

УДК 616.153.922-07-08:615.272:615.382

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СЕМЕЙНЫХ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЙ

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EXTREME FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Симерзин В.В.
Фатенков О.В.
Гаглоева И.В.
Галкина М.А.
Панишева Я.А.
Сытдыков И.Х.

Simerzin VV
Fatenkov OV
Gagloeva IV
Galkina MA
Panisheva YaA
Sytdykov IKh

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Samara State
Medical University

В статье отражена медицинская и социальная значимость экстремальных семейных гиперхолестеринемий. Представлены принципы, инновационные технологии и алгоритм их диагностики, верификации диагноза, риск-стратификации пациентов и оптимизации применения агрессивной комбинированной гиполипидемической фармакотерапии и прецизионность показаний к плазмаферезу и его безальтернативность.

Ключевые слова: семейные гиперхолестеринемии, скрининг, риск-стратификация, статины, плазмаферез.

The article reveals medical and social relevance of extreme familial hypercholesterolemia. It presents the main principles, innovative technologies and an algorithm of diagnosis, diagnostic verification, risk stratification of patients and optimization of the use of aggressive combined cholesterol-lowering drug treatment and precision of indications for plasma exchange and the lack of options.

Keywords: familial hypercholesterolemia, screening, risk stratification, statins, plasma exchange.

■ ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает 57% населения. ССЗ занимают ведущую позицию среди причин госпитализаций и потерь трудоспособности населения России. В 2012 г. коэффициент смертности (число умерших на 100 тыс. населения) от ССЗ в России составил 729,3 [1]. В то же время в развитых европейских странах он в 3–4 раза ниже [2]. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – одно из самых распространенных наследственных заболеваний в мире, связанных с генетиче-

ским дефектом рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПН). СГХС в связи с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на протяжении всей жизни является наиболее частой генетической причиной раннего и преждевременного развития ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда и стенокардию [3, 4]. При этом по данным Всемирной организации здравоохранения смертность от СГХС до сих пор стоит на первом месте, несмотря на применение достаточно высокоэффективных препаратов, таких как статины, фибраты, и других агрессивных вмешательств.

До настоящего времени прямой оценки распространённости СГХС в неселективной выборке из общей популяции не проводилось. По данным Копенгагенского исследования в неселективной выборке европейской общей популяции (Copenhagen General Population Study) диагноз «гетерозиготная форма СГХС» (геСГХС) по критериям DLCN (Dutch Lipid Clinic Network – Нидерландская сеть липидных клиник) был поставлен у 69016 участников [5]. Распространённость СГХС, классифицированная как подтверждённая или вероятная (> 5 баллов по критериям DLCN), в целом составила около 1/200 [5] и была сопоставима у женщин и мужчин моложе 60 лет. В то же время в возрасте старше 60 лет число женщин, относившихся к этой категории, превышало число мужчин. Аналогичная картина наблюдалась и в исследовании по изучению распространённости данного состояния в Великобритании [6].

Если экстраполировать показатели распространённости в различных странах от 1/500 до 1/200, то число лиц с СГХС во всём мире составит от 14 до 34 миллионов человек. В то же время в отдельных субпопуляциях распространённость ещё выше [4]. Эти данные убедительно свидетельствуют о чрезвычайно низкой диагностике СГХС в большинстве стран. В России расчетная численность СГХС составляет около 300 тысяч гетерозигот и приблизительно 140-150 гомозигот. Вероятность выявления дефектного гена у родственников первой линии (родители, дети, братья, сестры) больного СГХС составляет 50%, что сопровождается достаточно высокой распространённостью заболевания в общей популяции 1:200 – 1:500. В отдельных популяциях распространённость СГХС в 8 раз выше, чем в общей популяции: у франко-канадцев – 1:270, среди ливанцев – 1:170, на территории Северной Африки – 1:100, в частности у евреев ашкенази [4].

У пациентов с геСГХС с уровнем общего холестерина (ОХС) в диапазоне 8–15 ммоль/л (310–580 мг/дл) при отсутствии лечения в результате пожизненной экспозиции гиперхолестеринемии (ГХС) ИБС, как правило, развивается у мужчин до 55 лет и у женщин 60-летнего возраста. Поэтому при выявлении геСГХС пациенты должны получать лечение липидснижающими препаратами для замедления развития атеросклероза и профилактики развития ИБС [7]. У пациентов с гомозиготной формой СГХС (гоСГХС) и уровнем ОХС в диапазоне 12–30 ммоль/л (460–1160 мг/дл) ИБС, как правило, развивается в более молодом возрасте, и нелеченные пациенты умирают до достижения 20-летия. По данным английского регистра больные СГХС в возрасте 20–39 лет имеют 100-кратное увеличение риска смерти от коронарных событий и около 10-кратного увеличения общей смертности по сравнению с общей популяцией.

Существуют два подхода к определению больных СГХС: использование клинического фенотипа, то есть признаков, определяющихся выраженностью и длительностью экспозиции ГХС, или генотипа, когда некоторые мутации определяют риск развития ишемических осложнений и ответ организма на наличие повышенного уровня холестерина. В настоящее вре-

мя для диагностики СГХС используются следующие критерии:

1. Голландские (DLCNC – Dutch Lipid Clinic Network Criteria), согласно которым диагноз СГХС может быть определенным, вероятным и возможным [8];

2. Британские (Simon Broome Registry) [6].

В основе голландских и британских критериев лежат клинические фенотипические, собственные и семейные анамнестические данные, а также генетические факторы.

3. Американские (MEDPED – Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) [9]. По этим критериям диагноз СГХС может быть определенным, предположительным и возможным.

4. Японские критерии используют в качестве порогового уровень ХС ЛНП >4,7 ммоль/л в определенной популяции и допускают использование методов рентгенодиагностики ксантом ахиллова сухожилия [10].

Исторически диагноз геСГХС был фенотипическим и сугубо клиническим. При этом выявлялись фенотипы, характеризовавшиеся наиболее тяжёлыми проявлениями, такими как раннее развитие ИБС, отягощённый семейный анамнез по ИБС, наличие сухожильных ксантом, и резко выраженным повышением уровня ХС ЛНП [3]. При генетическом типировании пациентов с СГХС выявляют генетические причины развития заболевания в виде мутации генов рецепторов ЛНП, АРОВ, PCSK9 и LDLRAP. При этом гетерозиготные мутации рецепторов ЛНП, АРОВ и PCSK9 встречаются у >90%, ~5% и ~1% лиц с геСГХС соответственно, у которых удаётся выявить связь с конкретной мутацией [4]. Распространённость мутаций зависит от этнических особенностей и конкретного географического региона. В то же время примерно в 10–40% случаев (в зависимости от используемых критериев) клинический диагноз СГХС не сопровождается наличием выявляемой мутации, которая являлась бы причиной заболевания. При этом диагноз СГХС ставится клинически без диагностированной мутации [11, 12]. Причиной гоСГХС являются гомозиготные или, чаще, комплексные гетерозиготные мутации, затрагивающие гены рецепторов ЛНП или ARH [13]. В некоторых редких случаях речь идёт о так называемой «двойной гетерозиготности», что означает наличие мутаций сразу в двух из четырёх вышеперечисленных генах. Это обычно приводит к промежуточному фенотипу между гетерозиготной и гомозиготной формами СГХС.

Результаты каскадного генетического скрининга у лиц с мутацией, являющейся причиной СГХС, показали, что, хотя в среднем у родственников с наличием той же мутации средние уровни ХС ЛНП в два раза выше по сравнению с родственниками без подобной мутации, всё же существенная доля родственников имеет уровень ЛНП ниже порогового для постановки клинического диагноза [12, 14–16]. Поэтому они имеют генетический диагноз СГХС, но не клинический [12]. Возможно, эти лица могут оказаться носителями других благоприятных генов и/или они могут вести образ жизни, уменьшающий воздействие подобной мутации. В то же время в связи с пожизненным повышением

уровня ХС ЛНП им всё же следует предложить адекватную гиполипидемическую терапию, позволяющую достигнуть целевых значений ХС ЛНП [17].

Практического врача прежде всего интересует вопрос: у кого проводить скрининг с целью выявления лиц с СГХС? Пробандов (индексные случаи, требующие дальнейшего обследования) необходимо диагностировать согласно следующим критериям [17]:

— ОХС ≥ 8 ммоль/л (≥ 310 мг/дл) у данного взрослого или у взрослого(ых) члена(ов) семьи (либо выше 95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола в конкретной стране);

— раннее развитие ИБС у данного индивидуума или у члена(ов) семьи;

— сухожильные ксантомы у данного индивидуума или у члена(ов) семьи;

— ранняя внезапная сердечная смерть у члена семьи.

Клинически наиболее высока вероятность выявления СГХС у лиц со значительно повышенным уровнем холестерина ЛНП, наличием сухожильных ксантом и/или в случае раннего развития ИБС у кого-либо из членов семьи [11]. При вероятной или подтвержденной СГХС следует провести построение родословной и каскадный скрининг членов семьи [17]. У пробанда необходимо обследовать биологических родственников первой степени родства, т.е. родителей, сибсов и детей и биологических родственников второй степени родства (это бабушки и дедушки, внуки и внучки, дяди и тети, племянницы и племянники, а также двоюродные братья и сестры). При этом «раннее развитие ИБС» определяется как развитие ИБС до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин среди родственников первой степени родства, в то время как для родственников второй степени родства соответствующие пороговые значения определяются как 50 и 55 лет [17].

Следует особо подчеркнуть, что для пациентов с СГХС такие методы количественной оценки прогностического риска, как Европейская модель SCORE или разработанная в США Фрамингемская шкала риска, неприемлемы. Это обусловлено тем, что по факту диагноза СГХС «априори» их риск существенно выше в связи с пожизненной экспозицией повышенного уровня ХС ЛНП. Однако вне зависимости от того, по каким критериям поставлен диагноз СГХС — по фенотипическим или на основании обнаружения этиологической мутации, — не у всех лиц с СГХС в одинаковой степени развивается атеросклероз и ИБС. Так, у мужчин с СГХС ИБС развивается раньше, чем у женщин. При этом, как и в других случаях ИБС [18], свой основной вклад в ее развитие помимо повышения уровня ХС ЛНП вносят иные факторы риска, что определяет критическую важность количественного подсчета факторов риска для оценки вероятности развития ИБС [19]. При этом хорошо известными факторами риска являются артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, высокие уровни триглицеридов/низкие уровни ХС ЛВП и др. [20]. Следует отметить, что из дополнительных факторов риска у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготной или гомозиготной формы СГХС мо-

жет быть значимо повышен уровень липопротеина(а) [Лп(а)] [21]. Повышение Лп(а) является важным и достаточно агрессивным сердечно-сосудистым фактором риска при СГХС, который следует учитывать при стратификации риска у пациентов и их лечении [22].

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что, поскольку при СГХС повышение ХС ЛНП является наиболее существенной и доминирующей пожизненной проблемой, именно ИБС чаще всего является основным, но не единственным проявлением и осложнением СГХС. Вследствие стойко повышенного уровня ХС ЛНП больные СГХС погибают преждевременно от ИБС [23]. В Российской Федерации среди причин сердечно-сосудистой смертности на первом месте стоит ИБС (397 случаев на 100 тыс. человек, или 53%), на втором — цереброваскулярная болезнь (233 случая на 100 тыс. человек, или 31%) [24]. У всех лиц с СГХС старше 40 лет, не получающих адекватного лечения, риск развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений следует считать очень высоким, поскольку уровни ХС ЛНП у них повышены с момента рождения [25].

Исходя из этого, разработана концепция кумулятивного бремени ХС ЛНП, согласно которой для снижения пожизненной экспозиции ГХС у пациентов с СГХС важно раннее начало лечения. Так, для 55-летнего человека без СГХС кумулятивное бремя ХС ЛНП, достаточное для развития ИБС, как правило, соответствует уровню ХС ЛНП 160 ммоль/л [26, 27]. В то же время при наличии гСГХС данное кумулятивное бремя ХСЛП при отсутствии лечения достигается к 35-летнему возрасту, а в случае начала лечения с 18 лет — к 48 годам, и в случае начала лечения с 10 лет — к 53 годам. При гоСГХС данный пороговый уровень при отсутствии лечения достигается уже к 12,5 годам жизни [17].

Известно, что у лиц с СГХС сердечно-сосудистый риск в среднем высокий, но при этом он варьирует в достаточно широком диапазоне, что говорит о целесообразности проведения исследований, позволяющих выявить атеросклеротические изменения у лиц с бессимптомным течением СГХС, либо при неясном семейном анамнезе. У пациентов с гоСГХС и у лиц с её гетерозиготной формой с повышенным уровнем Лп(а) визуализационные исследования позволяют выявить морфофункциональные нарушения, ремоделирование камер сердца, перфузию миокарда, кальцификацию аортального клапана и стеноз устья аорты [28].

У лиц с СГХС, относящихся к категории очень высокого риска, следует рассмотреть вопрос о диагностике бессимптомного коронарного атеросклероза и проведении нагрузочного ЭКГ теста, стресс-эхокардиографии, количественной оценки коронарного кальция и КТ-ангиографии. Некоторыми [29, 30], но не всеми [31] руководствами дополнительно подчёркивается значимость неинвазивных методик визуализации атеросклероза для обследования и ведения лиц с бессимптомной СГХС.

Наиболее целесообразным и экономически эффективным подходом к выявлению новых случаев СГХС является каскадный скрининг членов семей известных пробандов. Он должен быть систематическим, коорди-

нироваться централизованно специализированным центром, а также включать в себя как клинические данные, измерение липидов плазмы, так и генетические анализы. Если неизвестно о наличии этиологической мутации или невозможно выполнить генетический анализ, допускается проведение скрининга лишь на основании фенотипической диагностики и липидного спектра плазмы крови. С этической точки зрения, исходя из презумпции безопасности пациента и его права на волеизъявление, и в связи с тем, что родители не всегда могут быть и оказаться биологическими родственниками, проведение анализов ДНК у детей представляет собой определённую дилемму [32]. Кроме того, учитывая относительно небольшую долю популяции с СГХС, неясно, насколько подобный подход окажется приемлемым с практической точки зрения. В то же время его стоимость может оказаться слишком высокой с большой частотой ложноположительных результатов.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Важно отметить, что СГХС — заболевание с известными и эффективными методами лечения. После установления данного диагноза больные с СГХС должны получать гиполипидемическую терапию с целью замедления развития атеросклероза и его осложнений [7] по определенному алгоритму [31]. Назначение статинов в максимально переносимых дозах пациентам СГХС в рамках первичной профилактики позволяет улучшить прогноз этих пациентов [7]. При этом на фоне гиполипидемической фармакотерапии статинами риск сердечно-сосудистых осложнений снижается на 50%, даже несмотря на недостижение целевого уровня ХС ЛНП [33]. Исходя из этого, статины должны быть включены в список жизненно важных средств в терапии больных с СГХС. По этическим соображениям не проведено ни одного рандомизированного исследования, в котором было бы документально подтверждено превосходство гиполипидемической лекарственной терапии именно в популяции лиц с СГХС. Предлагаемые терапевтические цели лечения основаны на результатах крупных исследований гиполипидемической терапии с оценкой исходов у лиц без СГХС [34], в которых установлено, что основной терапевтической мишенью у этих пациентов является ХС ЛНП. Большой массив данных доказательной медицины, представленных многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями и метаанализами, убедительно продемонстрировал вклад снижения уровня ХС ЛНП в уменьшение частоты развития ИБС и общей смертности у лиц без СГХС (IA) [34,35]. Подробная информация получена в исследованиях, посвящённых проблеме СГХС, и отражена в ряде источников [36]. В целом эти исследования позволили установить, что уменьшение как сердечно-сосудистой, так и общей смертности пропорционально степени снижения ХС ЛНП. При этом на каждый 1 ммоль/л снижения данного показателя 5-летняя сердечно-сосудистая смертность уменьшается на 22%, а общая — на 12% [34].

Статины — препараты первого выбора вследствие большого объёма убедительных объективных показателей о снижении частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений при их применении [34, 35, 37]. Кроме того, по данным наблюдательных исследований применение статинов у пациентов с СГХС позволило снизить частоту развития ИБС [7, 38], вплоть до того, что в случае начала лечения до развития ИБС выживаемость без ИБС стала сопоставима с таковой в общей популяции. Высокоэффективный статин в максимальной дозе следует назначить при первом обращении взрослого пациента СГХС. Прежде всего, это аторвастатин в дозе 80 мг, розувастатин в дозе 40 мг или питавастатин в дозе 4 мг. В то же время симвастатин в дозе 80 мг использовать не следует, учитывая повышенный риск развития миозита и рабдомиолиза на этой дозе. Клиническую оценку эффективности и безопасности рекомендуется провести через 4–6 недель после начала лечения.

В большинстве случаев у пациентов с СГХС требуется снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного. Данные доказательной медицины показали, что при СГХС обязательным условием снижения совокупного прижизненного риска осложнений является достижение целевых уровней ХС ЛНП в динамике [39]. Эксперты руководства ESC/EAS (2011) рекомендуют пациентам с СГХС следующие целевые уровни ХС ЛНП: у детей <3,5 ммоль/л (<135 мг/дл), у взрослых без ИБС <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл) [35], а с ИБС или сахарным диабетом <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) [35]. Несмотря на применение максимальных доз высокоэффективных статинов, у многих пациентов с СГХС целевые значения холестерина ЛПНП в условиях монотерапии не достигаются.

У пациентов с СГХС, резистентной к высокоэффективному статину в максимальной дозе, дополнительно назначаются: эзетимиб (ингибитор всасывания холестерина), секвестрант желчных кислот и аферез ЛПНП или инновационные препараты, существенно снижающие уровень ХС ЛНП (mipomersen, lomitapid — одобрены в США для лечения гоСГХС — или эволокумаб и лирокумаб). Комбинация статина с эзетимибом позволяет снизить уровень холестерина ЛПНП на 60–70%.

Однако при современных методах фармакотерапии достичь целевого уровня ХС ЛНП чрезвычайно сложно. В тяжёлых случаях СГХС, сопровождающихся очень высоким сердечно-сосудистым риском, при наличии ИБС и при очень высоких уровнях ХС ЛНП, несмотря на проводимую лекарственную терапию, либо вследствие непереносимости статинов, следует рассмотреть вопрос о дополнительном проведении афереза ЛПНП, который является безальтернативным высокоэффективным и безопасным методом лечения больных с тяжёлыми проявлениями СГХС. В ходе процедуры афереза удаляется в среднем не менее 60% апоВ-содержащих липопротеидов.

По данным ряда исследователей, снижение уровня ХС ЛНП на 30–40% от исходного уровня происходит через две-три недели от начала терапии статинами в сочетании с ЛПНП-аферезом [40]. В лечении гоСГХС абсолютно показано назначение афереза липопр-

теидов ввиду малой эффективности фармакотерапии. По оценкам американских специалистов, количество больных с тяжелой геСГХС, которым необходимо проведение афереза, составляет 1 на 20 000 [41]. Известно, что увеличение уровня Лп(а) резко повышает риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с очень высоким риском, обусловленным СГХС. Именно поэтому у пациентов с СГХС и высоким уровнем Лп(а) необходимо агрессивное снижение ЛНП с помощью статинов и других препаратов. В этой популяции и у пациентов очень высокого риска с распространённым атеросклерозом и/или наличием ИБС следует рассмотреть вопрос о проведении селективного афереза ЛНП [42].

Для гоСГХС применяются аферез липопротеидов и новые препараты для снижения ХС ЛНП и липопротеида(а) (Лп(а) [43]. Видимые эффекты афереза липопротеидов у больных СГХС проявляются в уменьшении ксантом и ксантелазм, которые при постоянном проведении процедур в течение 5 лет могут полностью исчезнуть [44]. Положительный эффект афереза ЛНП проявляется в стабилизации и даже регрессии атеросклеротических бляшек в различных сосудистых бассейнах [45], что ведет к улучшению сердечно-сосудистого прогноза у этих больных. В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена аферез ЛНП рекомендуется всем больным с гоСГХС и тяжелым течением геСГХС при недостаточной эффективности медикаментозной терапии или ее плохой переносимости [46]. Селективный аферез ЛНП, проводимый еженедельно или раз в 2 недели, может снизить уровень холестерина ЛНП и Лп(а) на 50–75%; доказана клиническая эффективность данного метода лечения при тяжёлой СГХС [42].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам экономического моделирования систем здравоохранения доказана существенная эконо-

номия средств при выявлении и адекватном лечении лиц с СГХС [47]. В случае выявления мутации, являющейся причиной развития данного состояния, отмечается высокая экономическая эффективность каскадного скрининга родственников с проведением генетических анализов, поскольку мутация наследуется приблизительно в 50% случаев. Согласно имеющемуся европейскому опыту, высокоинтенсивная оптимальная гиполипидемическая терапия статинами пациентов с СГХС позволяет предотвратить 101 случай сердечно-сосудистой смерти на 1000 пролеченных. При экстраполяции этих данных на 500 млн населения Европейского Союза (среди которых, согласно расчётным значениям, имеется 1 млн пациентов с СГХС) можно сэкономить около 4700 млн евро, предотвратив сердечно-сосудистые осложнения. В то же время в случае выявления всех родственников пробанда и их оптимального лечения на протяжении 55 лет жизни это будет соответствовать экономии 86 млн евро в год [48]. Лица с СГХС создают финансовую нагрузку на систему здравоохранения на всем протяжении своей жизни; а в случае их невыявления эта нагрузка может включать в себя и затраты, связанные с преждевременным развитием ИБС, вероятность которой в данной популяции довольно высока [17]. Если же таких пациентов лечить, то их финансовая нагрузка на систему здравоохранения будет состоять из затрат на гиполипидемическую терапию и на оплату работы специалистов, которые будут диагностировать и лечить подобных пациентов. Учитывая пожизненное накопление бремени холестерина ЛПНП, пациентам с ГХС требуется интенсивная гиполипидемическая терапия, и, даже несмотря на использование более дорогостоящих препаратов, она остаётся экономически эффективной [49]. Затраты на приобретённый год жизни при проведении каскадного генетического скрининга и интенсивной терапии статинами в случае СГХС составляют от 3000 до 4000 евро, что выгодно отличает его от маммографии как метода скрининга рака молочной железы. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Информация о социально-экономическом положении России - 2013 г. <http://www.gks.ru>
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, D'Elia MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hallpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SJ, Kissela BM, Rittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Vaccary RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein D, Towfichi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292, figures. *World health report* 2008. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865;3>.
3. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863–2913.
4. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407–420.
5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956–3964
6. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolemia in routine practice: prospective registry study. *Br BMJ* 2000;321:148.

7. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423
8. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-168.
9. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171-6.
10. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokoto K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S: Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19(12):1043-60.
11. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102:1187-1193. 1193.
12. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, Martinez A, Tejedor D, Stef M. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* 2012; 221:137-142.
13. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262-268.
14. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:335-338.
15. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. 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.
16. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE. 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.
17. Nordestgaard B.G, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hofingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Avema M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal* 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/eh273:
18. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. 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.
19. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van BF, Hamilton-Craig, Clifton PM, O'Brien R, Bishop W, George P, Barter PJ, Bates T, Burnett JR, Coakley J, Davidson P, Emery J, Martin A, Farid W, Freeman L, Geelhoed E, Juniper A, Kidd A, Kostner K, Krass, Livingston M, Maxwell S, O'Leary P, Owaimrin A, Redgrave TG, Reid N, Southwell L, Suthers G, Tonkin A, Towler S, Trent R. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011;12:221-263.
20. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg Hansen A, Watts GF. 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.
21. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:522-528.
22. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256:482-490.
23. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):421-9.
24. Шальнова С.А., Конради А.О. Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал* 2012, 5 (97): 6-11.
- Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov YuA, Kontsevaya AV, Deev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB, Shlyakhto EV, Boitsov SA. Analysis of cardiovascular diseases mortality-rate in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2012, 5 (97): 6-11.
25. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl): S172-S177.
26. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. 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. doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.962458
27. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE. 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. doi: 10.1515/CCLM.2008,135.
28. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, Malhotra R, O'Brien KD, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Allison MA, Aspelund

- T. Criqui MH, Heckbert SR, Hwang SJ, Liu Y, Sjogren M, vander Pals J, Kalsch H, Muhleisen TW, Nothen MM, Cupples LA, Caslake M, Di AE, Danesh J, Rotter JI, Sigurdsson S, Wong Q, Erbel R, Kathiresan S, Melander O, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368:503–512. doi: 10.1056/NEJMoa1109034
29. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55–68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010
30. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van BF, Hamilton-Craig I, Clifton PM, O'Brien R, Bishop W, George P, Barter PJ, Bates T, Burnett JR, Coakley J, Davidson P, Emery J, Martin A, Farid W, Freeman L, Geelhoed E, Juniper A, Kidd A, Kostner K, Krass I, Livingston M, Maxwell S, O'Leary P, Owaimrin A, Redgrave TG, Reid N, Southwell L, Suthers G, Tonkin A, Towler S, Trent R. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011;12:221–263. doi:org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001
31. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5: S1–S8. doi:10.1016/j.jacl.2011.04.003
32. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009;17:720–721. doi:10.1038/ejhg.2009.26
33. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011; 124:22027. doi:org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523
34. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–1681. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5
35. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158
36. Minhas R, Humphries SE, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M, Barbir M, Lucassen A, Parke A, Wierzbicki A, Williams H, Wray R, Shaw E, Turnbull N, DeMott K, Kathoria M, Nunes V, Nherera L, Ritchie G. UK NICE Guideline on Identification and Management of FH (CG71). Internet. http://www.nice.org.uk/CG071 30 March 2013.
37. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.
38. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1–14.
39. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50 (Suppl): S172–S177. doi:10.1194/jlr.R800091-jl.R200
40. Safarova MS, Afanasieva OI. Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications. *JAD*. 2014;2:5-16.
41. Vishwanath R, Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):18-28. doi: 10.1016/j.jacl.2013.11.002.
42. Stefanutti C, Morozzi C, Di GS. Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis Working Group 2009 survey. *Ther Apher Dial* 2013;17:169–178. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.
43. Ziajka PE. Management of patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Manag Care*. 2013 Nov;19 (13 Suppl):s.; 12.
44. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:19-27.
45. Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008;198:247-55.
46. Российское Кардиологическое Общество/ Национальное Общество по изучению Атеросклероза / Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РКО/НОА/РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;4:5-53.
- Russian Society of Cardiology/Russian National Atherosclerosis Society/Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSC/RNAS/RusSCR) Guidelines. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian recommendations. V revision. Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2012;4:5-53 (in Russ.).
47. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002;324:1303. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7349.1303
48. Nherera LM. Saving lives, saving families: the health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolaemia (FH). Economics Chapter: Estimating the benefits from treatment and increasing the implementation of cascading screening. Internet. http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf (17 December 2012).
49. Nherera L, Calvert NW, Demott K, Humphries SE, Neil HA, Minhas R, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:529–536. doi: 10.1185/03007990903494934

Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи: Фатенков О.В.

Написание текста: Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гаглоева И.В.

Сбор материала: Галкина М.А., Панишева Я.А.

Обработка материала и редактирование: Сытдыков И.Х.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Фатенков О. В. – д.м.н., доцент заведующий кафедрой факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: kdmc@mail.ru

Гаглоева И. В. — д.м.н., главный специалист ТФОМС министерства здравоохранения Самарской области.
E-mail: gagloeva@samtfoms.ru

Галкина М. А. – ассистент кафедры факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: mkmk1977@mail.ru

Панишева Я. А. – врач-терапевт клиники факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

Сытдыков И.Х. – старший лаборант кафедры факультетской терапии СамГМУ
E-mail: vampirecool@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Simerzin VV – PhD, professor of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.
E-mail: simerzi@mail.ru

Fatenkov OV – PhD, Associate Professor, head of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.
E-mail: kdmc@mail.ru

Gagloeva IV— PhD, chief specialist of the Territorial Compulsory Medical Insurance Fund of Samara region.
E-mail: gagloeva@samtfoms.ru

Galkina MA — teaching assistant of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.
E-mail: mkmk1977@mail.ru

Panisheva JA — therapist of the Clinics of Faculty Therapy of Samara State Medical University.
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

Sytdykov IKh — senior research technician of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.
E-mail: vampirecool@rambler.ru

Контактная информация

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

Contact information

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