

УДК: 616.153.922-071-037-08-035

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 20.01.2019
Решение о публикации принято / Accepted: 28.02.2019

ВКЛАД ФАКТОРОВ РИСКА В СТРАТИФИКАЦИЮ РИСКА ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И ТАКТИКУ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

RISK FACTORS IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: RISK STRATIFICATION AND TREATMENT TACTICS

В.В. Симерзин
М.А. Красовская
А.В. Гаглов

Vasilii V. Simerzin
Margarita A. Krasovskaya
Anton V. Gagloev

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University
(Samara, Russia)

В обзорной статье отмечено, что клиническое состояние пациентов с семейной гиперхолестеринемией и его прогноз определяется не только уровнем самой экстремальной гиперхолестеринемии, возрастом (временем экспозиции ГХС), но и наличием других традиционных и дополнительных факторов риска.

Учет этих факторов позволяет проводить риск-стратификацию пациентов с выделением групп высокого и очень высокого риска, а также дает возможность намечать стратегию и тактику их ведения.

Ключевые слова: факторы риска, семейная гиперхолестеринемия, стратификация риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

This review focuses on traditional and occasional risk factors in patients with familial hypercholesterolemia (FH) that influence their medical condition along with the level of the extreme hypercholesterolemia and their age (time of exposure to hypercholesterolemia).

The risk factors in question can define the patients' stratification in groups of high and extreme risk, assist in treatment tactics and strategy.

Keywords: risk factors, familial hypercholesterolemia, risk stratification.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Липопротеины низкой плотности (ЛНП) являются не только биомаркерами повышенного риска, но и причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [1]. Данные доказательной медицины свидетельствуют, что есть прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем общего холестерина (ОХС) и сердечно-сосудистым риском (ССР) [2, 3]. Как показали результаты исследования PESA, наблюдается прямая зависимость между значениями ХС ЛНП и распространенностью атеросклероза, начиная с уровня 1,6–1,8 ммоль/л (60–70 мг/дл) [4].

Пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) с рождения имеют пожизненную экспозицию

экстремально высокого уровня ХС ЛНП, который является основной доминирующей детерминантой, инициирующей раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [1, 3]. Так, для 55-летнего человека без СГХС кумулятивное бремя ХС ЛНП, достаточное для развития ИБС, соответствует уровню 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) [5, 6]. В то же время при наличии гетерозиготной формы СГХС кумулятивное бремя ХС ЛНП при отсутствии лечения достигается к 35-летнему возрасту, в случае начала лечения с 18 лет – к 48 годам, а при начале лечения с 10 лет – к 53 годам. При гомозиготной форме СГХС данный пороговый уровень без лечения достигается уже к 12,5 года жизни и развиваются различные формы АССЗ. У мужчин с гетерозиготной СГХС при отсутствии лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4%,

к 50 годам — у 51,4%, к 60 годам — у 85,4%, а у женщин к 60 годам — у 53,3% [7].

■ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Исходя из данных доказательной медицины, у лиц с СГХС вне зависимости от того, на каком основании поставлен диагноз (по фенотипическим клиническим критериям или по обнаружению этиологической мутации), АССЗ развиваются не в одинаковой степени. Как свидетельствует клиническая практика, риск развития ИБС у пациентов с СГХС может значительно варьировать, причем в достаточно широком диапазоне [8]. Это может быть связано с различным исходным уровнем ХС в плазме до лечения, обусловленным генетическими причинами, которые способствуют значительному повышению уровня ХС ЛНП в плазме и независимо повышают плазменную концентрацию ЛП(а), нарушением метаболизма липидов или особенностями анатомии артерий, которые также увеличивают риск развития ИБС [8]. Установлено, что у больных с СГХС на раннее развитие АССЗ (и в частности ИБС) оказывают влияние те же традиционные факторы риска (ТФР), что и у лиц без СГХС [9]. Выделяют модифицируемые ТФР (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, низкая физическая активность, ожирение, низкий уровень холестерина ЛВП) и немодифицируемые ТФР (возраст, пол, наследственные особенности и др.). Это и определяет критическую важность их количественного подсчета для оценки вероятности развития АССЗ и их осложнений [10, 11, 12]. У лиц старших возрастных групп при оценке риска необходимо учитывать социальный, психологический, когнитивный, интеллектуальный статус и этническую принадлежность [13].

■ ДИАГНОСТИКА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Изначально СГХС *per se*, т.е. сама по себе, не вызывает никаких жалоб, так как заболевание может длительное время протекать латентно и бессимптомно. У этой категории больных диагноз СГХС особенно труден и адекватная профилактика атеросклероза не проводится. Исторически диагноз СГХС наиболее часто устанавливался при появлении первых манифестных клинически значимых симптомов атеросклероза, в том числе в виде ИБС и эпизодов острых сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти [14]. При отсутствии терапии риск развития ИБС у пациентов с СГХС в 20 раз выше, чем в общей популяции, а тяжелая СГХС может приводить к развитию ИБС уже в детском возрасте. У лиц до 45 лет в 20% случаев СГХС является причиной развития ИМ [15]. Больные СГХС имеют также повышенный риск развития преждевременной [16] или скоропостижной смерти [17]. По данным доклада экспертов ВОЗ (1997), 50% мужчин с СГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС [18].

Следует отметить, что пациенты с СГХС, даже при отсутствии АССЗ, относятся к группе высокого риска, а при их наличии — к группе очень высокого риска [19]. Для клинической диагностики СГХС рекомендуется

проводить целевой скрининг среди следующих лиц: с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС, когда ОХС >7,5 ммоль/л и ХС ЛНП >4,9 ммоль/л у взрослых или ОХС >6,7 ммоль/л и ХС ЛНП >3,5 ммоль/л у детей; с индивидуальным анамнезом раннего развития АССЗ, у мужчин <55 лет, у женщин <60 лет; с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами (I C) [19, 21]. У каждого больного с СГХС для уточнения индивидуального ССР и его дальнейшей модификации рекомендуется оценивать наличие таких факторов риска атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (>1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) (I C) [9, 20]. Для выявления лиц с СГХС особое внимание следует уделять таким пациентам в кардиологических, неврологических отделениях и сосудистых центрах. При физикальном обследовании пациентов выявление сухожильных ксантом является патогномоничным признаком СГХС. Наличие кожных tuberозных ксантом в молодом возрасте характерно в большей степени для гомозиготной СГХС. Однако отсутствие ксантом и tuberозных ксантом не исключает диагноза СГХС. Наличие липоидной дуги роговицы является патогномоничным признаком СГХС только в случае ее обнаружения в возрасте до 45 лет.

Для подтверждения диагноза СГХС у лиц с суммой баллов 6 и более, согласно голландским клиническим критериям DLCN, или при постановке диагноза СГХС, согласно критериям Саймона Брума, рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на выявление мутаций в генах LDLR, APOB, PCSK9 (I C) [22]. При подозрении на семейный характер дислипидемии следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences). Это необходимо для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка — модулятора рецепторов ЛНП, apoB и PCSK9. В то же время при выявлении мутации в рамках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного пациента следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism).

■ СУБКЛИНИЧЕСКИЙ КАРОТИДНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Одним из клинически значимых атрибутов СГХС является субклинический каротидный атеросклероз, который характеризуется ранним началом и в последующем более тяжелым течением [23]. Поэтому, исходя из презумпции безопасности пациента, прогностической логики и диагностической парадигмы из вышеизложенного, следует придерживаться неотъемлемого и жесткого императива. Всех пациентов с СГХС следует обследовать не только, как отмечено выше, на присутствие других ТФР ИБС [24], но и на наличие субклинического и манифестного атеросклероза [12]. При этом у взрослых лиц с подозрением на СГХС во всех случаях рекомендуется при помощи УЗИ проводить инструментальную диагностику атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей,

когда такое поражение не было выявлено ранее (I C) [19, 25]. С помощью УЗИ сонных артерий следует оценить толщину комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ) и наличие атеросклеротических бляшек [26]. Диагноз субклинического атеросклероза должен устанавливаться с учетом общепризнанных критериев [26]. При этом для характеристики величины ТКИМ необходимо использовать стандартизированные референсные значения [27]. Несмотря на то что СГХС — генетически детерминированное заболевание, влияние конкретных генетических мутаций на особенности клинических проявлений заболевания неоднозначно [28]. Разделение пациентов с СГХС на группы высокого риска (отсутствие ИБС, субклинического атеросклероза и основных факторов риска) и очень высокого риска (наличие ИБС, субклинических изменений или основных факторов риска) позволит определить необходимую интенсивность лечения [12]. Визуализационные исследования наряду с диагностикой субклинического атеросклероза магистральных артерий позволяют выявить дегенеративные пороки сердца, изменения и кальцификацию аортального клапана и стеноз устья аорты, что особенно важно при гомозиготной СГХС и у лиц с повышением Лп(а) [29]. Базируясь на данных доказательной медицины, всем взрослым лицам 30 лет и старше (с подозрением на СГХС, не имеющим диагноз ИБС) рекомендуется проводить оценку априорной вероятности ИБС с решением вопроса о необходимости и выборе метода дальнейшей диагностики ИБС. Это даст возможность стратифицировать у этих пациентов риск развития СС осложнений и выбор тактики лечения согласно действующему клиническому руководству по ИБС (I C) [30]. Конкретный метод инструментальных исследований (ЭКГ-нагрузочный тест, визуализирующий нагрузочный тест, сцинтиграфия с нагрузкой, МСКТ коронарных артерий и др.) определяется исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предтестовой вероятности ИБС) и возможностей центра.

■ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Своевременная постановка диагноза СГХС требует агрессивных режимов коррекции ГХС с целью профилактики и лечения атеросклероза, улучшения качества жизни и прогноза. У пациентов с гетерозиготной СГХС уровень ХС ЛНП в плазме исходно, без лечения обычно колеблется от 5 до 13 ммоль/л, плохо поддается медикаментозной коррекции или больной может не переносить лечение [12, 24]. Важность раннего начала и агрессивного лечения пациентов с СГХС можно понять исходя из концепции кумулятивного бремени экспозиции холестерина ЛНП. У пациентов с СГХС для оценки риска вполне может быть полезен подсчет совокупного показателя холестерина-лет, или кумулятивного бремени холестерина [23].

У лиц с СГХС основной мишенью агрессивных терапевтических вмешательств является экстремально высокий уровень ХС ЛНП (I A) [23, 25], липидкорректирующая терапия направлена, прежде всего, на достижение и контроль целевого уровня ХС ЛНП с учетом степени их

риска и является первичной целью лечения [29]. Анализ результатов РКИ со статинами и эзетимибом показал, что есть прямая зависимость между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением риска развития не только сердечно-сосудистых событий [30], но и исходов [31], как у пациентов с перенесенными ранее (вторичная профилактика), так и без перенесенных АССЗ и СС событий (первичная профилактика). При этом уменьшение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л приводит к снижению относительного риска крупных коронарных событий на 23% и крупных сосудистых событий на 21% [32]. Метаанализ, который включал индивидуальные данные пациентов 8 рандомизированных исследований со статинами, показал следующее. Пациенты, у которых в результате лечения были очень низкие значения ЛНП, имели меньший риск кардиоваскулярных событий по сравнению с лицами с их низким уровнем [33].

Все международные и отечественные рекомендации, начиная с Национальной программы по контролю холестерина National Cholesterol Education Program (NCEP) АТР I, признают важность снижения ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска. Как отмечено в Рекомендациях ESC по ведению пациентов с дислипидемиями (2016), целевые значения ХС ЛНП в настоящее время определяются уровнем ССР [23]. У пациентов с очень высоким ССР рекомендуется достижение целевого уровня ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение ЛНП как минимум на 50%, если исходный уровень составляет 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) (I B). У пациентов с высоким ССР рекомендуется достижение целевого уровня ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение ЛНП как минимум на 50%, если исходный уровень составляет 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл) (I B).

Как указано в Российских рекомендациях (2017), всем пациентам с установленным диагнозом СГХС с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП необходимо назначить терапию статинами в высокоинтенсивном режиме (I A) [17, 20]. Он подразумевает назначение аторвастатина в дозе 40–80 мг/сут. или розувастатина в дозе 20–40 мг/сут. (I C). При этом, исходя из большого массива данных доказательной медицины, у лиц очень высокого ССР, имеющих хотя бы одно АССЗ, определен еще более низкий целевой уровень ХС ЛНП. Так, у пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть <1,5 ммоль/л или должно быть его снижение, по меньшей мере, на 50%, если уровень ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л (I B). У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть <2,5 ммоль/л или должно быть его снижение, по меньшей мере, на 50%, если уровень ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л (I B). У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть <3,0 ммоль/л (IIa C). В то же время для взрослых пациентов с СГХС высокого ССР, не имеющих в анамнезе АССЗ, целевой уровень ХС ЛНП должен составлять <2,5 ммоль/л (IIa C) [19, 23]. Кроме того, необходимо воздействие на такие ТФР атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (>1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин), ожирение (I C) [9, 18].

■ ФАКТОРЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ

У пациентов с СГХС фармакотерапия со статинами снижает в печени исходно значительно повышенный генетически детерминированный синтез ХС и вследствие этого снижается его уровень в плазме крови. В ответ на это в организме человека для поддержания нарушенного гомеостаза повышается абсорбция ХС из дистального отдела тонкого кишечника и увеличивается его уровень. Именно это снижает эффективность фармакотерапевтического вмешательства [34]. Статины повышают уровень циркуляции PCSK9, что в свою очередь уменьшает плотность рецепторов к ХС ЛНП [35]. Кроме того, статины повышают уровень циркуляции PCSK9, что уменьшает плотность рецепторов к ХС ЛНП [37]. Вызванное статинами повышение PCSK9 потенциально объясняет, почему липидснижающая эффективность статинов может быть ограничена [34, 36]. Учитывая значительный остаточный риск, при проведении высокоинтенсивной фармакотерапии статинами лиц высокого и очень высокого риска определены ключевые группы пациентов, которым нужна дополнительная терапия для снижения ЛНП. Выделены следующие типы пациентов: с высоким риском и плохо контролируемым ХС ЛНП, несмотря на лечение статинами по стандарту [37]; те, кто не может и не будет принимать статины из-за побочных эффектов [38]; с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и высоким риском преждевременной коронарной болезни, а также те, кто не может достичь целевого ЛНП [39].

Результаты программы ODYSSEY свидетельствуют в пользу того, что PCSK9-ингибиторы осуществили существенный прорыв в лечении ГХС, сравнимый с тем, который совершили статины в исследовании 4S в 1994 году [40, 41, 42]. В 2017 году Эксперты Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) разработали новые рекомендации по алгоритму принятия решения по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов СГХС с АССЗ [42]. Как отмечают эксперты ESC/EAS, назначение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у трех категорий пациентов. Прежде всего, у лиц с СГХС без установленного клинического диагноза АССЗ, но имеющих высокий или очень высокий ССР и значительно повышенный уровень ХС ЛНП, несмотря на терапию максимально переносимыми

дозами статинов + эзетимиб. Кроме того, у пациентов с подтвержденными АССЗ (ИМ, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем ХС ЛНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах ± эзетимиб. И наконец, у пациентов с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения цели дозы как минимум 3 статинов и как следствие имеют повышенный уровень ХС ЛНП [42]. При этом, как отмечают эксперты ESC/EAS, эзетимиб не является обязательным шагом перед принятием решения и назначением ингибиторов PCSK9 (на усмотрение врача и в соответствии с локальными рекомендациями). Выделены критерии для добавления ингибиторов PCSK9 пациентам с АССЗ, которые получают максимально переносимые дозы статинов:

- ХС ЛНП >3,6 ммоль/л — следует рассмотреть назначение ингибиторов PCSK9;
- ХС ЛНП >2,6 ммоль/л + наличие дополнительных факторов риска, повышающих степень риска;
- СГХС;
- СД с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими факторами риска, такими как АГ;
- тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза (тяжелый полифокальный атеросклероз с многососудистым поражением коронарных артерий и др.);
- быстро прогрессирующий атеросклероз — повторные ОКС, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт в течение 5 лет после первичного события [43].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз заболевания у пациентов с СГХС определяется не только уровнем самой экстремальной ГХС, ТФР, но и наличием субклинического атеросклероза. Это позволяет проводить их реклассификацию с выделением групп высокого и очень высокого ССР, что дает возможность наметить стратегию и тактику их ведения. Уровень ХС ЛНП >5,0 ммоль/л является не только одним из основных критериев СГХС, но и препятствием, при котором назначение статинов и эзетимиба не всегда позволяет добиться целевого уровня у лиц высокого риска ХС ЛНП <2,6 ммоль/л и особенно у пациентов очень высокого риска <1,5 ммоль/л. В этом случае лишь дополнительное назначение ингибиторов PCSK9 дает возможность добиться целевого уровня ХС ЛНП и его перманентного контроля. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–1839.
3. NICE clinical guidelines 71. Identification and management of familial hypercholesterolemia. Issue date: August 2008. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41697/41697.pdf>. Accessed Mar 2013.
4. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24):2979–2991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024>
5. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:354–359.
6. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein

- cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:791–803.
7. Peura P, Martikainen J, Soini E et al. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1823–1832.
 8. Oosterveer DM, Verschuren WJ, Schinkel AF et al. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Lipidol.* 2010;5:189–97.
 9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE 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 Dec;34(45):3478–90a.
 10. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345–1361.
 11. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis.* 2012;223:1–68.
 12. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl.* 2011;12:221–263.
 13. Claassen L, Henneman L, Kindt I et al. Perceived risk and representations of cardiovascular disease and preventive behaviour in people diagnosed with familial hypercholesterolemia. *J Health Psychol.* 2010;15:33–43.
 14. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet.* 1969. Dec 27;2(7635):1380–2.
 15. Hopkins PN, Toth PP, 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 Jun;5(3):S9–17.
 16. Widhalm K, Dirisamer A, Lindemayr A. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inher Metab Dis.* 2007 Apr;30(2):239–47.
 17. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4:21–9. [Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA et al. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2016;4:21–9. (In Russ.)].
 18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
 19. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3:5–22. [Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2017;3:5–22. (In Russ.)].
 20. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline, 2008 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005>
 21. Vuorio A, Doherty KF, Humphries SE et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis.* 2013;226:315–20.
 22. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(12):1043–60. Epub 2012 Oct 25.
 23. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14;37(39):2999–3058.
 24. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010 Dec 21;122(25):e584–636. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182051b4c
 25. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD et al. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J.* 2013;34:2368–2380. doi: 10.1093/eurheartj/ehs380
 26. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: Современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009;1:76–83. [Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial hypercholesterolemia: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy. *Kardiologiya.* 2009;1:76–83. (In Russ.)].
 27. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503–512.
 28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296
 29. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;129:S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
 30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372:2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
 31. Raymond C, Cho L, Rocco M, Hazen SL. New cholesterol guidelines: Worth the wait? *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2014 January;81(1):11–19.
 32. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1267–78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
 33. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events A Meta-Analysis of Statin Trials. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 64:485–494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
 34. Van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res.* 2009;50:730–739.
 35. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, Cousins M et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis.* 2008 Jun 11;7:22. doi: 10.1186/1476-511X-7-22
 36. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG et al. Rosuvastatin, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Concentrations, and LDL Cholesterol Response: the JUPITER Trial. *Clinical Chemistry.* 58(1):183–189. doi: 10.1373/clinchem.2011.172932
 37. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of Dyslipidemia and Lipid Goal Attainment in Statin-Treated Subjects From 3 Data Sources: A Retrospective Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2012 Dec; 1(6): e001800. doi: 10.1161/JAHA.112.001800

38. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012 May–Jun;6(3):208–15. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
39. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010 Mar;209(1):189–94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014
40. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014 Jun;28(3):281–9. doi: 10.1007/s10557-014-6523-z
41. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2014;14:121. doi: 10.1186/1471-2261-14-121
42. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014 Nov;168(5):682–9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
43. Landmesser M, Chapman J, Jane K et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia Ulf. *European Heart Journal.* 2017;10:1–13. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Симерзин Василий Васильевич
Адрес: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: simerzi@mail.ru
Тел.: +7 (927) 263 62 08.

■ Corresponding Author

Simerzin Vasily Vasilievich
Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: simerzi@mail.ru
Tel.: + 7 (927) 263 62 08.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Симерзин В.В. – д.м.н.,
профессор кафедры
факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: simerzi@mail.ru
ORCID 0000-0003-4391-6687

Красовская М.А. – врач-терапевт
клиники факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: geliosmax@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7492-8045

Гаглов А.В. – студент группы
научно-педагогического резерва СамГМУ.
E-mail: anton-gaglo@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Simerzin VV – PhD,
Professor of the Faculty
Therapy Department, SamSMU.
E-mail: simerzi@mail.ru
ORCID 0000-0003-4391-6687

Krasovskaya MA – general
practitioner in Clinics of SamSMU.
E-mail: geliosmax@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7492-8045

Gagloev AV – student Samara
State Medical University.
E-mail: anton-gaglo@yandex.ru