

ПРОБЛЕМА ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

¹Курбанисмаилова П.М., ¹Попова А.Б., ²Драненко Н.Ю., ¹Сергиенко И.В.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ,
²СП «Кардиологический диспансер» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко»

В обзоре представлены современные данные, касающиеся этиологии и эпидемиологии семейной гиперхолестеринемии (СГХС), алгоритмов выявления пациентов с СГХС с использованием клинических шкал, генетического тестирования, каскадного скрининга. Приведены актуальные тактики лечения семейной гиперхолестеринемии, в том числе у детей и беременных женщин.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, генетическое тестирование.

ASPECTS OF DETECTING PATIENTS WITH FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA

Kurbanismailova P.M., Popova A.B., Dranenko N.Yu., Sergienko I.V.

The review presents current data regarding the etiology and epidemiology of familial hypercholesterolemia (FH), algorithms for identifying patients with FH using clinical scales, genetic testing, cascade screening. The current tactics of treatment of family hypercholesterolemia, including in children and pregnant women, are given.

Key words: familial hypercholesterolemia, cascade screening, genetic testing.

Этиология и эпидемиология СГХС

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное аутосомно-доминантное нарушение метаболизма липопротеидов, обусловленное мутациями генов, кодирующих выработку рецепторов ЛНП (LDLR), гена апо-липопротеина В-100, гена PCSK9. Это приводит к стойкому повышению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), что сопровождается двадцатикратным увеличением риска ишемической болезни сердца (ИБС). СГХС впервые описана в 1938 году (Müller C.) как «врожденная ошибка метаболизма», которая приводит к высокому уровню холестерина в сыворотке крови и инфаркту миокарда в молодом возрасте. Уже тогда было высказано предположение, что СГХС имеет аутосомно-

доминантный тип наследования, определяемый отдельно взятым геном [1]. В 1960 году было показано, что заболевание проявляется в виде двух клинических форм: менее тяжелой гетерозиготной (геСГХС) и более тяжелой гомозиготной (гоСГХС) [2], к 1965 году было установлено, что СГХС обусловлена патологическим метаболизмом ЛНП [3]. Позже Brown и Goldstein продемонстрировали, что СГХС вызывается мутацией гена ЛНП-рецептора [4]. За работы по регуляции метаболизма ХС в организме человека и выяснение причины развития СГХС они были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины (1985).

СГХС характеризуется высокой пенетрантностью: половина потомства от одного родителя наследует врожденную патологию (распро-

страненность гетерозиготной СГХС 1:300-1:500, гомозиготной СГХС 1:1 млн) [5]. Распространенность гетерозиготной СГХС в разных странах неодинакова, более высокая встречаемость СГХС отмечается в популяциях канадцев французского происхождения, африканеров и индейцев Южной Африки, евреев-ашкенази, финнов (“эффект родоначальника”) [6, 7]. В неселективном исследовании, проведенном в Дании и включающем 69 тыс. участников, получены данные о распространенности геСГХС 1:137 (по критериям Dutch Lipid Clinic Network) [8].

Популяционные исследования показали, что число больных СГХС во всем мире находится в пределах в 14-34 млн., однако менее чем 10% из них обнаружены, и только 5% больных получают адекватное лечение [9]. Таким образом, СГХС является одним из наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений. Доля диагностированных случаев в различных странах значительно колеблется: в частности, в Нидерландах установленный диагноз имеют 71 % больных с геСГХС, в Норвегии – 43%, в Исландии – 19%, в Швейцарии – 13%, в Великобритании – 12%, в Испании – 6%, в Бельгии – 4%, в Словакии и Дании – по 4%, в Южной Африке – 3% [9]. В остальных странах, в том числе и в России, количество диагностированных случаев СГХС составляет менее 1%. Следует признать, что наши знания о географическом распределении и эпидемиологии геСГХС и гоСГХС являются неполными, истинное количество больных СГХС в России неизвестно, диагноз СГХС ставится крайне редко, оценка распространенности данного заболевания базируется на результатах эпидемиологических исследований, проведенных в других странах.

Как правило, у мужчин и женщин с геСГХС и уровнем общего холестерина 8-15 ммоль/л (310-580 мг/дл) ИБС развивается в возрасте 55 и 60 лет, соответственно. При этом атеросклероз коронарных артерий при геСГХС обнаруживается у мужчин уже в возрасте 17 лет, у женщин – в 25 лет [10]. Однако, в случае ранней диагностики и своевременно начатого лечения геСГХС на фоне гиполипидемической терапии возможно предотвращение развития атеросклероза и возникновения ранней ИБС [11, 12]. При гоСГХС с уровнем общего холестерина 12-30 ммоль/л (460-1160 мг/дл) наблюдается преждевременное развитие ИБС, и без лечения многие пациенты не доживают до 20 лет.

Учитывая высокую смертность от СГХС во всем мире, существует острая потребность в раннем выявлении и лечении этого заболевания, оценке состояния органов-мишеней [13-16]. Во многих странах (Нидерланды, Великобритания, США, Франция, Австралия, Новая Зеландия) для регистрации лиц с генетическими нарушениями липидного обмена созданы национальные регистры, благодаря которым достигнуты положительные результаты по детекции и лечению СГХС. Также, благодаря работе крупных национальных регистров, в Великобритании разработаны критерии Саймона Брума (Simon Broome), принимающие в расчет уровень общего ХС и ХС ЛНП плазмы (включая различие этих уровней у детей и взрослых), доказательство доминантного типа наследования ИБС или гиперхолестеринемии, а также возраст, в котором развилась ИБС среди членов семьи [17]. В Нидерландах разработана похожая диагностическая схема – Dutch Lipid Clinic Network [18]. Она включает аналогичные критерии, но оценивает их значимость в баллах, что более удобно для клинической практики. В американской программе MEDPED основным диагностическим критерием является уровень ХС ЛНП как для категории общей популяции, так и для родственников больных. При этом используется принцип априорной вероятности (50%, 25%, 12,5%) мутации апоВ-100 рецептора у обследуемого в зависимости от степени родства [19]. В Японии диагноз СГХС ставят при выявлении не менее двух из перечисленных ниже признаков: ХС ЛНП > 180 мг/дл (4,65 ммоль/л), наличие сухожильных и кожных ксантом, отягощенный наследственный анамнез по СГХС или преждевременное развитие ИБС у родственников первой или второй линии родства [20].

Существуют основания полагать, что распространенность СГХС в РФ значительно выше, чем в странах с установленной частотой 1:500. Так, в исследовании, проведенном в ЗАО г. Москвы, из 2400 лиц, обратившихся в поликлинику, уровень общего холестерина (ОХС) был более 7,5 ммоль/л у 12,2%, ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л – у 10,9%. Также следует привести данные, полученные в г. Самара, где из 9272 пациентов, обратившихся в поликлинику, уровень ОХС выше 7,5 ммоль/л был выявлен у 9,4% [21]. Таким образом, логично предположить, что недооценка значимости гиперхолестеринемии частично обуславливает высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности в России. Исследование по возможности

использования показателей липидного профиля для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в оценке распространенности атеросклеротического поражения у лиц с высокой гиперхолестеринемией позволит установить значимость данного фактора риска, поможет определить пороговые значения холестерина в зависимости от пола и возраста, и, как следствие, приведет к более раннему выявлению субклинического атеросклероза, а также будет способствовать созданию алгоритмов по своевременной диагностике и профилактике ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом. Резюмируя вышесказанное, есть основания полагать, что создание регистров позволит оптимизировать детекцию больных с СГХС, в том числе детей, улучшить информированность больных о своем заболевании, повысит эффективность лечения и значимо снизит риск ССО.

Алгоритм выявления пациентов с СГХС **Клинические шкалы**

Существует ряд фенотипических критериев для диагностики СГХС у взрослых, однако они не согласованы на международном уровне [22, 23]. Фенотипические признаки обусловлены выраженностью и длительностью экспозиции высокого уровня холестерина. Ксантомы сухожилий патогмоничны для СГХС и представляют собой локальные инфильтраты пенистых клеток, содержащих липиды и гистологически похожих на атерому. Наиболее частой локализацией ксантом являются участки, подвергающиеся травматизации, такие как локти, колени, ахилловы сухожилия и сухожилия-разгибатели пальцев кистей (в области пястно-фаланговых суставов, иногда они располагаются в области бугристости большеберцовой кости (поднадкостничные ксантомы), в области ягодиц они, как правило, имеют линейное расположение и могут наводить на мысль о наличии феномена Кебнера [24]. Хотя сухожильные ксантомы специфичны для СГХС, это низкочувствительный маркер заболевания с частотой, которую можно приблизительно оценить по формуле “возраст минус 10” [25]. Кроме того, ксантомы могут наблюдаться при ситостеролемии и церебротендинозом ксантоматозе, поэтому для верификации диагноза рекомендуется провести ДНК-диагностику и анализ уровня фитостерола в плазме крови [26, 27]. Липоидная дуга роговицы представляет собой отложение липидов белого цвета в роговице в виде наружной

арки или ободка радужки, но данный признак является стигмой СГХС только у больных до 45 лет. Ксантелазмы, как и сухожильные ксантомы, представляют собой отложение липидов в экстравакулярных тканях. Однако наличие, как и отсутствие фенотипических признаков (ксантом, ксантелазм) не подтверждает диагноз.

Помимо фенотипических критериев используются генотипические. В настоящее время для диагностики СГХС общепринятыми считаются британские, голландские и американские критерии. По Simon Broome диагноз СГХС может быть определенным или вероятным, а по Dutch Lipid Clinic Network – определенным, вероятным и возможным [28]. Что касается критериев MEDMED, то они наиболее удобны и просты в использовании, так как для постановки диагноза СГХС предусмотрено определение уровня холестерина, стандартизированного по степени родства и возрасту обследуемого. Преимуществами данных критериев является экономически оправданная стоимость обследования при выявлении индексных пациентов с СГХС.

Генетическое тестирование

Генетическое обследование для постановки диагноза СГХС или клинической оценки обычно не требуется, но может быть полезным, если постановка диагноза вызывает затруднение. Большинство случаев СГХС вызваны мутациями в трех генах: ЛНП-рецепторов (LDLR), апо-липопротеина В-100 (APOB) и PCSK9, обуславливающих 6%, 14% и 2,3% случаев данного заболевания соответственно [29]. Патогенные мутации в одном из этих генов определяют приблизительно у 70% фенотипически определенных больных с СГХС и у 20% с фенотипически вероятным/возможным диагнозом СГХС [26, 27]. С помощью новых молекулярных методов, таких как секвенирование генома, возможна детекция большего количества мутаций [30]. Это становится особенно значимым в условиях изучения многонационального населения [31]. Около 95% мутаций идентифицировано в гене LDLR, 4-5% в гене APOB, и менее 1% – в гене PCSK9 [26, 27]. В настоящее время описано более 1288 вариаций гена LDLR, из них 79% являются патогенными, 4 вариации для гена APOB, 167 – для PCSK9 [32, 33]. Принимая во внимание высокую вариабельность мутаций, у многих больных с возможным СГХС не удастся подтвердить диагноз при помощи генетического исследования [26, 29]. Таким образом, при лечении больных следует

ориентироваться на уровень липидов в плазме и риск развития ССЗ [22, 23]. В Западной Австралии проведено обследование родственников 100 индексных пациентов с генетически верифицированным диагнозом СГХС. Из 366 родственников, протестированных на СГХС, у 188 (51,4%) была выявлена патогенная мутация [34]. Также в одном из исследований для сравнения клинических последствий проведения каскадного скрининга против нескрининга использовалась марковская модель, состоящая из трех пунктов: «жизнь с ИБС», «жизнь без ИБС», «смерть». Этот анализ в рамках австралийской популяции показывает, что каскадный скрининг для СГХС, включающий генетическое тестирование и измерение концентрации ХС ЛНП, а также терапия статинами, является экономически оправданным и эффективным средством предотвращения ИБС в семьях с риском СГХС [35, 49]. Генетический анализ СГХС имеет первый уровень доказательности [36], и последовательная реализация каскада генетического скрининга является эффективным и приемлемым методом для обнаружения больных с СГХС и минимизации риска развития ИБС и связанных с ним осложнений у данных пациентов [37].

Каскадный скрининг

Наилучшим способом для выявления больных с СГХС признан подход, основанный на обследовании родственников индексного пациента – каскадный скрининг. Данный подход значительно эффективнее и дешевле популяционного и избирательного скрининга, в популяционных исследованиях доказана экономическая эффективность такого подхода [28]. Рекомендуется проводить универсальный скрининг повышенного уровня холестерина в плазме крови. Подозрения на СГХС должны появиться в случае повышения уровня ХС ЛНП на фоне приема гиполипидемических препаратов при заборе крови натощак: у взрослых (≥ 20 лет): ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л (190 мг/дл); у детей и подростков (младше 20 лет): ХС ЛНП $>4,1$ ммоль/л (160 мг/дл) [38].

При выявлении гиперлипидемии необходимо провести сбор семейного анамнеза в отношении повышенного уровня холестерина и сердечно-сосудистых заболеваний по родственной линии отца и матери пациента. Вероятность СГХС выше у пациентов, в семье которых наблюдались случаи высокой гиперхолестеринемии, а также ранее развитие ИБС (у мужчин до 55

лет, у женщин – до 65). Липидный профиль для детей с отягощенной наследственностью необходимо определять с двух лет, в то время как к 20 годам он должен выполняться всем.

При выявлении высоких уровней ХС ЛНП клиницисту необходимо в первую очередь заподозрить СГХС и провести сбор семейного анамнеза. Вероятность СГХС при указанных ниже уровнях ХС ЛНП приблизительно составляет 80% от общей популяции по данным национальной липидной ассоциации (NLA):

ХС ЛНП ≥ 250 мг/дл (6,5 ммоль/л) у пациентов от 30 и старше

ХС ЛНП ≥ 220 мг/дл (5,7 ммоль/л) у пациентов от 20 до 29 лет

ХС ЛНП ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) у пациентов до 20 лет

Индексные пациенты являются кандидатами для каскадного скрининга. В этом случае скрининг приводит к эффективному выявлению СГХС [22, 23]. Как правило, каскадный скрининг состоит из определения типа мутации индексного пациента, далее следует скрининг родственников 1 и 2 линии родства путем определения уровня липидов и наличия индексной мутации у родственников [18, 20]. Врачу-липидологу, отбирающему родственников для обследования на предмет наличия СГХС, необходимо обладать специальной профессиональной подготовкой, так как следует обсудить с индексным пациентом необходимость оповещения его семьи, последствия для их здоровья при несвоевременной диагностике СГХС. Вновь выявленные случаи побуждают к обследованию остальных родственников. В случае невозможности проведения ДНК-диагностики следует использовать критерии MEDPED, стандартизированные по полу и возрасту, что позволит диагностировать СГХС у данной категории больных по уровню ХС ЛНП [23].

Дети с потенциальным развитием геСГХС также должны быть скринированы как можно раньше, предпочтительно в возрасте от 5 до 10 лет. В этом возрасте возможно выявить потенциальную возможность развития прогрессирующего атеросклероза, обнаружить пациентов с наличием или отсутствием наследственной дислипидемии. Ранний скрининг может быть наиболее оправдан у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом, развитием ИБС в возрасте до 55 лет, особенно у родственников 1 степени родства [39, 40], а также по специальной просьбе родителей, желающих

модифицировать образ жизни ребенка с раннего возраста. С целью обнаружения СГХС в детском возрасте, основываясь на семейном анамнезе, следует рассмотреть три стратегии: каскадный скрининг, универсальный скрининг, или селективный скрининг [41, 42]. В разных странах используются различные стратегии, основанные на имеющихся ресурсах, на стандартах медико-санитарной помощи и рекомендациях со стороны местных групп экспертов. В ряде европейских стран и Австралии каскадный скрининг проводят на основе генетического тестирования [18, 23, 43], тогда как в США, начиная с двухлетнего возраста, проводится селективный скрининг и универсальный скрининг в возрасте 9-11 лет [22, 38]. Универсальный скрининг желательно проводить до достижения половой зрелости, что практикуется в Словении и в некоторых университетах в Японии, но рентабельность данной стратегии остается неизвестной [41].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время определение ОХС и его фракций не входит в стандарты обследования детей, хотя необходимость проведения такого анализа не вызывает сомнений. В Российской популяции до сих пор не разработаны стандартизированные по полу и возрасту референсные значения ХС ЛНП.

Лечение семейной гиперхолестеринемии

СГХС является одной из двух наиболее часто диагностируемых нарушений липидного обмена у детей и подростков (вторая – семейная комбинированная гиперлипидемия). У детей с СГХС диета является краеугольным камнем лечения. Поскольку у данных больных наблюдается преждевременный риск развития атеросклероза, особенно у мужчин, с целью снижения риска развития ИБС рекомендовано инициировать гиполипидемическую терапию с детства.

С 1990 г. проводятся исследования по применению статинов у детей с СГХС (в возрасте от 7 до 17 лет). Проведено 8 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, включающих 1074 пациента. В целом, терапия и время наблюдения было коротким (в среднем 24 недели, в диапазоне от 6 недель до двух лет). Статины снижали среднюю концентрацию ХС ЛНП во всех временных точках. Уровни АЛТ, АСТ, КК не отличались между обследуемой и контрольной группами в любой момент времени. Появление миопатии и других клинически нежелательных побочных явлений наблюдалось с небольшой частотой, одинаковой в обеих

группах. Таким образом, в краткосрочной перспективе применение статинов у детей считается безопасно [10]. Также имеются данные об относительной безопасности долгосрочного применения статинов у детей с геСГХС с 7 лет [44].

Гиполипидемическую терапию следует инициировать в возрасте 8-10 лет и начинать с малых доз препарата [23, 38, 43]. В особых случаях, например, у пациентов с гоСГХС, терапию статинами следует начинать в более раннем возрасте [38]. FDA одобрено 6 статинов (розувастатин, аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин) в качестве дополнения к диете для снижения повышенного уровня ХС ЛНП у детей 10 лет и старше [45, 46]. Как правило, статины снижают уровень ХС ЛНП на 23-40% [47]. Целевые значения уровня холестерина для мальчиков и девочек не различаются, они составляют <4,0 ммоль/л для детей 8-10 лет и <3,5 ммоль/л для детей старше 10 лет [48]. При наличииотягощенного семейного анамнеза и других модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, целевые значения холестерина могут быть снижены и рекомендована интенсификация терапии [49, 50].

При недостижении целевых значений ХС ЛНП может потребоваться комбинированная терапия. Секвестранты желчных кислот (колевесалам, холестирамин, колестипол) снижают уровень ХС ЛНП от 10 до 20%, но холестирамин и колестипол связаны со значимыми нежелательными побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (запоры) и ухудшением аппетита, и, как следствие, плохо переносятся [51, 52]. Колевесалам можно использовать в педиатрической популяции (мальчики и девочки в пубертатном периоде в возрасте от 10 до 17 лет) в качестве монотерапии и в комбинации со статинами. Этот препарат доступен в таблетках или порошке, он связан с относительно небольшим количеством побочных эффектов [53]. Применение эзетимиба у детей не одобрено FDA. На данный момент нет рандомизированных плацебо-контролируемых исследований лечения гоСГХС у детей. Однако, у пациентов с гоСГХС следует применять более высокие дозы статинов, в большинстве случаев требуется проведение афереза ЛНП не менее 1 раза в неделю. В некоторых случаях может рассматриваться трансплантация печени.

У женщин с СГХС в качестве метода контрацепции рекомендуется применять оральные контрацептивы, содержащие эстроген в

малых дозах. Пациенткам старше 35 лет следует предпочесть внутриматочные спирали, а также барьерные методы контрацепции [54, 55]. Прием статинов, эзетимиба и ниацина, из-за их тератогенного действия, следует прекратить по крайней мере за 4 недели до прекращения контрацепции, а также не рекомендуется применение этих препаратов во время беременности и в период лактации [56]. В случае незапланированной беременности в период нахождения на гиполипидемической терапии, следует помнить о вероятности осложнений для плода.

В течение физиологически протекающей беременности наблюдается отчетливая тенденция к повышению уровня холестерина и триглицеридов, которая обусловлена воздействием эстрогена и прогестерона на метаболизм липопротеинов [57]. Согласно данным 21 исследования, уровень общего холестерина во время беременности повышается на 46%, ЛНП на 60%, ЛВП на 10% [58].

ГоСГХС является очень редким заболеванием, которое может представить угрозу для матери и плода во время беременности. Исследования, проведенные на животных и людях, показали, что высокий уровень материнского холестерина приводит к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения. Это увеличивает риск осложнений для матери и плода, таких как торможение развития, преэклампсии и риск выкидышей [59, 60]. Гемодинамический стресс во время беременности может обострять сердечно-сосудистые заболевания и вызывать острые события, вследствие чего некоторые специалисты рассматривают гоСГХС как противопоказание к беременности [61]. Таким образом, у женщин, планирующих беременность, следует провести детальную оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время нет четких руководств по ведению беременных с СГХС. Беременным следует модифицировать образ жизни, скорректировать диету, отказаться от курения. Использование эзетимиба во время беременности недостаточно хорошо изучено. Применение статинов при беременности не всегда связано с неблагоприятным исходом для плода, однако, следует рассмотреть альтернативные препараты во время беременности и в период лактации. Использование никотиновой кислоты при беременности также не было в достаточной мере изучено, рекомендуемая максимальная дозировка составляет 30-35 мг/сут, более высокие

дозы связаны с токсичностью для плода. Применение во время беременности холестерамина не было связано с повышенным риском аномалий развития плода. Тем не менее, терапия холестерамином теоретически может привести к истощению материнских жирорастворимых витаминов, в том числе витамина К [62]. Безопасным препаратом для контроля гиперхолестеринемии в период беременности и лактации является секвестрант желчных кислот – колевесалам [63]. В литературе существуют данные о нескольких неосложненных случаях беременностей гомозиготных пациенток с СГХС на фоне проведения афереза ЛНП и, соответственно, авторы рекомендовали его использование [64]. Следует упомянуть, что зарегистрировано несколько случаев осложнений афереза ЛНП у беременных СГХС, таких как гипотензия и обмороки [65].

На сегодняшний день в литературе описан единственный случай неосложненного течения беременности у пациентки, которая проходила процедуры афереза ЛНП. Эта пациентка имела 2 нормально протекающих беременности на фоне афереза ЛНП, в результате которых родила двух здоровых мальчиков. Хотя эта женщина была клинически диагностирована как гоСГХС, генетический скрининг не выявил мутации, и ее уровни холестерина были несколько ниже, чем можно было бы ожидать от классического гомозиготного пациента с СГХС (от 500 до 1000 мг/дл). Еще одной особенностью этой пациентки является увеличение уровня триглицеридов (ТГ), ХС ЛВП и снижение ХС ЛНП, несмотря на прекращение терапии статинами и афереза ЛНП [66]. Нормализация уровня ХС ЛНП во время беременности фиксировалась и ранее у гетерозиготной пациентки с СГХС [67]. Аналогичные данные были получены при исследовании модели СГХС на животных, свидетельствующие об увеличении активности ЛНП-рецепторов во время беременности [68]. Приведенные выше данные не говорят о том, что пациенткам СГХС следует отказаться от проведения процедур афереза ЛНП. Тем не менее, такой случай должен побудить врачей взвесить риски и пользу афереза ЛНП у беременных женщин. Это особенно важно при СГХС – болезни, имеющей большую изменчивость, учитывая, что корреляции генотипа и фенотипа при ней до сих пор плохо изучены [32]. Женщины с СГХС, по-видимому, не имеют более высокий риск преждевременных родов или риск рождения детей с низкой массой тела, а также пороками развития, чем у женщин в целом.

Литература:

1. Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Med Scand* 1938; 95(S89): 75-84.
2. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; 37(3): 402-407.
3. Fredrickson D.S., Lees R.S. Editorial: A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31(3): 321-327.
4. Goldstein J.L., Brown M.S. Familial Hypercholesterolemia: Identification of a Defect in the Regulation of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity Associated with Overproduction of Cholesterol. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1973; 70(10): 2804-2808.
5. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М. 2017.
6. Kontula K., Koivisto U.-M., Koivisto P., et al. Molecular Genetics of Familial Hypercholesterolaemia: Common and Rare Mutations of the Low Density Lipoprotein Receptor Gene. *Annals of Medicine* 1992; 24(5): 363-367.
7. Seftel H.C., Baker S.G., Jenkins T., et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Johannesburg Jews. *American Journal of Medical Genetics* 1989; 34(4): 545-547.
8. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., et al. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(11): 3956-3964.
9. Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N., et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209(1): 189-194.
10. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Wiley-Blackwell; 2014.
11. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M., et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337(nov11 1): a2423-a2423.
12. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и др. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник* 2012; VII(2): 10-16.
13. Аншелес А.А., Халикова Э.И., Рыжикова О.А. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская физика* 2016; 69(1): 46-53.
14. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2010; 3: 10-14.
15. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2011; 56(3): 74-79.
16. Аншелес А.А., Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В. и др. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2015; 5: 17-26.
17. Marks D., Thorogood M., Neil H.A.W., et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168(1): 1-14.
18. Umans-Eckenhausen M.A.W., Defesche J.C., Sijbrands E.J.G., et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *The Lancet* 2001; 357(9251): 165-168.
19. Williams R.R., Hunt S.C., Schumacher M.C., et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72(2): 171-176.
20. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., et al. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan. *JAT* 2013; 20(6): 517-523.
21. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В. и др. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (ПоСГХС). *Атеросклероз и дислипидемии* 2014; 3: 7-15.
22. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *Journal of Clinical Lipidology* 2011; 5(3): 133-140.
23. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care for Australasia. *Atherosclerosis Supplements* 2011; 12(2): 221-263.
24. Ghosh S.K., Majumder B., Dutta A. Tuberculous Xanthoma as a Presenting Feature of Familial Homozygous Hypercholesterolemia with Aortic Regurgitation. *J Pediatr* 2015; 166(1): 198-198.e191.
25. Кухарчук В.В., Мальшев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия. Современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология* 2009; 1: 76-83.
26. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S., et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol* 2008; 19(4): 362-368.
27. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2007; 4(4): 214-225.

28. 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.
29. Taylor A., Wang D., Patel K., et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet* 2009; 77(6): 572-580.
30. Motazacker M.M., Pirruccello J., Huijgen R., et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2012; 33(11): 1360-1366.
31. Ahmad Z., Adams-Huet B., Chen C., et al. Low Prevalence of Mutations in Known Loci for Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in a Multiethnic Patient Cohort. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2012; 5(6): 666-675.
32. Fahed A.C., Nemer G.M. Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes? *Nutrition & Metabolism* 2011; 8(1): 23.
33. Seidah N.G. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Inhibitors in the Treatment of Hypercholesterolemia and other Pathologies. *CPD* 2013; 19(17): 3161-3172.
34. Bell D.A., Pang J., Burrows S., et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: An Australian experience. *Atherosclerosis* 2015; 239(1): 93-100.
35. Ademi Z., Watts G.F., Pang J., et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: Evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2014; 8(4): 390-400.
36. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(6): 720-721.
37. George R., Kovak K., Cox S.L. Aligning Policy to Promote Cascade Genetic Screening for Prevention and Early Diagnosis of Heritable Diseases. *J Genet Couns* 2015; 24(3): 388-399.
38. Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2011; 5(3): S30-S37.
39. van der Graaf A., Avis H.J., Kusters D.M., et al. Molecular Basis of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia: Assessment in a Large Cohort of Hypercholesterolemic Children. *Circulation* 2011; 123(11): 1167-1173.
40. Wiegman A. Family History and Cardiovascular Risk in Familial Hypercholesterolemia: Data in More Than 1000 Children. *Circulation* 2003; 107(11): 1473-1478.
41. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe: Table 1. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 97(3): 272-276.
42. McCrindle B.W. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(6): 525-531.
43. Descamps O.S., Tenoutasse S., Stephenne X., et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011; 218(2): 272-280.
44. Braamskamp M.J.A.M., Kusters D.M., Avis H.J., et al. Long-Term Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: More Insight into Tolerability and Adherence. *Pediatric Drugs* 2015; 17(2): 159-166.
45. Avis H.J., Hutten B.A., Gagné C., et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(11): 1121-1126.
46. Stein E.A. Statins and Children: Whom Do We Treat and When? *Circulation* 2007; 116(6): 594-595.
47. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Wiley-Blackwell*; 2010.
48. Rodenburg J., Vissers M.N., Wiegman A., et al. Statin Treatment in Children With Familial Hypercholesterolemia: The Younger, the Better. *Circulation* 2007; 116(6): 664-668.
49. Jansen A.C.M., Aalst-Cohen E.S., Tanck M.W., et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256(6): 482-490.
50. Oosterveer D.M., Versmissen J., Schinkel A.F.L., et al. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical Lipidology* 2010; 5(2): 189-197.
51. McCrindle B.W., O'Neill M.B., Cullen-Dean G., et al. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: A randomized, crossover trial. *J Pediatr* 1997; 130(2): 266-273.
52. Tonstad S., Knudtzon J., Sivertsen M., et al. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1996; 129(1): 42-49.
53. Perry C.M. Colesevelam. *Pediatric Drugs* 2010; 12(2): 133-140.
54. Goldberg A.C. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2010; 4(5): 350-356.
55. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., et al. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial

Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 2011; 5(3): S9-S17.

56. Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M. Management of Familial Hypercholesterolemias in adult patients: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 2011; 5(3): S38-S45.

57. Klingel R., Gohlen B., Schwarting A., et al. Differential Indication of Lipoprotein Apheresis During Pregnancy. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2003; 7(3): 359-364.

58. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. Reprod Sci 2009; 16(5): 431-437.

59. De Assis S.M., Seguro A.C., Helou C.M. Effects of maternal hypercholesterolemia on pregnancy and development of offspring. Pediatr Nephrol 2003; 18(4): 328-334.

60. Thadhani R., Stampfer M.J., Hunter D.J., et al. High Body Mass Index and Hypercholesterolemia. Obstetrics & Gynecology 1999; 94(4): 543-550.

61. Hameed A.B., Tummala P.P., Goodwin T.M., et al. Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(5): 1152-1155.

62. Youngblom E., Knowles J.W. Familial Hypercholesterolemia. In: Pagon R.A., Adam M.P.,

Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA)1993.

63. Harada-Shiba M., Arai H., Oikawa S., et al. Guidelines for the Management of Familial Hypercholesterolemia. JAT 2012; 19(12): 1043-1060.

64. Anedda S., Mura S., Marcello C., et al. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. Transfusion and Apheresis Science 2011; 44(1): 21-24.

65. Beigel Y., Bar J., Cohen M., et al. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 1998; 77(6): 603-608.

66. Fahed A., Nassar A. Pregnancy in a Woman with Homozygous Familial Hypercholesterolemia Not on Low-Density Lipoprotein Apheresis. Am J Perinatol Rep 2012; 02(01): 033-036.

67. Mabuchi H., Sakai Y., Watanabe A., et al. Normalization of low-density lipoprotein levels and disappearance of xanthomas during pregnancy in a woman with heterozygous familial hypercholesterolemia. Metabolism 1985; 34(4): 309-315.

68. Shiomi M., Ito T., Watanabe Y. Increase in hepatic low-density lipoprotein receptor activity during pregnancy in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits; an animal model for familial hypercholesterolemia. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism 1987; 917(1): 92-100.

Информация об авторах:

*Курбанисмаилова Патимат Меджидовна – аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ “НМИЦК” МЗ РФ;
Тел.: +7(495)414-1794, E-mail: p.kurbanismailova@mail.ru*

*Попова Анна Борисовна – аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ “НМИЦК” МЗ РФ;
Тел.: +7(495)414-1794, E-mail: anna.b.popova@gmail.com*

*Драненко Наталья Юрьевна – врач-кардиолог 3-го кардиологического отделения
СП “Кардиологический диспансер” ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко»;
Тел.: +7(3652)22-6287, E-mail: nup-d@yandex.ru*

*Сергиенко Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела проблем атеросклероза ФГБУ “НМИЦК” МЗ РФ;
Тел.: +7(495)414-1829, E-mail: igorcario@mail.ru*

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ
(ФГБУ “НМИЦК” МЗ РФ),
121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а*

*СП “Кардиологический диспансер” ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко»,
295026, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Гагарина, 15-а*