

Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь

Близнюк С. А.¹, Бубнова М. Г.¹, Ежов М. В.²

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России. Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. Москва, Россия

Семейная гиперхолестеринемия является наиболее распространенным наследственным заболеванием, характеризующимся повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности и преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Диагностика и лечение таких больных сопряжены с определенными трудностями. В данном обзоре приведены данные о распространенности семейной гиперхолестеринемии, рассмотрены особенности выявления больных с подобным диагнозом, профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, обсуждены вопросы назначения гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, гиполипидемическая терапия, статины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/04-2020

Получена рецензия 26/04-2020

Принята к публикации 18/05-2020



Для цитирования: Близнюк С. А., Бубнова М. Г., Ежов М. В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2532. doi:10.15829/1728-8800-2020-2532

Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention

Bliznyuk S. A.¹, Bubnova M. G.¹, Ezhov M. V.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Familial hypercholesterolemia is the most common hereditary disease characterized by an increase in low density lipoprotein cholesterol levels and the premature development of atherosclerosis-related cardiovascular diseases. Diagnosis and treatment of such patients are associated with certain difficulties. This review presents data on the prevalence of familial hypercholesterolemia, identification of patients with such a diagnosis, prevention of adverse cardiovascular events, and also discusses the appointment of lipid-lowering therapy.

Key words: heterozygous familial hypercholesterolemia, low density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering therapy, statins.

Bliznyuk S. A.* ORCID: 0000-0002-2619-1592, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Corresponding author: sabliznyuk@mail.ru

Received: 08/04-2020

Revision Received: 26/04-2020

Accepted: 18/05-2020

For citation: Bliznyuk S. A., Bubnova M. G., Ezhov M. V. Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2532. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2532

Relationships and Activities: none.

апо — апобелок, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — протеин конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Распространенность семейной гиперхолестеринемии (СГХС)

Распространенность гетерозиготной СГХС в популяции, как считалось ранее, составляла 1 на 500 человек [1]. Данные, полученные в последние годы,

указывают на большую распространенность СГХС до 1:250 человек [2]. На основании результатов исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации) среди жителей Тюменской и Кемеров-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sabliznyuk@mail.ru

Тел.: +7 (906) 794-72-74

[Близнюк С. А.* — м.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-2619-1592, Бубнова М. Г. — руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Ежов М. В. — г.н.с. отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552].

ской областей распространенность определенной СГХС составила 1:407 человек, а вероятной СГХС — 1:148 [3]. Расчеты показывают, что >90% больных с СГХС в мире не выявлены, а значит не получают должного лечения [1, 4].

Этиология и патогенез СГХС

В зависимости от пути наследования выделяют гетерозиготную СГХС, при которой дефектный ген передается от одного из родителей, и гомозиготную СГХС, при которой дефектный ген наследуется от обоих родителей. По типу наследования различают аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную СГХС, которая встречается крайне редко. Аутосомно-доминантная СГХС связана с возникновением мутаций в генах *LDLR* [5], *APOB* [6] и *PCSK9* [7]. Это означает, что в семьях, где один из родителей имеет доминантный мутантный аллель, вероятность наследования патологического аллеля составляет 50%. Мутации гена *LDLRAP1* — белка-адаптера рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП), унаследованные от обоих родителей, приводят к развитию аутосомно-рецессивной СГХС [8]. У больных с гомозиготной формой СГХС, связанной с мутациями гена *LDLRAP1*, наблюдаются в крови очень высокий уровень холестерина ЛНП (ХС ЛНП) и массивные ксантомы. Однако, в отличие от гомозиготной формы СГХС с аутосомно-доминантным путем наследования, у родителей гиперхолестеринемия (ГХС) отсутствует [9]. Наиболее распространенное генетическое нарушение при СГХС связано с мутацией гена *LDLR*, локализованного в коротком плече 19 хромосомы [10]. Нуклеотидная цепь гена ЛНП-рецептора состоит из >45 тыс. нуклеотидов. Наиболее частая причина СГХС — это мутации потери функции (loss-of-function) в гене *LDLR*, имеющие кодоминантный аутосомный тип наследования [11].

Апобелок (апо) В действует как лиганд для рецептора ЛНП. АпоВ существует в виде двух изоформ: апоВ48 и апоВ100 и контролируется геном *APOB*. Ген, кодирующий апоВ100, локализуется во второй хромосоме. Мутации гена *APOB* (“семейный дефект апоВ”) приводят к нарушению связывания частиц ЛНП с рецептором ЛНП, что способствует повышению концентрации ХС ЛНП в крови [6]. Этот тип мутации чаще встречается в странах Западной Европы.

Около 1-2% случаев СГХС связано с мутациями гена *PCSK9*, кодирующего синтез пропротеин конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*), участвующей в деградации рецепторов к ЛНП и, тем самым, регулирующей их количество [1, 7]. Мутации усиления функции (gain-of-function) гена *PCSK9* приводят к уменьшению рецепторов ЛНП. У пациентов, имеющих данную мутацию, наблюдается высокий уровень ХС ЛНП; риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) у таких пациентов выше, чем у больных с мутацией гена

LDLR [12]. При наследовании двух мутантных аллелей возникает компаундная гетерозигота, клинически трудно отличимая от гомозиготной формы СГХС, но чаще имеющая более низкий уровень ХС ЛНП [13].

Клинические особенности СГХС

В большинстве случаев концентрация общего ХС при гетерозиготной СГХС колеблется от 8 до 15 ммоль/л, при гомозиготной СГХС — от 12 до 30 ммоль/л [1]. В результате выраженной ГХС развивается атеросклеротическое поражение сосудов, в первую очередь коронарных, приводящее к раннему возникновению ИБС. Избыток ХС откладывается в коже и сухожилиях, формируя ксантомы, локализующиеся, как правило, в области сухожильных разгибателей пальцев рук и ахилловых сухожилий [13]. Ксантелазмы более характерны для гетерозиготной СГХС, хотя могут встречаться и при гомозиготной форме СГХС [14], а также у лиц с нормальным уровнем ХС [15].

Накопление ХС в радужке глаза формирует липоидную дугу роговицы. Наличие липоидной дуги роговицы — это патогномоничный признак СГХС только в случае ее выявления в возрасте до 45 лет.

В исследовании Копенгагенской популяции (Copenhagen General Population Study) в 2016г были получены данные по анализу 46200 больных с известным уровнем липопротеина(а) (Лп(а)) и полиморфизмом гена *LPA*, к которым применялись критерии диагностики СГХС. Доказано, что гиперлипопротеидемия(а) может обуславливать 25% диагностированных случаев СГХС. При этом подтверждена прямая связь между уровнем Лп(а) и риском возникновения инфаркта миокарда у больных с СГХС [16].

Лп(а) представляет собой частицу ЛНП, в которой апоВ100 соединен ковалентной дисульфидной связью с апо(а). Лп(а) обладает выраженным атерогенным потенциалом и проявляет протромботические и провоспалительные свойства [13, 14]. Плазменная концентрация Лп(а) детерминирована генетически и находится под контролем гена *LPA*. Гиперлипопротеидемия(а) — независимый фактор риска развития ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и атеросклеротического поражения периферических артерий [17-19].

В метаанализе 27 исследований (n=41831; 16% участников имели сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ), посвященном изучению влияния различных факторов риска на развитие ССЗ у больных СГХС, была выявлена ассоциация наличия ССЗ с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,7 при 95% доверительном интервале (ДИ): 1,03-1,1), мужским полом (ОШ 1,95 при 95% ДИ: 1,68-2,23), артериальной гипертензией (ОШ 2,11 при 95% ДИ: 1,64-2,58), сахарным диабетом (ОШ 1,95 при 95% ДИ: 1,33-2,57), индексом массы тела (ОШ 1,04 при 95% ДИ:

1,03-1,05), курением (ОШ 1,71 при 95% ДИ: 1,30-2,12), концентрацией Лп(а) (ОШ 1,9 при 95% ДИ: 1,1-2,71), уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ОШ 1,39 при 95% ДИ: 1,24-1,53) и отягощенной наследственностью по раннему развитию ССЗ (ОШ 1,83 при 95% ДИ: 1,58-2,07) [20].

По данным регистрового исследования SAFE-HEART (SpAnish Familial hypErcHolEsterolaemia cohort study) (2404 больных с генетически подтвержденным диагнозом СГХС, средний период наблюдения — 5,5 лет, зарегистрировано 12 фатальных и 122 нефатальных сердечно-сосудистых событий) были выявлены предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: возраст, мужской пол, атеросклеротическое ССЗ, артериальная гипертония, ожирение, активное курение, высокая концентрация ХС ЛНП и Лп(а). Полученные результаты легли в основу Шкалы расчета 5-летнего риска развития атеросклеротических ССЗ у больных с СГХС — SAFEHEART-RE (SAFEHEART risk-equation) [21].

Диагностика СГХС

Для установления диагноза гетерозиготной СГХС используются диагностические критерии, разработанные в Великобритании в рамках регистра Simon Broome [22], в Нидерландах — критерии DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [23] и в США — критерии MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) [24]. Чаще в клинической практике применяют критерии DLCN, учитывающие раннее развитие ИБС или значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий, наличие липоидной дуги роговицы у лиц моложе 45 лет, сухожильных ксантом, высокого уровня ХС ЛНП, раннее развитие ССЗ и ГХС у близких родственников. Итоговая сумма баллов позволяет выставить “определенный”, “вероятный” или “возможный” диагноз СГХС. У 20-30% пациентов с клиническим диагнозом СГХС дислипидемия имеет полигенный характер [25]. Для подтверждения диагноза гетерозиготной СГХС выполняется молекулярно-генетическое исследование, направленное на обнаружение патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* [26].

Наиболее рациональным подходом к выявлению новых случаев СГХС является каскадный скрининг, включающий обследование родственников пробанда [26, 27]. Реализация программ каскадного скрининга в Нидерландах привела к выявлению >28 тыс. новых случаев СГХС [1]. Каскадный скрининг может быть фенотипическим и базироваться на клинических проявлениях СГХС, либо генетическим — с выполнением молекулярно-генетического исследования и поиском мутации, выявленной у пробанда. Фенотипический каскадный скрининг проводится с использованием британских биохимических критериев СГХС для родственников

NICE (National Institute for Clinical Excellence). Выявление патологического варианта аллелей, даже при нормальном уровне липидов, позволяет выставить диагноз СГХС [26].

Лечение СГХС

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза, целевые уровни ХС ЛНП зависят от категории сердечно-сосудистого риска [28]. Больных с атеросклеротическими ССЗ относят к категории очень высокого риска. Целью гиполипидемической терапии у таких больных является снижение концентрации ХС ЛНП не менее чем на 50% от исходной и <1,4 ммоль/л (класс рекомендаций I; уровень доказательств C). При отсутствии атеросклеротического ССЗ или значимого фактора риска пациенты с СГХС относятся к категории высокого риска с целевым уровнем ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (класс I; уровень C).

Статины — первая линия медикаментозной гиполипидемической терапии больных с СГХС. Механизм действия этих препаратов основан на конкурентном ингибировании 3-гидрокси-3-метилглютарил коэнзим-А редуктазы, катализирующей синтез эндогенного ХС в организме. Лечение следует начинать с высокоинтенсивной терапии статинами (уровень I; класс A), что предполагает назначение аторвастатина в дозе 40-80 мг или розувастатина — 20-40 мг [28].

Несмотря на раннее начало лечения и прием высоких доз статинов, у части больных с СГХС не удается добиться оптимального снижения уровня ХС ЛНП и стабилизации атеросклеротического процесса [29]. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендовано добавление эзетимиба (класс I; уровень C). Эзетимиб — ингибитор абсорбции холестерина, механизм действия препарата связан с воздействием на белок, подобный белку Ниманн-Пика С1 (NPC1L1), расположенного в клеточной мембране энтероцитов тонкого кишечника протеина и ответственного за первичное всасывание ХС [30].

В настоящее время появился новый класс лекарственных средств — человеческие моноклональные антитела, ингибирующие белок PCSK9. В результате снижения уровня свободной PCSK9 увеличивается количество рецепторов к ЛНП и уменьшается содержание ХС ЛНП в плазме крови [31]. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы больным СГХС, относящимся к категории очень высокого ССЗ риска, при недостижении целевого уровня ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов в сочетании с эзетимибом или при их непереносимости (класс I; уровень C).

Эффективность двойной или тройной гиполипидемической терапии изучали в многочисленных исследованиях. Так, в рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование RUTHERFORD-2

(The RedUction of LDL-C with PCSK9 InhibiTiOn in HEteRozygous Familial HyperchOlesteRolemia Disorder-2) включались пациенты (n=331) с гетерозиготной СГХС, принимавшие максимально переносимую гиполипидемическую терапию с уровнем ХС ЛНП $>2,6$ ммоль/л. В группе терапии эволокумабом в дозе 140 и 420 мг по сравнению с группой плацебо было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 60-68% и Лп(а) на 32% [32].

Эффективность назначения алирокумаба больным с гетерозиготной СГХС оценивалась в четырех 78-недельных плацебо-контролируемых исследованиях (ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM и HIGH-FH). При этом пациенты получали максимально переносимую терапию статинами, а часть — комбинированную гиполипидемическую терапию. В исследовании ODYSSEY FH I-II (Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy) участвовали больные (n=735) с атеросклеротическими ССЗ и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, а также лица без ССЗ с ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л; в исследованиях ODYSSEY HIGH FH и LONG TERM — лица (n=522) с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 4,1$ и $\geq 1,8$ ммоль/л, соответственно. В этих исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность алирокумаба: на 24 нед. лечения снижение уровня ХС ЛНП составило 48,8% при введении 75 или 150 мг алирокумаба и на 55% — при введении 150 мг алирокумаба. На терапии алирокумабом отмечено значимое снижение уровня апоВ, ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, и Лп(а) по сравнению с плацебо [33-36].

Тем не менее, у части больных с СГХС прием гиполипидемической терапии не позволяет добиться снижения уровня ХС ЛНП до целевых значений. Применение афереза липопротеинов показано больным с гетерозиготной СГХС при наличии ССЗ атеросклеротического генеза и недостаточной эффективности максимально переносимой гиполипидемической терапии (класс I, уровень А): при уровне ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л; при прогрессировании атеросклеротического процесса, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП. Аферез также рекомендован больным с гетерозиготной СГХС, имеющим ССЗ, при повышении концентрации Лп(а) >60 мг/дл (класс I, уровень В) [37].

Результаты регистра Simon Broome показали, что в отсутствие лечения больные с СГХС имеют 100-кратное увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений в возрасте 20-39 лет и 4-кратное в возрасте 40-59 лет [38]. Но даже на терапии статинами у пациентов с СГХС сохраняется 2-кратное увеличение риска ИБС в сравнении с их здоровыми родственниками [39].

В настоящее время на территории РФ проводится многоцентровое регистрационное исследование

РЕНЕССАНС (Регистр пациЕНтов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недоСтаточной эффективНоСТЬю проводимой гиполипидемической терапии), в которое включено 1208 больных с СГХС. При включении средний уровень общего ХС составил $9,4 \pm 2,3$ ммоль/л, ХС ЛНП — $6,6 \pm 2,1$ ммоль/л, ИБС была диагностирована у 45% лиц, гиперлипопротеинемия(а) (Лп(а) ≥ 30 мг/дл) выявлена у 42% лиц. На момент включения в регистр лишь 27% больных СГХС принимали статины, в т.ч. 3% лиц находились на комбинированной гиполипидемической терапии. По данным на декабрь 2018г, 873 (72%) пациента с СГХС принимали статины, в т.ч. в высокоинтенсивном режиме — 61%, умеренно-интенсивном режиме — 39%, эзетимиб в комбинации к статинам — 11%, ингибиторы PCSK9 — 27 (2,2%) человек [40]. В небольшом наблюдательном исследовании больных с гетерозиготной СГХС (n=247), включенных в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, в течение 2 лет наблюдения было зарегистрировано 12 (5%) нефатальных сердечно-сосудистых событий. С их развитием ассоциировались ИБС — относительный риск (ОР) 9,01; 95% ДИ: 2,44-33,29 ($p=0,0001$), атеросклероз сонных артерий со стенозированием просвета $>30\%$ — ОР 9,37; 95% ДИ: 3,01-29,17 ($p=0,008$) и концентрация Лп(а) ≥ 50 мг/дл — ОР 4,02; 95% ДИ: 1,96-13,39 ($p=0,013$). Среди 114 больных с СГХС, принимающих статины, целевого уровня ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 13% пациентов, уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л — 6% больных очень высокого сердечно-сосудистого риска [41].

Дальнейшие перспективы

К настоящему времени опубликованы результаты первого клинического исследования, посвященного применению нового инъекционного лекарственного препарата инклизиран, механизм действия которого связан с подавлением синтеза PCSK9 путем воздействия на малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту [42]. Продemonстрировано устойчивое снижение уровня ХС ЛНП на 53% через 180 дней после двух инъекций препарата. Данные, полученные в последующих исследованиях, показали, что введение препарата 2 раза в год с интервалом в 6 мес. позволяет добиться устойчивого снижения уровня ХС ЛНП до 50% у больных с ССЗ атеросклеротического генеза на фоне приема максимальной гиполипидемической терапии [43].

Бемпедоевая кислота представляет собой новый лекарственный препарат, механизм действия которого связан с ингибированием фермента адензинтрифосфат цитратлиазы, катализирующей превращение цитрата в ацетилкоэнзим А в цикле реакций синтеза ХС. Бемпедоевая кислота не ак-

тивна в скелетных мышцах и потому представляется перспективной для использования у больных с непереносимостью статинов. В третьей фазе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CLEAR (Cholesterol Lowering via BEMPedоic acid, an ACL-Inhibiting Regimen) Serenity, в которое были включены 345 больных с непереносимостью статинов, показано, что на фоне приема препарата в дозе 180 мг уровень ХС ЛНП снизился на 21,4% — 95% ДИ: от -25,1% до -17,7% ($p < 0,001$) через 12 нед., концентрация высокочувствительного С-реактивного белка уменьшилась на 24,3% ($p < 0,001$). Профиль безопасности и переносимости бемпедоевой кислоты был сопоставим с плацебо [44]. В исследовании CLEAR Harmony ($n=2230$) бемпедоевая кислота назначалась пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза и/или гетерозиготной СГХС, у которых максимальная терапия статинами не приводила к достижению целевых уровней ХС ЛНП. Назначение бемпедоевой кислоты сопровождалось значимым снижением концентрации ХС ЛНП на 16,5% в сравнении с группой плацебо [45].

Литература/References

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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):3478-90. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.
2. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;9(7):e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461.
3. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. 2017;12(7):e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
4. Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur Heart J*. 2017;38(20):1580-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx136.
5. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem*. 1974;249(16):5153-62.
6. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1993;104(1-2):1-18. doi:10.1016/0021-9150(93)90171-p.
7. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6. doi:10.1038/ng1161.
8. Austin MA, Hutter CM, Zimmem RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):407-20. doi:10.1093/aje/kwh236.
9. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2541-7. doi:10.1210/jc.2002-021487.
10. Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, et al. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*. 1984;39(1):27-38. doi:10.1016/0092-8674(84)90188-0.
11. Soutar AK, Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(4):214-25. doi:10.1038/ncpcardio0836.
12. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, et al. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):823-31. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001129.
13. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2863-913. ISBN 978-0-071-36321-1.
14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
15. Kwiterovich PO, Fredrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest*. 1974;53(5):1237-49. doi:10.1172/JCI107670.
16. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):577-87. doi:10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
17. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2518-28. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
18. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2160-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.080.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of

Заключение

Несмотря на многочисленные скрининговые программы, направленные на раннее выявление СГХС, проблема ее несвоевременной диагностики по-прежнему актуальна во всем мире. Отдельное место занимает отсутствие или низкая эффективность гиполипидемической терапии у лиц с уже диагностированной СГХС. Большую проблему представляет и низкая приверженность гиполипидемической терапии, обусловленная, главным образом, боязнью побочных эффектов статинов, а также отсутствием клинических проявлений ГХС. Комбинированная гиполипидемическая терапия с применением статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 позволяет у существенного количества больных добиваться целевого уровня ХС ЛНП. В особо тяжелых случаях возможно назначение афереза липопротеинов.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Myocardial Infarction. JAMA. 2009;301(22):2331-9. doi:10.1001/jama.2009.801.
20. Akioyamen LE, Genest J, Chu A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. J Clin Lipidol. 2019;13(1):15-30. doi:10.1016/j.jacl.2018.10.012.
21. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation. 2017;135(11):2133-2144. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
22. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991;303(6807):893-6. doi:10.1136/bmj.303.6807.893.
23. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet. 2001;357(9251):165-8. doi:10.1016/S0140-6736(00)03587-X.
24. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol. 1993;72(2):171-6.
25. Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(12):2439-45. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308027.
26. Hopkins PN, Lane SR. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: clinical management and concerns. Curr Opin Lipidol. 2017;28(2):144-51. doi:10.1097/MOL.0000000000000397.
27. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, et al. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2000;4(29):1-123. doi:10.3310/hta4290.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2016;67(11):1278-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.008.
30. Garcia-Calvo M, Lisnock HG, Bull BE, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) Proc Natl Acad Sci. 2005;102(23):8132-7. doi:10.1073/pnas.0500269102.
31. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014;54:273-93. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.
32. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):331-40. doi:10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
33. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(5):473-83. doi:10.1007/s10557-016-6685-y.
34. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015;36(43):2996-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv370.
35. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11(1):195-203. doi:10.1016/j.jacl.2016.12.004.
36. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-99. doi:10.1056/NEJMoa1501031.
37. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquil N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher. 2016;31(3):149-62. doi:10.1002/jca.21470.
38. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehn422.
39. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):252-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.054.
40. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):7-13. (In Russ.) Езов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
41. Bliznyuk SA, Rozhkova TA, Ezhov MV, et al. Lipid-lowering Therapy and Predictors of Outcomes in Patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2019;37(4):36-45. (In Russ.) Близняк С.А., Рожкова Т.А., Езов М.В., и др. Особенности гиполипидемической терапии и предикторы исходов у больных с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;37(4):36-45. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0004.
42. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2017;376:1430-40. doi:10.1056/NEJMoa1615758.
43. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1067-75. doi:10.1001/jamacardio.2019.3502.
44. Jia X, Virani SS. CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? J Am Heart Assoc. 2019;8(7):e012352. doi:10.1161/JAHA.119.012352.
45. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019;380(11):1022-32. doi:10.1056/NEJMoa1803917.