. Catapano, Ian Graham, Guy De Backer et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058.
6. Naoutova R.P., Thompson GR., and Soutar A.K. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias // Current Opinion in Lipidology. 2004. Vol. 15; no. 4, pp. 413–422.
7. Halbert J.A., Silagy C.A., Finucane P., Withers R.T., Hamdorf P.A. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials // Eur J Clin Nutr. 1999; 53 (7):514–522.
8. Kelley G.A., Kelley K.S., Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // J Cardiopulm Rehabil. 2006; 26 (3):131–139.
9. Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study // Eur Heart J. 2008; 29 (21): 2625–33.
10. Opie L.H., Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signaling molecules // Eur Heart J 2007;28:1683–1693.
11. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies // Arch Intern Med 2006; 166:2437.
12. Corrao G., Bagnardi V., Zambon A., La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases // Prev Med 2004; 38:613–619.
13. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society // Eur Heart J. 2013; 34 (45):3478–90a.
14. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation // J Clinical Lipidology. 2014; 8:148–172.
15. Ito M., McGowan M., Moriarty P. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // Journal of Clinical Lipidology. 2011 Jun;5: S38–45.
16. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: New Insights and Guidance for Clinicians to Improve Detection and Clinical Management // Eur Heart J. 2014; 35(32):2146–2157.
17. Stephen R. Daniels, Samuel S. Gidding, Sarah D. de Ferranti. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // Journal of Clinical Lipidology (2011), 5, S30–S37.
18. Descamps O.S., Tenoutasse S., Stephenne X., Gies I., Beauloye V., Lebrethon M.C. et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization // Atherosclerosis. 2011; 218:272–80.

19. Cox E.R., Halloran D.R., Homan S.M., Welliver S., Mager D.E. Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002–2005 // *Pediatrics*. 2008 Nov; 122 (5):e1053–61.
20. Forrester J. Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: a strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer // *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 17; 56 (8):630–6.
21. Varghese M. Familial hypercholesterolemia. A review // *Ann Pediatr Cardiol*. 2014 May-Aug; 7 (2):107–117.
22. van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M.N., Trip M.D., Gagné C., Shi G. et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1421–9.
23. Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *The New England Journal of Medicine*. 2015. 375 (25):2387–2397.
24. Norata G.D. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs // *EHJ*. 2013; 34:1783–9.
25. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2010; 375:998–1006.
26. Stein E.A., Dufour R., Gagne C. et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia clinical perspective results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease // *Circulation* 2012; 126: 2283–92.
27. Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study // *Lancet* 2013;381:40–6.
28. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2014 Oct 1. pii: S0140–6736(14)61399–4.
29. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A. TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 1. pii: S0140–6736(14)61374–X.
30. Christopher P. Cannon, Bertrand Cariou, Dirk Blom James M. et al. Colhoun the ODYSSEY COMBO II Investigators // *Eur Heart J* (2015) 36 (19): 1186–1194.
31. Thompson G.R., Catapano A., Saheb S., Atassi-Dumont M., Barbir M., Eriksson M. et al. Severe hypercholesterolaemia: Therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe // *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21:492–8.