ОБЗОР

УДК 616.12-005.4:616.153.922-07-08

ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У ЛИЦ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Журба А.С., Неумержицкая К.А., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск, e-mail: sashulya.zhurba@mail.ru

В данной работе будет рассмотрена одна из возможных причин повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) у лиц с ишемической болезнью сердца. Такой причиной может быть семейная гиперхолестеринемия (СГХС). Семейная гиперхолестеринемия может быть в гетерозиготной и гомозиготной формах. Рассматривается именно гетерозиготная форма, так как ее проявления, как правило, дебютируют в зрелом возрасте и чаще всего когда пациенты уже обращаются к врачу с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы. Актуальность выявления данной патологии обусловлена тем, что гетерозиготная гиперхолестеринемия может протекать под маской неспецифического повышения ХС-ЛПНП. Обзор показывает проблему гиподиагностики геСГХС, при которой увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений, стоящих на первом месте по причинам смертности в Российской Федерации. Приведены данные об этиологии, патогенезе, эпидемиологии и клинических проявлениях геСГХС. Рассмотрены голландские (Dutch Lipid Clinic Network) и британские (Simon Broom Registry) критерии диагностики, позволяющие заподозрить геСГХС уже при первичном обращении пациента к врачу. Проблема геСГХС дополняется малой доступностью генетического исследования в нашей стране, а ряд препаратов для лечения геСГХС не входят в реестр высокотехнологичной медицинской помощи.

Ключевые слова: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, липопротеины низкой плотности, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, ингибиторы PSCK9

PROBLEM DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Zhurba A.S., Neumberzhitskaya K.A., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: sashulya.zhurba@mail.ru

In this paper, one of the possible causes of high LDL-C levels in patients with a coronary heart disease will be discussed. Such a reason may be heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH). It is considered to be a heterozygous form, as it occurs in adulthood, that is, when patients go to the doctor with complaints on the part of the cardiovascular system. The relevance of this pathology detection boils down to which is called heterozygous hypercholesterolemia, that can flow under the mask nonspecific increase of LDL-C. The survey shows the problem of underdiagnosis HeFH at which increases the risk of cardiovascular complications, this is currently standing at first place to be one of the first causes for death in the Russian Federation. The data on the etiology, pathogenesis, epidemiology and clinical manifestations HeFH. Considered the Dutch (Dutch Lipid Clinic Network) and British (Simon Broom Registry) diagnostic criteria for suspected HeFH already in the primary treatment of the patient to the doctor. The problem of HeFH pathology consists in the fact that a full diagnosis based on genetic studies in our country is difficult, and modern treatments for HeFH are considered expensive and are not included to be registered of high-tech medical care.

Keywords: heterozygous familial hypercholesterolemia, coronary heart disease, low density lipoproteins, inhibitors of HMG-CoA reductase, PSCK9 inhibitors

Цель обзора: оценить известные данные по гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у лиц с ишемической болезнью сердца.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — это генетически обусловленное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) за счёт дефектного гена, который кодирует образование ЛПНП-рецептора на мембране клетки, и вызывающее преждевременное развитие ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. При гетерозиготной форме СГХС (геСГХС) наследование дефектного

гена передаётся от одного родителя. Распространенность гетерозиготной формы составляет около 1:500 человек [3]. Манифестирует геСГХС, как правило, с развития субклинического атеросклероза, что в дальнейшем ведёт к быстрому возникновению и прогрессированию ИБС [4–6]. Существует также гомозиготная форма СГХС (гоСГХС), при которой наследование мутантного гена передаётся от обоих родителей, её распространенность значительно меньше по сравнению с гетерозиготной формой (1:300 000 – 1 000 000 человек) и возникает она в детском возрасте [4, 5]. Клинические проявления гоСГХС ярко выражены и, как правило, не вызывают затруднений при постановке диагноза.

Широко известно, что ИБС развивается у лиц с геСГХС в более молодом возрасте (у мужчин < 55 лет, у женщин < 60 лет), по сравнению с общей популяцией людей. Тем не менее, при наличии множества факторов риска, ИБС может манифестировать в более раннем возрасте и в отсутствии семейной гиперхолестеринемии, что не позволяет ориентироваться исключительно на возраст как маркер наличия семейной гиперхолестеринемии.

Среди пациентов с ИБС гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия широко распространена. По данным европейских исследований встречаемость геСГХС среди кардиологических пациентов около 9,7%, однако диагностируется не более десятой части геСГХС и лишь 5% пациентов с поставленным диагнозом получают корректное лечение [2, 7, 8]. Вероятно, это обусловлено тем, что повышение ЛПНП у лиц с ИБС не рассматривается как возможное

проявление геСГХС. При этом терапия обоих заболеваний имеет общую цель — снизить уровень липопротеинов низкой плотности, тем самым уменьшая риск развития сердечно-сосудистых событий. Поэтому низкая выявляемость данной патологии обуславливает актуальность диагностики геСГХС у лиц с ИБС для максимально эффективного лечения ишемической болезни сердца и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В развитии семейной гиперхолестеринемии лежат несколько генетических нарушений липидного обмена. В 85–90% случаев заболевание связано с мутацией в гене рецептора ЛПНП (LDLR-ген) [6, 9]. В результате его дефекта нарушается обратный захват рецепторами частиц ЛПНП. В такой ситуации ЛПНП циркулируют в крови около 5 дней вместо 3-х. При длительной циркуляции частиц ЛПНП происходит изменение их свойств: они становятся более атерогенными, чем неизмененные формы [5, 10, 11].

Модифицированные голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network/DLCN) [4]

Фактор	Баллы
Семейный анамнез	
A) Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины $<$ 55 лет, женщины $<$ 60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или родственник 1-й степени родства с XC ЛНП $>$ 95-го процентиля.	1
Б) Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с XC ЛНП > 95 процентиля	2
История заболевания	
А) У пациента ранняя (мужчины <55 лет, женщины < 60 лет) ИБС	2
Б) У пациента раннее (мужчины <55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий	1
Физикальное обследование	
А) Ксантомы сухожилий	6
Б) Липоидная дуга роговицы до 45 лет	4
Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛВП и триглицеридах)	
А) ХС ЛНП	8
Б) ХС ЛНП	5
В) ХС ЛНП	3
Г) ХС ЛНП	1
Диагноз СГХС	
Определённый	>8
Вероятный	6-8
Возможный	3-5

 Π р и м е ч а н и е : диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе (внутри группы баллы не суммируются), учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп. ЛНП — липопротеины низкой плотности, XC — холестерин.

Таблица 2

Британские диагностические критерии СГХС (Simon Broome Registry) [4]

«Определённый» диагноз ставится, если:

- O \dot{X} C > 6,7 ммоль/л или XC ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет, или OXC > 7,5 ммоль/л или XC ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого
- Плюс одно из нижеперечисленного: наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена рецептора-ЛНП, апоВ-100 или PCSK9

«Вероятный» диагноз СГХС ставится, если:

- OXC > 6,7 ммоль/л или XC ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет, или OXC > 7,5 ммоль/л или XC ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого
- Плюс одно из нижеперечисленного: отягощенный семейный анамнез до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства; ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет

Примечание: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ОХС – общий холестерин.

Другой причиной развития геСГХС является дефект гена аполипопротеина В (ароВ) [12]. АроВ входит в состав ЛПНПчастиц и обеспечивает связывание ЛПНПчастиц с рецепторами к ЛПНП. Как результат – неполное связывание в 50% случаев ЛПНП-частиц с рецепторами и, как следствие, неполное их выведение [12]. Ещё одна причина - мутация гена, кодирующего пропротеин конвертазу субтилизин/ кексин 9 типа (PSCK9), которая в норме участвует в нарушении функции ЛПНПрецептора [13]. PSCK9 образует комплекс с рецепторами ЛПНП и нарушает их связывание с ЛПНП, препятствуя тем самым утилизации ЛПНП [13, 14]

Выявлены определённые фенотипические проявления данного заболевания, а именно ксантомы сухожилий, липоидная дуга роговицы и ксантелазмы. Они могут навести на мысль о возможном наличии у пациента геСГХС. Ксантомы могут располагаться на ахилловых сухожилиях, пальцах рук, трицепсах и коленных суставах. Липоидная дуга роговицы имеет диагностическое значение, если выявляется до 45 лет, часто встречающиеся ксантелазмы не являются абсолютным диагностическим критерием геСГСХ [4, 15, 16]. Существуют клинические критерии голландские (Dutch Lipid Clinic Network) (табл. 1) и британские (Simon Broom Registry) (табл. 2), высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) которых в диагностике СГХС были продемонстрированы и для российской популяции [12, 15].

Ведущую роль в диагностике СГХС занимает генетический анализ. Генетический скрининг проводится в отношении генов LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1. Однако отрицательный результат генетического скрининга не исключает диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, так как примерно у 20% этих больных мутации выявить не удается. В свою очередь, положительный результат генетического исследования, даже при отсутствии фенотипических проявлений и диагностических критериев подтверждает данный диагноз [12].

Каким пациентам следует провести ДНК-анализ? Необходимо использовать DLCN-критерии для определения индексных пациентов (показатель DLCN > 5) или критерии Simon Broom Registry, с помощью которых пациенту установлен вероятный диагноз СГХС [12, 17, 18]. Также ДНКанализ следует проводить при обнаружении значимого субклинического атеросклероза, который можно определить с помощью дуплексного сканирования крупных артерий. Если толщина комплекса интима-медиа 1,3–1,5 или локальное утолщение на 0,5 (или на 50% от близлежащих участков), то такие данные следует трактовать как наличие атеросклеротической бляшки [19, 20, 21]. На сегодняшний день полный спектр генетических исследований в России на мутации в генах рецептора ЛПНП (LDLR), аполипопротеина В-100 (АроВ) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) проводится в Москве. Стоимость исследования панели «Семейная гиперхолестеринемия» составляет около 30 тысяч рублей, что для ряда больных представляется значимой суммой. Таким образом, возникает проблема постановки диагноза геСГХС, при её подозрении. Если пациенту с ИБС не выставляется диагноз геСГХС, при его наличии, то лечение статинами будет основано на оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений не может быть оценена у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией по шкале SCORE и Фрамингемской шкале, так как лица с диагнозом гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии уже относятся к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, а если имеются такие заболевания – к очень высокому риску [15, 22]. В случае невыявления геСГХС риск будет занижен, а соответственно лечение - неполноценным, из-за неверно установленных целевых уровней ЛПНП и нерационально подобранной дозы статинов. Таким образом, пациенты с невыявленной геСГХС не получат адекватной терапии [2, 12].

На сегодняшний день в лечении гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии на первом месте стоят препараты группы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статины), которые входят в алгоритм лечения у пациентов с ИБС [22]. По этой причине эффект от терапии статинами у лиц с данной патологией и наличием ИБС может наблюдаться, но, как правило, он непродолжителен. Такой эффект объясняется неверно установленным целевым уровнем ХС-ЛПНП, а также особенностями патогенеза геСГХС (генетически запрограммированный, прогрессирующий атеросклеротический процесс). В начале лечения пациентам с гетерозиготной формой СГХС рекомендуется снижение липопротеинов низкой плотности на 50% от исходных цифр. Затем, при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений менее 2,5 ммоль/л, а при очень высоком менее 1,8 ммоль/л [12], назначаются максимально переносимые дозы статинов. При недостаточном эффекте помимо статинов могут потребоваться другие препараты, такие как: эзетемиб и секвестранты желчных кислот [15]. В тяжёлых случаях при неэффективности медикаментозной терапии либо непереносимости лекарственных препаратов может потребоваться аферез липопротеинов (АЛ) [12, 23, 24]. АЛ – это экстракорпоральный метод лечения, с помощью которого проводят преципитацию ЛПНП. Одна процедура АЛ способна снизить уровень XC-ЛПНП на 50% от исходной. Рекомендуется его проведение еженедельно или 1 раз в две недели [12, 15, 25].

Препараты, основанные на ингибировании PSCK9, показали возможность их

применения для большого числа пациентов с гетерозиготной СГХС, когда не удаётся добиться снижения показателей ХС-ЛПНП на высоких дозах статинов или когда наблюдается их непереносимость [8, 26]. Был проведён ряд исследований (LAPLASE-2, RUTH-EFORD-2), которые показали значительное снижение уровня XC-ЛПНП. LAPLASE-2 показал снижение уровня ХС-ЛПНП у резистентных пациентов к терапии статинами на 62-65% от исходного уровня [25]. В исследовании RUTHEFORD-2 было 4 группы пациентов. Первая группа получала эволокумаб в дозе 140 мг 1 раз в две недели, вторая – 420 мг 1 раз в месяц, третья – плацебо 1 раз в две недели и четвертая – плацебо 1 раз в месяц. Все пациенты получали максимально переносимую дозу статинов и 62% пациентов дополнительно получали эзетемиб. В обеих группах пациентов на эволокумабе снизился уровень ЛПНП на 61 и 63% соответственно в течение 12 недель. В последующем уровень ЛПНП составил менее 1,8 ммоль/л у 67% пациентов из первой группы и 88% из второй [17]. В настоящее время нет широкого применения ингибиторов PSCK9 (алирокумаб, эволокумаб), в связи с высокой стоимостью данных препаратов. Так, стоимость курса терапии эволокумабом на 1 месяц составляет около 30-35 тысяч рублей [12, 15]. В нашей стране уже есть пациенты, которые получают данный вид лечения бесплатно, но их крайне мало [12, 15]. Бесплатная терапия ингибиторами PSCK9 проводится в рамках благотворительных акций от липидных центров субъектов Российской Федерации. Так как существует неразрывная связь между геСГХС и ИБС, то лечение геСГХС сводится к сердечно-сосудистой профилактике, и от того, насколько своевременно будет диагностировано данное заболевание, насколько адекватное лечение будет получать пациент, зависит время развития ИБС, её тяжесть и дальнейший прогноз для жизни.

Известно, что профилактике сердечнососудистых заболеваний отводится большое значение, так как они стоят на первом месте среди причин смерти. Поэтому для сердечно-сосудистой профилактики в семьях пробанда с геСГХС проводится семейный каскадный скрининг [12, 27, 28]. Каскадный скрининг проводится среди родственников первой и второй линии родства. Он включает в себя те же методы диагностики, что и для пробанда, и те же самые критерии. Однако для семейного каскадного скрининга предпочтительнее ДНК-анализ, так как фенотипические проявления и диагностические критерии могут вовсе отсутствовать. Каскадный скрининг позволяет выявить геСГХС на ранних стадиях, когда ещё не сформировались заболевания сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Таким образом, несмотря на достижения современной медицины, помощь пациентам с геСГХС далека от идеальной. Главная проблема заключается как раз в выявлении таких пациентов. Несвоевременность диагностики у лиц со скрытыми формами ведёт к развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца. Обращение к врачу, к сожалению, происходит при уже возникзаболеваниях сердечно-сосудистой системы, что является проблемой ранней диагностики геСГХС. Врачи-кардиологи, в свою очередь, должны помнить о данной причине повышения липопротеинов низкой плотности, подозревать геСГХС при гиперхолестеринемии, не поддающейся терапии статинами. Ведь возможно недостижение контрольных цифр обусловлено наличием у пациента такого заболевания, как гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. С помощью простых критериев диагностики геСГХС мы можем отобрать пациентов, у которых предполагаем диагноз геСГХС. Среди этих лиц можем определить тех, кто нуждается в ДНК-анализе для подтверждения диагноза и дальнейшего направления на получение бесплатного лечения таргетными препаратами – ингибиторами PSCK9. В настоящее время смертность от сердечнососудистой патологии стоит на первом месте среди всех причин смертности и большое внимание уделяется её профилактике. Выявление геСГХС – это не только стандартная постановка диагноза и назначение лечения, но и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и событий, а это то, к чему стремится современная медицина.

Список литературы

- 1. Elis A., Zhou R., Stein E.A. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. Am J. Cardiol. 2011. 108. P. 223–226. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.027.
- 2. Gerald F. Watts, Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche, J. Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J.G., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.P Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. International Journal of Cardiology, 2014. 171. P. 309–325. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.01.002.
- 3. Borge G., Nordestgaard, Chapman J., Steve E.H., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defeschel J. C., Wiegman A., Santos S.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanenl P.T., Boileau C., Averna M., Bore n J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F.H., Stroes E., Taskin en M.R. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to

- prevent coronary heart disease. European Heart Journal. 2013. 34. P. 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/eht273.
- 4. Кошечкин В.А., Малышев П.П., Рожкова Т.А., Ширманов В.И. Опыт диагностики семейной гиперхолестеринемии методом определния количества ЛПНП-рецепторов // Земский врач . 2013. № 2. С. 2–4.
- 5. Курбанисмаилова П.М., Попова А.Б., Драненко Н.Ю., Сергиенко И.В. Проблема выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Клиническая практика. 2017. № 3. С. 61–67. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-155-168.
- 6. Научное общество по изучению атеросклероза. Научный совет Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации // Семейная гиперхолестеринемия. 2018. С. 3–10.
- 7. Nanchen D., Gencer B., Auer R., Raber L., Stefanini G.G., Klingenberg R., Schmied C.M., Cornuz J., Muller O., Vogt P., Jüni P., Matter CM., Windecker S., Lüscher T.F., Mach F., Rodondi N. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2015. № 36. P. 2438–2445. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv289.
- 8. Reiner Z., Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Verschuren W.M.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L., Cooney M.T. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // European Heart Journal. 2011. № 32. P. 1769–1818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
- 9. Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009. 50. P. 172–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
- 10. Комарова Т.Ю. Новые мутации гена рецептора ЛНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Генетика. 2013. № 6. С. 773–777. DOI: 10.7868/S0016675813040061.
- 11. Корнева В.А. Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная новой мутацией гена рецептора ЛНП человека // Клиническая медицина, 2014. Т. 92. № 7. С. 49–53.
- 12. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации) // Вестник современной клинической медицины. 2017. № 2. С. 72—79. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.
- 13. Med M. Frederick R., Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Effects of AMG 145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. 2012. P. 1–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.986.
- 14. Wang L., H. Chen. Gene expression in familial hypercholesterolemia. Molecular biology, 2014. T. 48. № 1. P. 185–192.
- 15. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Ку-харчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // Евразийский кардиологический журнал. 2017. № 2. С. 7–12.
- 16. Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. Curr Atheroscler Rep. 2015. No.17(2). P. 482. DOI: 10.1007/s11883-014-0482-5.
- 17. Raal F., Stein E., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L., Langslet G., Scott R., Olsson A.G., Sullivan D., Hovingh G.K., Cariou B., Gouni-Berthold I, Somaratne R., Bridges I., Scott R., Wasserman S,M., Gaudet D. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Published Online. 2014. № 2. P. 1–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
- 18. Robinson J., Bettina S. Nedergaard, Rogers W.J. Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderateor High-

- Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. Original Investigation. 2018. P. 1870–1882. DOI: 10.1001/jama.2014.4030.
- 19. Kees Hovingh G., Davidson M.H., Kastelein J.P, O'Konor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. European Heart Journal. 2013. № 34. P. 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/eht015.
- 20. McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J., Hanotin C., Ferrand A.C., Stein E.A. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. J Am Coll Cardiol. 2012. № 59. P. 2344–2353. DOI: 10.1007/s11936-013-0272-3.
- 21. Michael D.S., Sergio F. Taking a look under the hood. Journal of Clinical Lipidology. 2018. № 5. P. 3–6. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.05.020.
- 22. Catapano A.L., Graham I, Backer D.G, Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Verschuren W.M.M., Vlachopoulos C., Wood D.A. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016. № 272. P. 37–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
- 23. Гайпов А.Э. Абсеитова С.Р. Малых Д.А. Экстракорпоральное удаление липопротеидов низкой плотности при лечении семейной гиперхолестеринемии // Клиническая медицина Казахстана. 2015. № 2. С. 15–22.
- 24. Константинов Д.Ю., Симерзин В.В. Лечение пациентов с семейными гиперхолестеринемиями // Вопросы

- управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии. М., 2017. С. 205–210.
- 25. Schwartz J., Padmanabhan A. Aqui N., Balogun R.A., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. 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 Jun; 31(3): 149–62. DOI: 10.1002/jca.21470.
- 26. Cariou B., LeMay C., Costet P. Clinical aspects of PCSK9. Atherosclerosis. 2011; 216: 258–265.
- 27. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгельдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренкова К.В., Тимощенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожакарь К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьёв В.М., Смоленская О.Г., Галявич А.С., Сафарова М.С., Попова А.В., Малахов В.В., Аншелес А.А., Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Рожкова Т.А., Соловьёва Е.Ю., Горнякова Н.Б., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией, высокая распространенность, низкая информативность, плохая приверженность // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 2. С. 5-12.
- 28. Besseling J., Kindt I., Hof M., Kastelein J.J., Hutten B.A., Hovingh G.K. Heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. Atherosclerosis. 2014. № 233. P. 220–222. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020.