

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-175-186>

# СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

В. К. Зафираки<sup>1,\*</sup>, А. М. Намитоков<sup>2</sup>, Е. Д. Космачева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

## Аннотация

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное моногенное заболевание, которое встречается с частотой ~1:250 и характеризуется высоким содержанием в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ранним развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Несмотря на то что вопросы скрининга и диагностики СГХС хорошо разработаны, а современная гиполипидемическая терапия способна значительно улучшить прогноз, выявляемость этого заболевания остается крайне низкой. Отмечено, что представления о СГХС в последние годы претерпели существенные изменения под влиянием результатов недавно выполненных крупных эпидемиологических исследований, в том числе с верификацией диагноза СГХС при помощи генетических тестов. В статье детально обсуждаются клинические проявления, а также современные медикаментозные и экстракорпоральные методы лечения СГХС.

**Заключение.** Таким образом, СГХС, которая до появления современных гиполипидемических препаратов оставалась заболеванием с плохим прогнозом из-за рано развивающихся АССЗ и связанной с ними преждевременной смерти, в настоящее время поддается успешному лечению, хотя и не устраняющему генетический дефект, но позволяющему достичь практически такой же продолжительности жизни, как в общей популяции. Однако для реализации всех возможностей современного лечения этого серьезного заболевания необходима программа скрининга таких больных, принятая на государственном уровне.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, гиполипидемическая терапия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Зафираки В.К., Намитоков А.М., Космачева Е.Д. Семейная гиперхолестеринемия: проблемы диагностики и возможности терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 175–186. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-175-186>

Поступила 03.12.2018

Принята после доработки 17.01.2019

Опубликована 25.02.2019

# FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: DIAGNOSTIC ISSUES AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Vitalii K. Zafiraki<sup>1,\*</sup>, Alim M. Namitokov<sup>2</sup>, Elena D. Kosmacheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofanova Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

<sup>2</sup> *Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. prof. S.V Ochapovsky, Ministry of Health of the Krasnodar Krai, 1 Maya str., 67, Krasnodar, 350086, Russia*

## Abstract

Familial hypercholesterolemia (FHC) is a common monogenic disease that occurs with a frequency of ~1:250 and is characterised by a high content of low-density lipoprotein (LDL) in the blood. This disease leads to the early development of atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD). Although the screening and diagnostics issues concerned with FHC are well developed and the modern lipid-lowering therapy can significantly improve the prognosis, the detectability of this disease remains extremely low. In recent years, the concept of FHC has undergone significant changes under the influence of large epidemiological studies, including verification of the FHC diagnosis using genetic tests. The article is aimed at discussing the clinical manifestations of FHC, as well as modern medical and extracorporal approaches to its treatment.

**Conclusion.** Until the advent of modern lipid-lowering drugs, FHC had remained to be a disease with a poor prognosis due to early ACVD and the associated premature death. Today, the disease is amenable to successful treatment, which, though not eliminating the genetic defect, allows almost the same life duration as in the general population to be achieved. However, all the possibilities of modern approaches to the treatment of this serious disease can be realized provided that a state-level screening program for such patients has been implemented.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, atherosclerotic cardiovascular diseases, lipid-lowering therapy

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Zafiraki V.K., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D. Familial Hypercholesterolemia: Diagnostic Issues and Therapeutic Possibilities. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 175–186. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-175-186>

*Submitted 03.12.2018*

*Revised 17.01.2019*

*Published 25.02.2019*

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — аутосомно-кодминантное заболевание, связанное с генетическим дефектом в одном из трех генов, ответственных за рецепторное поглощение клетками циркулирующих в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП): ген рецептора ЛПНП (рЛПНП), ген аполипопротеина В100 и ген пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9) [1, 2]. ЛПНП содержат большое количество холестерина (ХС), в основном в виде его эфиров с жирными кислотами, поэтому фенотипически СГХС проявляется, прежде всего, увеличением в крови уровня холестерина, находящегося в липопротеинах низкой плотности (ХС ЛПНП).

Еще в 1938 году С. Müller описал сочетание ксантом, высокого уровня холестерина в крови и развившегося в молодом возрасте инфаркта миокарда [3], а в 1960 году А. К. Khachadurian и соавт. показали, что это заболевание, получившее название СГХС, имеет в своей основе мутацию лишь одного гена и наследуется аутосомно-доминантно [4]. В 70-е годы прошлого века М. S. Brown и J. L. Goldstein описали генетически обусловленный дефект рЛПНП в качестве причины СГХС [5]. За исследования в области метаболизма ХС и выяснение патофизиологической основы СГХС М. S. Brown и J. L. Goldstein в 1985 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Представления о СГХС как о редком заболевании в последние годы претерпели существенные изменения под влиянием результатов недавно выполненных крупных эпидемиологических исследований, в том числе с верификацией диагноза СГХС при помощи генетических тестов. Так, по данным крупнейшего исследования, выполненного в Дании, частота СГХС в общей популяции составляла ~1:200, а опубликованный в 2017 году в *British Medical Journal* метаанализ сообщает о частоте 1:250 [6, 7]. В России в настоящее время отсутствуют эпидемиологические данные по распространенности СГХС в целом по стране, однако крупный эпидемиологический проект ESSE-RF позволил установить высокий преваленс СГХС в Западной Сибири, составляющий 1:108 [8]. Следует подчеркнуть, что речь идет о частоте гетерозиготной СГХС (ГеСГХС), в то время как частота гомозиготной СГХС (ГоСГХС), по современным представлениям, составляет 1:160 000-1:300 000 [9]. Низкая выявляемость СГХС представляет собой распространенную проблему в большинстве стран мира. Так, например, в США, Канаде, Франции, Италии, Японии, Бразилии и многих других странах диагноз СГХС установлен не более чем

у 1% больных от предполагаемой их численности, исходя из данных о популяционной частоте СГХС. Однако в Нидерландах, Норвегии, Швейцарии и Великобритании случаи выявленной СГХС составляют от 12 до 71% от предполагаемой численности за счет действующих там активных программ скрининга [10].

Повышенный уровень ХС регистрируется при СГХС уже с рождения, в результате длительность экспозиции высоких концентраций ХС ко времени достижения большим среднего возраста оказывается во многих случаях достаточной для развития симптомных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) — ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также атеросклероза иных локализаций [11]. При ГоСГХС проявления атеросклеротических заболеваний могут наступить уже на втором десятилетии жизни и даже раньше — описания таких клинических случаев периодически появляются в медицинских публикациях [12–14].

По данным крупного регистра в Испании, включавшего 2732 взрослых и 206 детей, средний уровень ХС ЛПНП при ГеСГХС у взрослых составлял  $6,67 \pm 1,92$  ммоль/л, у детей —  $5,51 \pm 1,61$  ммоль/л [15]. В другом регистре у больных ГоСГХС с гомозиготностью по мутантному гену рЛПНП средний уровень ХС ЛПНП —  $12,6 \pm 5,8$  ммоль/л [16].

Продолжительная экспозиция ХС ЛПНП в высоких концентрациях приводит к преждевременному развитию атеросклероза — вначале субклинического, а впоследствии и симптомного, причем ИБС является самым частым атеросклеротическим заболеванием при СГХС. По данным крупного регистра, в котором диагноз СГХС был подтвержден с помощью генетических тестов, частота АССЗ у больных ГеСГХС составляла 13% и была в три раза выше, чем у их родственников, не несущих патологических мутаций соответствующих генов [17].

До начала широкого применения статинов для лечения СГХС к 60-летнему возрасту фатальные и нефатальные коронарные события развивались примерно у 50% мужчин и 30% у женщин [18]. В статьях 15–20-летней давности сообщалось, что у больных ГеСГХС инфаркт миокарда (ИМ) развивается в среднем на 20 лет раньше, чем в общей популяции [19]. В настоящее время с появлением мощных гиполипидемических препаратов удалось значительно увеличить время до наступления первого сердечно-сосудистого события при СГХС

при условии, что пациент получает современную гиполипидемическую терапию. Если в исследовании, опубликованном в 1995 году, средний возраст появления ИБС у больных ГеСГХС составлял для мужчин  $38,8 \pm 9,4$  года, а для женщин —  $45,6 \pm 12,7$  года [20], то в настоящее время медиана возраста наступления первого сердечно-сосудистого события (в подавляющем большинстве случаев это острые и хронические формы ИБС) при ГеСГХС была 48 лет, а у родственников этих больных, не несущих патологических мутаций соответствующих генов, ответственных за развитие СГХС — 55 лет [17]. С учетом генетического характера данной патологии раннее развитие атеросклеротических заболеваний, по крайней мере у некоторых членов семьи пациента с подозрением на СГХС, является диагностически значимым.

Характерным именно для СГХС симптомом являются сухожильные ксантомы. Они представляют собой утолщения сухожилий за счет их инфильтрации пенистыми клетками, содержащими эфиры холестерина. Поражаются преимущественно сухожилия разгибателей. Наиболее часто сухожильные ксантомы располагаются в области ахилловых сухожилий и сухожилий разгибателей пальцев кисти, а также на коленях и локтях. Ксантомы могут встречаться и на коже — чаще при ГоСГХС, локализуясь на ягодицах, бедрах, кистях, коленях. Следует отметить, что ксантомы встречаются далеко не у всех больных СГХС, а частота их обнаружения увеличивается с возрастом. По данным одного из крупных современных регистров СГХС [15], ксантомы встречались у 14% больных с ГеСГХС, подтвержденной генетическими тестами, причем у детей ксантомы были особенно редки (у 0,5%). Таким образом, чувствительность этого симптома невысока и отсутствие ксантом не позволяет исключить диагноз СГХС. Имеются данные, что сухожильные ксантомы при СГХС связаны с более высоким уровнем ХС ЛПНП и более высоким сердечно-сосудистым риском [21].

Ксантелазмы — разновидность кожных ксантом, которые локализуются на веках. Ксантелазмы встречаются не только при СГХС, но и при некоторых других заболеваниях: первичном билиарном циррозе печени, хроническом холецистите, миеломной болезни, наследственной дисбеталипопротеинемии (III тип по классификации Д. Фредриксона). Поэтому они не рассматриваются в качестве диагностических критериев СГХС.

Еще один симптом СГХС — липоидная дуга роговицы, которая выглядит как белого цвета дуга или ободок вокруг радужки глаза. Однако диагностическое значение этот симптом имеет лишь в возрасте до 45 лет. У людей более старшего возраста этот феномен встречается достаточно часто и не имеет значения для диагностики СГХС.

При диагностике СГХС учитывают такие данные, как высокая концентрация ХС ЛПНП в крови, преждевременное развитие атеросклеротических заболеваний у пациента, раннее их возникновение у кого-либо из кровных родственников, кожные и сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы, а также подтверждение патологических мутаций с помощью генетических тестов, причем диагностическая значимость этих признаков разная. Все перечисленные выше признаки объединены в систему диагностических критериев Сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network criteria, сокращенно DLCN), оценивающую вес симптомов в баллах. Результатом применения этих диагностических критериев является оценка вероятности СГХС у пациента (табл. 1), измеряемая в градациях от определенной (более 8 баллов) до маловероятной (от 0 до 2 баллов). Важно отметить, что критерии DLCN должны применяться только с целью идентификации индексных случаев [10] (термин для обозначения большого СГХС, которому первому в семье с этим заболеванием установили этот диагноз).

**Таблица 1.** Критерии диагноза СГХС Сети голландских липидных клиник (DLCN)  
**Table 1.** FH diagnostic criteria of the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

Группы признаков	Баллы
<b>Семейный анамнез</b>	
Раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) у родственника 1 степени родства ИЛИ	1
Повышение уровня ХС ЛПНП >95-го перцентилля (для соответствующего возраста и пола в данной стране) у родственника 1 степени родства	1
Сухожильные ксантомы или липоидная дуга роговицы (до 45 лет) у родственника 1 степени родства ИЛИ	2

Продолжение таблицы 1

Дети до 18 лет с ХС ЛПНП >95-го перцентиля (для соответствующего возраста и пола в данной стране)	2
<b>Клинический анамнез</b>	
Раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) у пациента	2
Раннее развитие (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) ишемического инсульта или симптомного атеросклероза периферических артерий у пациента	1
<b>Физикальное исследование</b>	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
<b>Уровень ХС ЛПНП</b>	
>8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
5,0–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,9 ммоль/л	1
<b>Результаты генетического анализа</b>	
Выявление функционально значимой мутации в генах рЛПНП, апоВ-100, PCSK9	8

У родственников индексного пациента фенотипический диагноз устанавливают на основании превышения пороговых уровней ХС ЛПНП с учетом их зависимости от возраста и пола. С этой целью используют биохимические критерии СГХС для родственников пробандов, рекомендованные британским Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи NICE (табл. 2) [22]. При наличии такой возможности родственникам 1-й степени родства следует выполнить генетическое тестирование для выявления факта наследования соответствующей мутации, если она выявлена у пробанда.

Заподозрить у пациента СГХС и рассматривать его в качестве кандидата для дальнейшего обследования с использованием критериев DLCN следует в следующих случаях [10]:

- общий ХС  $\geq 8$  ммоль/л или ХС ЛПНП  $\geq 4,9$  ммоль/л;
- раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин);
- сухожильные ксантомы;
- ранняя внезапная сердечная смерть у члена семьи.

Диапазоны уровней ХС ЛПНП при СГХС и ГХС другого происхождения (прежде всего полигенной) существенно перекрываются, что подчеркивает значимость генетических тестов для выделения больных СГХС из массы дру-

гих случаев ГХС, хотя применение критериев DLCN во многих случаях позволяет с высокой вероятностью идентифицировать больных СГХС и без использования дорогостоящих генетических тестов. Патологические мутации в генах рЛПНП, апоВ-100 или PCSK9 обнаруживают в 70–80% случаев «определенной» СГХС и в 20–40% случаев с менее отчетливыми фенотипическими проявлениями [23]. Если мутации в перечисленных выше генах не выявлены, это не позволяет категорически исключить диагноз СГХС, особенно в случаях ярко выраженного фенотипа.

### Лечение

Основная задача лечения при СГХС — максимальное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, инсульт, хронические формы ИБС, атеросклеротические заболевания периферических артерий, а также снижение сердечно-сосудистой смертности, что подразумевает воздействие на все модифицируемые факторы риска, основными среди которых являются ГХС, артериальная гипертензия и курение. Целевой уровень ХС ЛПНП для больных СГХС <2,6 ммоль/л и <1,8 ммоль/л (по российским рекомендациям даже <1,5 ммоль/л), если у пациента уже имеются АССЗ или сахарный диабет 2 типа [24]. Несмотря на проведение максимальной липидснижающей терапии, этих целевых уровней далеко не всегда удается достигнуть. Так, например, по данным очень крупного регистра



**Таблица 2.** Пороговые значения уровня ХС ЛПНП в плазме крови для диагностики СГХС у родственников 1 степени родства индексного пациента в зависимости от пола и возраста  
**Table 2.** Age and gender-associated threshold values of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol for the FHC diagnosis in the first-degree relatives of an index patient

Женщины						Мужчины					
Возраст, лет						Возраст, лет					
0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55
5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

- Вероятная
- Неопределенная
- Маловероятная

SAFEHEART, лишь у 11% больных СГХС через 5 лет после включения в регистр удавалось удерживать уровень ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л [25]. В этих случаях признается допустимым снижение уровня ХС ЛПНП по крайней мере на 50% от исходного. Взрослым пациентам с СГХС гиполипидемическая терапия должна быть назначена с момента установления диагноза, детям — в большинстве случаев с 8 лет. Пациент должен быть информирован, что лечение СГХС проводится пожизненно.

Статины при лечении СГХС являются терапией первой линии, причем важен выбор статина и его дозы: должны применяться современные мощные статины в максимально переносимых дозах: 40 мг/сут розувастатина или 80 мг/сут аторвастатина [10]. Ингибируя в гепатоцитах один из ферментов, участвующих в синтезе ХС — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу, статины приводят к дефициту ХС в клетках печени. В результате происходит активация гена, ответственного за синтез рЛПНП, что

приводит к увеличению количества рЛПНП на поверхности гепатоцитов и, соответственно, более активному рецепторному поглощению находящихся в крови ЛПНП. Поскольку при ГеСГХС половина образующихся рЛПНП функционально неполноценны из-за мутации в соответствующем гене, а при ГоСГХС — все рЛПНП дефектны, эффективность статинотерапии при СГХС оказывается ниже, чем в отсутствие этого заболевания: уровень ХС ЛПНП снижается примерно на 20% вместо 40–60%, как при полигенной ГХС [26]. Дополнительный гиполипидемический эффект статинов обусловлен снижением скорости синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, которые являются предшественниками ЛПНП [27]. Монотерапия статинами при СГХС очень редко позволяет достигнуть целевых уровней ХС ЛПНП, в результате резидуальный сердечно-сосудистый риск все еще остается высоким, поэтому почти всегда возникает необходимость в комбинированном гиполипидемическом лечении. Важно также отметить, что статины не снижают концентрацию в крови атерогенного липопротеина (а), который вносит значительный вклад в резидуальный риск [28].

Практически всегда больным СГХС дополнительно к статину требуется назначение эзетимиба — первого нестатинового гиполипидемического препарата с хорошей переносимостью, что выгодно отличает его от использовавшихся в течение долгого времени в дополнение к статинам ионообменным смолам и препаратам никотиновой кислоты. Эзетимиб ингибирует процесс всасывания холестерина в просвете кишечника, приводя к снижению поступления ХС в печень. В результате увеличивается экспрессия рЛПНП на поверхности гепатоцитов. Эзетимиб, назначенный дополнительно к статину при СГХС, дополнительно снижает ХС ЛПНП на 10–15% [29].

Недавно на фармацевтическом рынке были зарегистрированы, в том числе в России, представители нового класса гиполипидемических препаратов, ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9) алирокумаб и эволокумаб — антитела к белковой молекуле PCSK9. Белок PCSK9 синтезируется преимущественно в печени, связывается с рЛПНП на поверхности гепатоцита, что приводит к разрушению рЛПНП в лизосомах. Благодаря PCSK9 происходит регуляция количества рЛПНП, участвующих в поглощении ЛПНП. В связи с этим PCSK9 сделали фармакологической мишенью для воздействия на повышенные уровни ХС ЛПНП. Антитела к PCSK9 препят-

ствуют ее взаимодействию с рЛПНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению продолжительности жизни рЛПНП и, как следствие, их количества.

Алирокумаб и эволокумаб были изучены на разнообразных контингентах больных с ГХС в рамках двух крупных научных программ PRO-FICIO и ODISSEY, в том числе в клинических исследованиях, специально спланированных для изучения терапевтических эффектов у больных СГХС. Как показали результаты этих исследований, ингибиторы PCSK9 при СГХС способны значительно снижать концентрацию ХС ЛПНП дополнительно к уже достигнутому на фоне приема статинов уровню (в том числе в сочетании с эзетимибом) [30, 31]. Так, эволокумаб у больных с ГеСГХС, уже находящихся на подобранной гиполипидемической терапии, снижал уровень ХС ЛПНП еще на 61,3% от исходного. У больных ГоСГХС, которые обычно хуже отвечают на гиполипидемическую терапию из-за дефектности всех рЛПНП, эволокумаб позволил дополнительно снизить ХС ЛПНП на 23,1% [32]. Аналогичный эффект был получен у больных СГХС на фоне лечения алирокумабом: при ГеСГХС дополнительное снижение ХС ЛПНП составило 51,4–57,9%, а при ГоСГХС — от 21,7 до 63,9%, в зависимости от варианта мутации [33, 34]. Исходя из этих данных считается, что порядка 80% больных СГХС смогут на такой комбинированной современной терапии достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП. Кроме того, выяснилось, что ингибиторы PCSK9 способны также снижать уровень проатерогенного липопротеина (а), что находится за пределами возможностей статинов и эзетимиба. Так, у больных ГеСГХС эволокумаб снизил концентрацию липопротеина (а) на 28,2–31,6%, а алирокумаб — на 17,7–20,3% [30, 33].

Результаты применения ингибиторов PCSK9 у больных СГХС подытожили Рекомендации экспертов Национальной липидной ассоциации США в 2017 г. [35]. Один из разделов этого документа содержит рекомендации по ведению больных полигенной ГХС, ГеСГХС и ГоСГХС с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл (4,9 ммоль/л) на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов в сочетании с эзетимибом или без него. Назначение ингибиторов PCSK9 у лиц с фенотипом СГХС в отсутствие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) следует рассмотреть в следующих случаях.

1. У пациентов 40–79 лет, у которых нет неконтролируемых факторов риска АССЗ или других дополнительных ключевых маркеров высокого риска, при уровне ХС

ЛПНП $\geq$ 2,6 ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq$ 3,4 ммоль/л на фоне максимальной гиполипидемической терапии.

- У пациентов 40–79 лет при наличии либо неконтролируемых факторов риска АССЗ, дополнительных ключевых маркеров высокого риска, либо генетически подтвержденной СГХС при уровне ХС ЛПНП $\geq$ 1,8 ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq$ 2,6 ммоль/л, а также у пациентов 18–39 лет при уровне ХС ЛПНП $\geq$ 2,6 ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq$ 3,4 ммоль/л.
- У пациентов с ГоСГХС при неизвестном генотипе либо с дефектом функции рЛПНП при уровне ХС ЛПНП $\geq$ 1,8 ммоль/л или ХС неЛПВП $\geq$ 2,6 ммоль/л.

К ключевым маркерам высокого риска эксперты отнесли неконтролируемую АГ, сахарный диабет, курение и семейный анамнез ранних ААСЗ, а также индекс коронарного кальция $\geq$ 300 единиц Агатстона; липопротеин (а) $\geq$ 50 мг/дл; высокочувствительный С-реактивный белок $\geq$ 2 мг/л; хроническую болезнь почек при соотношении альбумин/креатинин $\geq$ 30 мг/г.

Перспективным направлением в лечении СГХС является применение недавно появившегося класса препаратов на основе малой интерферирующей РНК. Препарат этого класса инклизиран, взаимодействуя с матричной РНК гена PCSK9, приводит к ее разрушению. В результате не происходит процесс трансляции матричной РНК на рибосомах и приостанавливается синтез кодируемого ею белка [36]. Необычным свойством инклизирана является очень большая длительность его гиполипидемического эффекта, позволяющая вводить препарат дважды в год. В настоящее время выполнены клинические исследования I и II фазы, планируется изучение препарата в рамках исследований III фазы, в том числе у больных СГХС.

Ломитапид и мипомерсен — лекарственные препараты, не зарегистрированные в России, имеющие в качестве показания к назначению ГоСГХС. Ломитапид, являясь ингибитором микросомального триглицерид-переносящего белка, снижает синтез апоВ-содержащих липопротеинов в печени и в тонкой кишке. Такой механизм действия не зависит от функционирования рЛПНП, что обосновывает применение

ломитапида при ГоСГХС [37]. Мипомерсен — гиполипидемический препарат, блокирующий синтез аполипопротеина В100, является представителем класса антисмысловых олигонуклеотидов [38]. Применяется в качестве дополнительной терапии при лечении ГоСГХС.

Аферез ЛПНП является немедикаментозным методом лечения, позволяющим избирательно удалять из крови атерогенные липопротеины. Применяется для лечения тех больных СГХС, у которых на фоне максимальной гиполипидемической медикаментозной терапии не удается достичь значимого снижения ХС ЛПНП — преимущественно при ГоСГХС. Рассматривать пациента в качестве кандидата для проведения афереза ЛПНП следует в случаях, когда, несмотря на максимальную гиполипидемическую терапию, уровень ХС ЛПНП $>$ 7,8 ммоль/л при ГоСГХС, а также при ГеСГХС с ХС ЛПНП $>$ 5,2–7,8 ммоль/л и наличии дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, либо если у больного ГеСГХС уровень ХС ЛПНП $>$ 4,1 ммоль/л и при этом имеется ИБС, другие АССЗ или сахарный диабет [39]. Женщины с СГХС при отмене гиполипидемической терапии во время беременности также должны рассматриваться в качестве кандидатов для выполнения афереза ЛПНП. Ограничивает применение данного метода лечения очень высокая его стоимость и крайне небольшое количество центров, способных выполнять аферез ЛПНП.

### Заключение

Таким образом, СГХС, которая до появления современных гиполипидемических препаратов оставалась заболеванием с плохим прогнозом из-за рано развивающихся АССЗ и связанной с ними преждевременной смерти, в настоящее время поддается успешному лечению, хотя и не устраняющему генетический дефект, но позволяющему достичь практически такой же продолжительности жизни, как в общей популяции. Однако для реализации всех возможностей современного лечения этого серьезного заболевания необходима принятая на государственном уровне программа скрининга таких больных, поскольку выявляемость СГХС в России, как и в большинстве других стран, остается крайне низкой.

### Список литературы

- Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd015
- Iacocca M.A., Chora J.R., Carrié A. et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum. Mutat.* 2018; 39(11): 1631–1640. DOI: 10.1002/humu.23634



3. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *J. Int. Med.* 1938; 95(S89): 75–84. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1938.tb19279.x
4. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am. J. Med.* 1964; 37: 402–407.
5. Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science.* 1976; 191(4223): 150–154.
6. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028
7. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461
8. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
9. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J. European atherosclerosis society consensus panel on familial hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J. Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273
11. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017; 38(32): 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
12. Widhalm K., Binder C.B., Kreissl A. et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 2011; 158(1): 167.
13. Ekici F., Özçobanoğlu S., Kardelen F. Premature coronary artery disease due to homozygous familial hypercholesterolemia in a 12-year-old girl. *Balkan Med. J.* 2018; 35(2): 208–211. DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0490
14. Nemati M. H., Astaneh B., Joubeh B. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57(2): 94–97.
15. Bourbon M., Alves A.C., Alonso R. et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis.* 2017; 262: 8–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis
16. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 560–565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu058
17. Perez de Isla L., Alonso R., Mata R. et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36(9): 2004–2010. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307514
18. Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipidemic states. *Lancet.* 1969; 2(7635): 1380–1382.
19. Hopkins P., Stephenson S., Wu L.L. et al. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(5): 547–553.
20. Ferrières J., Lambert J., Lussier-Cacan S., Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation.* 1995; 92(3): 290–295.
21. Civeira F., Castillo S., Alonso R. et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25(9): 1960–1965. DOI: 10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b
22. Starr B., Hadfield S.G., Hutten B.A. 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(6): 791–803. DOI: 10.1515/CCLM.2008.135
23. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008; 19(4): 362–368. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5
24. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий. При участии: Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (ЕАСРР). Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический жур-*

- нал. 2017; 5(145): 7–77. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
25. Perez de Isla L., Alonso R., Watts G. et al. Attainment of LDL-cholesterol treatments goals in patients with familial hypercholesterolemia. 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(11): 1278–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
  26. Raal F.J., Hovingh G.K., Catapano A.L. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 483–492. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859
  27. Raal F.J., Pappu A.S., Illingworth D.R. et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2000; 150(2): 421–428.
  28. Alonso R., Andres E., Mata N. et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(19): 1982–1989. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.063
  29. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1431–1443. DOI: 10.1056/NEJMoa0800742
  30. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4
  31. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2015; 36(43): 2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
  32. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
  33. Kastelein J.J., Robinson J.G., 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; 28(3): 281–289. DOI: 10.1007/s10557-014-6523-z
  34. Hartgers M.L., Defesche J.C., Langslet G. et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12(2): 390–396. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.12.008
  35. Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J. et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11(4): 880–890. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.001
  36. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A. et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(15): 1430–1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
  37. Blom D.J., Averna M.R., Meagher E.A. et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017; 136(3): 332–335. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208
  38. Santos R.D., Duell P.B., East C. et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 566–575.
  39. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025

## References

1. Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv015
2. Iacocca M.A., Chora J.R., Carrié A. et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum. Mutat.* 2018; 39(11): 1631–1640. DOI: 10.1002/humu.23634
3. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *J. Int. Med.* 1938; 95(S89): 75–84. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1938.tb19279.x
4. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am. J. Med.* 1964; 37: 402–407.
5. Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science.* 1976; 191(4223): 150–154.
6. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028
7. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461

8. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
9. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J. European atherosclerosis society consensus panel on familial hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J*. 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J. Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J*. 2013; 34(45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273
11. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J*. 2017; 38(32): 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
12. Widhalm K., Binder C.B., Kreissl A. et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr*. 2011; 158(1): 167.
13. Ekici F., Özçobanoğlu S., Kardelen F. Premature coronary artery disease due to homozygous familial hypercholesterolemia in a 12-year-old girl. *Balkan Med. J*. 2018; 35(2): 208–211. DOI: 10.4274/balkan-medj.2017.0490
14. Nemati M. H., Astaneh B., Joubeh B. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2009; 57(2): 94–97.
15. Bourbon M., Alves A.C., Alonso R. et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 8–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis
16. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J*. 2015; 36(9): 560–565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu058
17. Perez de Isla L., Alonso R., Mata R. et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2016; 36(9): 2004–2010. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307514
18. Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipidemic states. *Lancet*. 1969; 2(7635): 1380–1382.
19. Hopkins P., Stephenson S., Wu L.L. et al. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol*. 2001; 87(5): 547–553.
20. Ferrières J., Lambert J., Lussier-Cacan S., Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation*. 1995; 92(3): 290–295.
21. Civeira F., Castillo S., Alonso R. et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005; 25(9): 1960–1965. DOI: 10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b
22. Starr B., Hadfield S.G., Hutten B.A. 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(6): 791–803. DOI: 10.1515/CCLM.2008.135
23. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Lipidol*. 2008; 19(4): 362–368. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5
24. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russ. J. Cardiol*. 2017; 5(145): 7–77 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
25. Perez de Isla L., Alonso R., Watts G. et al. Attainment of LDL-cholesterol treatments goals in patients with familial hypercholesterolemia. 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67(11): 1278–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
26. Raal F.J., Hovingh G.K., Catapano A.L. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 483–492. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859
27. Raal F.J., Pappu A.S., Illingworth D.R. et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000; 150(2): 421–428.
28. Alonso R., Andres E., Mata N. et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63(19): 1982–1989. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.063
29. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholester-

- olemia, *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1431–1443. DOI: 10.1056/NEJMoa0800742
30. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4
31. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Eur. Heart J.* 2015; 36(43): 2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
32. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 341–350. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
33. Kastelein J.J., Robinson J.G., 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; 28(3): 281–289. DOI: 10.1007/s10557-014-6523-z
34. Hartgers M.L., Defesche J.C., Langslet G. et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12(2): 390–396. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.12.008
35. Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J. et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11(4): 880–890. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.001
36. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A. et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(15): 1430–1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
37. Blom D.J., Aversa M.R., Meagher E.A. et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017; 136(3): 332–335. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208
38. Santos R.D., Duell P.B., East C. et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 566–575.
39. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ij-card.2013.11.025

## Контактная информация / Corresponding author

**Зафираки Виталий Константинович;** тел.: +7 (861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; ул. Станкостроительная, д. 5, кв. 46, г. Краснодар, 350007, Россия.

e-mail: [vzaphir@mail.ru](mailto:vzaphir@mail.ru)

**Vitalii K. Zafiraki;** tel.: +7 (861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; Stankostroitelnaya str., 5-46, Krasnodar, 350007, Russia.

e-mail: [vzaphir@mail.ru](mailto:vzaphir@mail.ru)