Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., профессор Емельянчик Е.Ю.

Реферат

На тему: «Семейная гиперхолестеринемия у детей: этиология, диагностика, лечение»

Выполнила: врач-ординатор Моисеева А.М.

г. Красноярск, 2022 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ….………………………………………….. | 3 |
| Этиология СГ…………………………………………………………… | 4 |
| Распространенность…………………………….……….……………….. | 5 |
| Классификация СГ…………………..…….……………..……………… | 6 |
| Клиническая картина…………………………………………………… | 7 |
| Основные принципы диагностики…….…………...…………………… | 7 |
| Каскадный скрининг ………….…………………………………………. | 11 |
| Лечение…………………………………………………………………… | 12 |
| Список литературы ……………………………………………………… | 15 |
|  |  |

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АРОВ – аполипопротеин В

DLCN - Dutch Lipid Clinic Network

HeFH – гетерозиготная гиперхолестериемия

HоFH – гомозиготная гиперхолестериемия

LDLR – рецептор липопротеиновнизкой плотности

PCSK9 - пропротеинконвертазу субтилизин/кексин тип 9

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ОХС – общий холестерин

СГХС– семейная гиперхолестеринемия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХС-ЛНП - холестерин липопротеиды низкой плотности

**Этиология**

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте.

Гетерозиготная СГХС - СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от одного из родителей.

Гомозиготная СГХС - СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от обоих родителей.

Помимо клинически подозреваемых случаев HeFH, которые являются отрицательными по мутациям LDLR, APOB или PCSK9, есть пациенты с тяжелой гиперхолестеринемией, у которых происходит накопление общих аллелей, ассоциированных с повышением холестерина ЛПНП (Talmud et al., 2013). Эти пациенты определяются как «полигенная гиперхолестеринемия». Jarauta et al. подчеркнули важность новых генетических методов для ранней диагностики «полигенной гиперхолестеринемии» и обеспечения своевременного начала гиполипидемической терапии. Однако генетический критерий диагностики «полигенной гиперхолестеринемии» остается проблемой. Генетическое тестирование на моногенные HeFH потенциально может также помочь выявить «полигенную гиперхолестеринемию», но этот вариант не используется эффективно.

Развитие СГХС обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов, в результате которых нарушается захват клетками ЛНП-частиц и в крови повышается уровень ХС-ЛНП. Самая частая генетическая причина СГХС – мутация в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП-рецептора), который расположен главным образом на поверхности гепатоцитов и играет ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛНП-частиц. На сегодняшний день известно более 1600 мутаций LDLR, способных нарушить функцию рецептора и вызывать развитие СГХС. Мутации в гене LDLR обуславливают от 85 до 90% случаев СГХС.  
Вторая по частоте причина – мутация в гене аполипопротеина В (APOB), кодирующего апобелок В100 (апоВ), входящий в состав ЛНП-частиц и ответственный за связывание ЛНП с рецептором. В результате изменений в гене половина ЛНП-частиц не способна связаться с ЛНП-рецептором. Мутации гена APOB обеспечивают от 5 до 10% случаев СГХС. Выявлено несколько патогенных мутаций гена APOB. Показано, что носители мутаций гена LDLR имеют более высокий уровень ОХС и ХС-ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена APOB.

Третий ген, мутации в котором способны приводить к развитию СГХС, – это ген PCSK9, кодирующий пропротеинконвертазу субтилизин/кексин тип 9 -сериновую протеазу, участвующую в разрушении ЛНП-рецептора. Мутации, приводящие к усилению функциональной активности PCSK9 (миссенс-мутации), вызывают повышенное разрушение ЛНП-рецепторов, в результате чего уменьшается количество рецепторов на поверхности клетки и развивается ГХС. Кроме того, мутации, усиливающие функциональную активность PCSK9, способны стимулировать синтез печенью липопротеидов, содержащих апоВ, что также приводит к ГХС. Мутации гена PCSK9 обеспечивают меньше 5% случаев  
СГХС. Уровни ХС-ЛНП у носителей миссенс-мутаций PCSK9 значительно варьируют от относительно умеренных до очень высоких.  
Мутации в генах LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная форма СГХС.  
В последнее время в качестве генов-кандидатов, мутации в которых вызывают развитие СГХС, рассматриваются также STAP1, LIPA и PNPLA5.  
Согласно современной концепции развития атеросклероза, в соответствии с липидно-инфильтрационной теорией, формирование атеросклеротической бляшки обусловлено поступлением в субэндотелиальное пространство как нативных, так и окисленных (модифицированных) ЛНП. Чем выше уровень последних в плазме крови, тем интенсивнее протекает этот процесс. Более того, при длительном нахождении ЛНП в крови вероятность окисления частиц возрастает. Пациенты с СГХС характеризуются длительной экспозицией высокого уровня ХС-ЛНП в кровотоке, что и обусловливает раннее и прогрессирующее развитие атеросклероза. На развитие атеросклероза, в частности ИБС, у пациентов с СГХС оказывают влияние те же факторы риска, что и у лиц без СГХС: модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, низкая физическая активность, ожирение) и немодифицируемые факторы (мужской пол, возраст, отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Дополнительные факторы риска атеросклероза, помимо ГХС, увеличивают смертность при СГХС.

**Распространенность**

Согласно мета-анализу 2017 г., распространенность гетерозиготной СГХС в мире составляет 1 на 250 человек. По данным недавнего эпидемиологического исследования, проведенного в двух регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет 1 на 108 человек. Распространенность гоСГХС – значительно меньше (1 на 600 тыс. – 1 млн. человек). Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще – в 5-10% случаев.  
СГХС является причиной развития ИМ до 45 лет в 20% случаев. Пациенты с СГХС имеют также повышенный риск развития преждевременной смерти. У мужчин, больных геСГХС, в случае отсутствия лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4%, к 50 годам – 51,4%, к 60 годам – 85,4%, а у женщин к 60 годам – у 53,3% . Согласно докладу ВОЗ (1997), 50% мужчин с геСГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС. В России продолжительность жизни у мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин 62 года. У нелеченных пациентов с гоСГХС атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, и продолжительность жизни составляет не более 30 лет.

К сожалению, СГ все еще остается недиагностированным заболеванием. В качестве примера можно привести исследование Ramaswami et al. (2019), который проводился в педиатрической популяции Великобритании. Это исследование показало, что <550 детей с подтвержденным диагнозом гетерозиготной СГ (HeFH) находились под наблюдением в системе здравоохранения. И это несмотря на предполагаемую распространенность HeFH среди 50 000 детей в возрасте до 18 лет в Великобритании на основе распространенности в популяции 1 из 250. После постановки диагноза важно обеспечить постоянное наблюдение за этими пациентами и сопоставление результатов продольных исследований. Гомозиготная форма СГ (HoFH) - редкое заболевание с распространенностью ~ 1: 200 000–30 000 (Sjouke et al., 2015). HoFH - серьезное заболевание из-за очень агрессивного прогрессирования атеросклероза. Без раннего вмешательства HoFH вызывает ОИМ в детстве (Vallejo-Vaz et al., 2015).

**Классификация**

В зависимости от типа наследования выделяют следующие формы СГХС:

– гетерозиготная СГХС;

– гомозиготная СГХС.

Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (геСГХС), когда генетический дефект унаследован от одного из родителей, обычно составляет 7,5–14 ммоль/л. При гомозиготной СГХС (гоСГХС), при которой генетический дефект унаследован от обоих родидителей, – 14–26 ммоль/л. Особого внимания заслуживают носители гоСГХС, у которых тяжелая гиперхолестеринемия (ГХС) приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) уже в детстве и юности.

В соответствии с диагностическими критериями Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) по вероятности наличия геСГХС выделяют:

– определенную СГХС;

– вероятную СГХС;

– возможную СГХС.

В соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome) по вероятности наличия геСГХС выделяют:

– определенную СГХС;

– вероятную СГХС.

**Клиническая картина**

Поскольку СГХС является результатом генетического нарушения или нарушений, ГХС развивается уже с рождения и приводит к раннему развитию, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с тем, что ГХС сама по себе не вызывает никаких жалоб, заболевание длительные годы протекает бессимптомно и зачастую манифестирует в виде ИБС, в частности, инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти. У 30-55% пациентов с СГХС выявляются сухожильные ксантомы, которые можно обнаружить в любом возрасте. Патогномоничным признаком для СГХС является липоидная дуга роговицы, выявляемая в возрасте до 45 лет. Для пациентов с гоСГХС характерны также кожные ксантомы.

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

**Основные принципы диагностики**

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

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

Сама диагностика СГХС основывается на применении критериев, разработанных для взрослых и детей с геСГСХ и для пациентов с гоСГСХ. Необходимая информация для применения данных критериев должна быть получена в ходе диагностического обследования. Рекомендуется проведение обследования, направленного на исключение причин  
вторичных гиперлипидемий, у всех лиц с подозрением на СГХС.  
При этом наличие у пациента этих факторов не исключает диагноз СГХС. Возможно сочетание СГХС и вторичных нарушений липидного обмена.  
  
У детей и подростков в возрасте до 16 лет для установления диагноза геСГХС используют критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) и/или модифицированные критерии экспертов европейского общества по атеросклерозу (EAS, 2015), которые могут быть использованы у детей и подростков до 19 лет.

**Критерии Саймона-Брума (SIMON BROOME REGISTRY)**

Критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) применяют для диагностики геСГХС у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте до 16 лет. Диагноз геСГХС выставляется в случае соответствия пациента критериям "определенного" или "вероятного" диагноза СГХС.

|  |  |
| --- | --- |
| Определенный диагноз геСГХС ставится, если:   * ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет, или * ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет   Плюс одно из нижеперечисленного: | |
| - | * Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети), и/или |
| * Позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах LDLR, APOB или PCSK9   Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:   * ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет, или * ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет | |
| Плюс одно из нижеперечисленного: | |
| - | * Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства - до 60 лет, и/или |
| * ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет. | |

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

- Определение уровня ХС-ЛНП должно проводиться исходно всем пациентам с гиперхолестеринемией. Если уровень триглицеридов ≤ 4.5 ммоль/л, то расчет ХС-ЛНП нужно проводить по формуле Фридвальда.

Эффективность гиполипидемической терапии в плане снижения СС рисков также напрямую связана со снижением уровня ХС-ЛНП. Каждый 1 ммоль/л снижения ХС-ЛНП ассоциируется со уменьшением относительного риска развития ИБС на 20%, поэтому необходима оценка динамики этого показателя на фоне лечения.

- Уровень ХС-ЛНП > 3,5 ммоль/л у детей и подростков до 15 лет является основным фенотипическим признаком СГХС. У детей с уровнем ХС-ЛНП более 11 ммоль/л требуется проводить диагностику гоСГХС. Измерять уровень холестерина у детей следует начиная с двухлетнего возраста, если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС. В таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше.

-В случае выявление повышения ХС-ЛНП > 3,5 ммоль/л у детей и подростков до 15 лет проводить его повторное измерение не позднее чем через 3 месяца с целью исключения влияния индивидуальной и лабораторной вариабельности на данный показатель.

- Необходимо определять уровень ОХС всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС-ЛНП по формуле Фридвальда и для постановки диагноза геСГХС по критериям Саймона Брума в случае невозможности определения ХС-ЛНП.

Формула Фридавальда позволяет, зная значения ОХ, ХС-ЛВП и триглицеридов, рассчитать концентрацию ХС-ЛНП:  
**Концентрация ХС-ЛНП (ммоль/л)= ОХ – (ХС-ЛВП + ТГ/2,2).**

- С целью подтверждения диагноза гоСГХС проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на выявление патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах LDLR, АРОВ, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1.

Постановка диагноза геСГХС возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза СГХС и последующее проведение каскадного скрининга, уточняет риск развития ССЗ, а также может быть полезным при планировании семьи. Кроме того, выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии. Согласно рандомизированному исследованию, генетическое подтверждение диагноза СГХС усиливает веру в эффективность медикаментозного снижения уровня холестерина. Более глубокое понимание сложной наследственной основы семейной гиперхолестеринемии (СГ) привело к необходимости генетического тестирования, которое мало используется в клинической практике.

Рекомендуется генетическое тестирование СГ, поскольку его результаты могут изменить или повлиять на ведение пациента и выявить биологических родственников первой степени риска. В 2018 году Американский колледж кардиологии сообщил (на основе мнений кардиологов, поставщиков первичной медико-санитарной помощи и членов группы специалистов по сердечно-сосудистой системе), что одной из ключевых проблем, влияющих на ведение пациентов с СГ, является отсутствие знаний о рекомендациях по диагностике, ведению и лечению СГ. и лечение. В нескольких обзорах литературы обобщены данные о полезности генетического тестирования СГ для устранения этого пробела в образовании. Кроме того, недостаточно знаний о том, как тестирование СГ используется в исследованиях и клинических условиях во всем мире, а также об общей ценности генетического тестирования СГ с точки зрения улучшения клинических результатов.

Рекомендуется проводить диагностику наличия атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых лиц с подозрением на СГХС при помощи УЗИ во всех случаях, когда такое обследование не проводилось ранее в течение последних 12 месяцев. Оценка наличия атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых необходима как для постановки диагноза СГХС согласно  
диагностическим критериям, так и стратификации риска СС осложнений и определения тактики лечения.

**Каскадный скрининг**

Рекомендуется с целью исключения/подтверждения заболевания СГХС обследовать родственников первой, второй, и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленным диагнозом СГХС (каскадный скрининг).

Каскадный скрининг – поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда (первого лица в семье с установленным диагнозом геСГХС), т.е. первого лица в семье, у которого выставлен диагноз СГХС. По мере выявления новых пациентов с СГХС, их родственники также обследуются. Каскадный скрининг - наиболее целесообразный способ диагностики ранее не диагностированной СГХС, так как он позволяет выявить пациентов с СГХС, в том числе на доклинической стадии. Это помогает проводить профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ССЗ и адекватную лекарственную терапию, снижающую уровень холестерина в крови и предотвращающую развитие сердечно-сосудистых осложнений. Родственники первой степени родства: родители (мать, отец) и дети (сын, дочь), брат и сестра; второй: бабушка, дедушка и внуки, внучки, дядя, тетя и племянники, племянницы; третьей: прадед, прабабушка и правнуки, правнучки; двоюродные брат и сестра.

Необходимо разъяснять пациенту важность проведения каскадного скрининга и приглашения его родственников на обследование, поскольку раннее выявление среди них новых случаев СГХС позволит начать профилактические мероприятия и лекарственную терапию, направленные на предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений. Рекомендуется в случае, если у пробанда было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патогенный или вероятно-патогенный вариант нуклеотидной последовательности генов LDLR, APOB, PCSK9, проведение генетического каскадного скрининга у родственников пробанда с целью определения у них наличия или отсутствия данного генетического варианта.

При отсутствии данных молекулярно-генетического обследования пробанда необходимо проводить фенотипический каскадный скрининг среди его родственников, основанный на применении критериев диагностики СГХС родственников пробанда. Учитывая более высокую вероятность наличия СГХС у родственников пробанда (вероятность 50% для родственников 1 степени родства и 25% для 2-ой степени) по сравнению с общепопуляционной (ориентировочно 1/200), применение отдельных критериев для родственников повышает чувствительность при достаточной специфичности по сравнению с  
критериями, применяемыми у пробанда. Высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) этих критериев в диагностике СГХС была продемонстрирована и для российской популяции.

**Лечение**

Рекомендуется всем пациентам с СГХС вне зависимости от их возраста в обязательном порядке проводить консультирование по вопросам диеты, физической активности, образа жизни, давать рекомендации по здоровому питанию и физической активности пациенту с СГХС при каждом визите к врачу. Всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП и риска развития ССЗ рекомендовано соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров (<7% от потребляемых кал/день) и трансжиров (<1% кал/день) за счет введения в рацион моно- (орехи, нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (рыба, льняное масло) жирных кислот в количестве, беспечивающем до 30% суточного калоража, ограничить потребление холестерина до 200 мг/день. Необходимо регулярное потребление пищи, богатой растительной клетчаткой (по крайней мере 5 порций овощей и фруктов в день), пищевых продуктов, обогащенных станолами и стеролами.

Консультирование родителей пациента с СГХС врачом-диетологом по вопросам здорового питания ребенка необходимо начать с возраста 2 лет. Диетические рекомендации аналогичны рекомендациям для взрослых с СГХС, однако необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы избежать недостатка калорий (если вес нормальный) и контролировать кривую роста.

Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС, ХС-ЛНП, триглицеридов и повышения ХС-ЛВП аэробная физическая активность умеренной интенсивности (или выше, по согласованию с врачом) по меньшей мере 30 минут в день в течение не менее чем 5 дней в неделю. Лиц, которые по состоянию здоровья не могут выполнять умеренно интенсивную физическую нагрузку, необходимо мотивировать к выполнению максимально переносимой для них физической активности.

**Аферез липопротеидов** (ЛП аферез) – группа селективных методов  
экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих селективное и эффективное удаление из крови холестерина и атерогенных липопротеидов.  
Существует 6 методов ЛП афереза, использующих различные свойства  
атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных  
технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-  
индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция  
липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов. В основе удаления липопротеидов при каскадной и липидной фильтрации лежит их размер, при гепарин-индуцированной преципитации липопротеидов – изменение  
пространственной структуры молекулы липопротеидов при достижении  
изоэлектрической точки, при аффинной и иммунной сорбции – физико-химические и биохимические свойства АПО белков, входящих в состав липопротеидов. Выбор предпочтительного метода ЛП афереза определяется особенностями конкретного пациента и возможностями лечебного учреждения. ЛП аферез является «золотым» стандартом лечения гомозиготной СГХС.  
Рекомендуется проведение ЛП аферез детям, начиная с 7 лет, и взрослым с гоСГХС программно длительно с периодичностью 1 раз в 1-2 недели.

**Медикаментозное лечение пациентов детского возраста**

* Целевой уровень ХС-ЛНП у мальчиков и девочек с СГХС в возрасте до 10 лет составляет <4,0 ммоль/л .
* Целевой уровень ХС-ЛНП у мальчиков и девочек с СГХС в возрасте старше 10 лет составляет < 3,5 ммоль/л .
* Целевой уровень ХС-ЛНП у детей с СГХС при наличии ССЗ атеросклеротического генеза составляет <1,8 ммоль/л.

В качестве препаратов первой линии для лечения СГХС у детей назначают статины, одобренные для клинического применения в детском возрасте. В настоящий момент в РФ для лечения гиперхолестеринемии у детей с геСГХС зарегистрированы аторвастатин с 10 лет, симвастатин с 10 лет и флувастатин с 9 лет. Однако в дальнейшем другие статины могут получить показания для назначения в детском возрасте. Так, в США и ЕС для лечения детей с СГХС с 10 лет одобрены симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин. Кроме того, правастатин одобрен в США с 8 лет, а розувастатин – в ЕС с 6 лет. В настоящий момент в РФ эзетимиб 10 мг/сут зарегистрирован для лечения гиперхолестеринемии у детей с геСГХС с 10 лет. Необходимо разъяснять пациентам и их родителям, что гиполепидемическая терапия проводится пожизненно.

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

Детей с гоСГХС необходимо наблюдать в центрах, специализирующихся на лечении нарушений липидного обмена, так как дети с гоСГХС относятся к группе очень высокого риска развития ранних (до 20 лет), в том числе фатальных, СС осложнений. Таким детям гиполипидемическую терапию назначают как можно раньше после постановки диагноза. Рекомендуется у детей с гоСГХС в возрасте ≥12 лет в случае недостижения целевого уровня ХС-ЛНП добавить к комплексной медикаментозной терапии эволокумаб 420 мг п/к 1 раз в месяц при отсутствии или эволокумаб 420 мг п/к 2 раза в месяц при наличии сопутствующего ЛП афереза. В настоящий момент среди ингибиторов PCSK9 только эволокумаб имеет показание для лечения гоСГХС с 12 лет. Ингибиторы PCSK9 представляют собой относительно новый класс лекарств, нацеленных на уникальный механизм действия PCSK9 Guo et al. Эффективность и безопасность ингибитора PCSK9 недавно была показана в педиатрической HeFH (Santos et al., 2020). В этом 24-недельном исследовании среднее снижение уровня холестерина ЛПНП составило -44,5% и -6,2% у детей с HeFH, получавших эволокумаб, ингибитор PCSK9, и контрольную группу, соответственно.

**Заключение**

Решение проблемы раннего выявления семейной гиперхолестеринемии у лиц до 35 лет может быть фактором снижения рисков развития сердечно-сосудистых событий и замедления формирования поражения сосудов у пациентов трудоспособного возраста. Важной частью этой проблемы является организация службы региональных липидных центров

**Список литературы**

1. М. В. Ежов, С. С. Бажан, А. И. Ершова и соавт. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. 2020 г.
2. Рэйчел М. Хендрикс-Стерруп, Джоджи Кларк-Локацио, Кристин Ю. Лу Глобальный обзор полезности генетического тестирования семейной гиперхолестеринемии. J Рers.med. 2020;10(2):23
3. Ума Рамасвами и Кирстен Б. Холвен Генетика семейной гиперхолестеринемии: новое понимание 2021.
4. Ye-Xuan Cao, Na-Qiong Wu, Di Sun Улучшение точной диагностики семейной гиперхолестеринемии с использованием расширяющегося генетического анализа 2021 г. J Transl Med. 2021 16(1):345