

*А.В. Павлова, А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова, С.С. Местникова,
О.В. Татаринова, Е.В. Шахтинейдер*

«ОПРЕДЕЛЕННАЯ» НАСЛЕДСТВЕННАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В ЯКУТИИ

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения большинства стран мира, в том числе и России. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни. Среди причин сердечно-сосудистой смертности на первом месте стоит ИБС, на втором – цереброваскулярная болезнь, основной причиной возникновения и развития которых является атеросклероз артерий, обусловленный нарушением липидного обмена.

В данной статье рассмотрена роль генетического фактора в формировании семейной гиперхолестеринемии и представлены первые клинические случаи с результатами молекулярно-генетического подтверждения мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов Липидного кабинета ГАУ РС(Я) «РКБ № 3» с диагнозом: «Определенная» семейная гиперхолестеринемия. Несмотря на безусловную необходимость раннего выявления семейной гиперхолестеринемии для первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо отметить низкую приверженность пациентов к липидснижающей терапии и низкую заинтересованность индексного пациента в проведении

ПАВЛОВА Анна Владимировна – врач-кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3». Адрес: 677027, г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79142709121; E-mail: pavlovaav11@gmail.com

PAVLOVA Anna Vladimirovna – cardiologist, Republic's Clinical Hospital No. 3 – Center for Predictive Medicine and Bioinformatics. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo 94. Tel: +79142709121; E-mail: pavlovaav11@gmail.com

АСЕКРИТОВА Александра Степановна – заведующая Центром предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3», канд. мед. наук, доцент кафедры «Внутренние болезни и ОВП (семейная медицина)», медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. Адрес: 677027, г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79247655855; E-mail: aleksaykt@mail.ru

ASEKRITOVA Aleksandra Stepanovna – Head of the Republic's Clinical Hospital No. 3 – Center for Predictive Medicine and Bioinformatics, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases and General Medical Practice (Family Medicine), Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo, 94. Tel: +79247655855; E-mail: aleksaykt@mail.ru

КЫЛБАНОВА Елена Семеновна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» факультета последипломного обучения врачей, медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. Адрес: 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. +7 914 224 03 99. E-mail: kyles@list.ru

KYLBANOVA Elena Semenovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Internal Diseases and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Training of Physicians, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016 Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. Tel.: +79142240399. E-mail: kyles@list.ru

МЕСТНИКОВА Саргылана Семеновна – врач-кардиолог ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3». Адрес: 677027, г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79644266991 E-mail: sargysem30@mail.ru

MESTNIKOVA Sargylana Semenovna – cardiologist, Republic's Clinical Hospital No. 3. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo, 94. Tel: +79644266991. E-mail: sargysem30@mail.ru

каскадного скрининга. Сравнение генетических различий в СГХС в якутской популяции между разными этническими группами требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липидограмма, генетическая мутация, статины, каскадный скрининг.

*A.V. Pavlova, A.S. Asekritova, E.S. Kylbanova, S.S. Mestnikova,
O.V. Tatarinova, E.V. Shakhtschneider*

DEFINITE HEREDITARY FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN YAKUTIA

Abstract. Cardiovascular diseases occupy a leading position in the structure of mortality in most countries of the world, including Russia. The World Health Organization predicts further increases in cardiovascular morbidity and mortality in both developed and developing countries due to population aging and lifestyle patterns. Among the causes of cardiovascular mortality, IHD ranks first, followed by cerebrovascular disease, the main cause of the occurrence and development of which is atherosclerosis of the arteries, caused by a violation of lipid metabolism. The article discusses the role of the genetic factor in the formation of familial hypercholesterolemia and presents the first clinical cases with the results of molecular genetic confirmation of the low-density lipoprotein receptor gene mutation in patients of the Lipid Cabinet, Republic's Clinical Hospital No. 3 with a diagnosis of "Definite" familial hypercholesterolemia. Despite the unconditional need for early detection of familial hypercholesterolemia for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, it should be noted that patients have low adherence to lipid-lowering therapy and low interest of the index patient in conducting cascade screening. Comparison of genetic differences in FH in the Yakut population between different ethnic groups requires further research.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein (LDL), lipid profile, genetic mutation, statins, cascade screening.

ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна – доктор мед. наук, главный врач ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3», старший научный сотрудник ФГНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79141053471; E-mail: tov3568@mail.ru

TATARINOVA Olga Viktorovna – Doctor of Medical Sciences, Chief Medical Officer, Republic's Clinical Hospital No. 3, senior researcher, Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo, 94. Tel: +79141053471; E-mail: tov3568@mail.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна – канд. мед. наук, руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН); заместитель руководителя филиала по научной работе, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр-кт акад. Лаврентьева, д. 10. E-mail: 2117409@mail.ru

SHAKHTSHNEIDER Elena Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Sector for the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Deputy Head of the Branch for Scientific Work, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Address: 630090, Novosibirsk, prospect Akademika Lavrentieva Avenue, 10. E-mail: 2117409@mail.ru

Введение.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – характеризуется повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и является самой распространенной генетической причиной раннего развития инфаркта миокарда и стенокардии. Это заболевание обусловлено патогенными мутациями, чаще в гене рецептора ЛПНП (LDLR), реже белков АРОВ и PCSK9. СГХС значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, клиническая манифестация которых происходит в молодом возрасте и приводит к 20-кратному увеличению вероятности сердечно-сосудистой смертности [1, 6]. От потенциально предотвратимых сердечных приступов ежегодно в мире погибают около 200 тысяч больных [7,8], а своевременно начатая гиполипидемическая терапия значительно продлевает жизнь таких пациентов [1, 8, 9].

Согласно результатам последних исследований, частота встречаемости гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в европейских странах в среднем 1 случай на 500 человек [8], а по некоторым данным может достигать 1 случая на 200 – 250 человек, то есть от 14 до 34 миллионов случаев в мире [8, 9].

Предположительно количество лиц с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в России более 1 млн и подавляющее большинство из них в настоящее время не выявлено [2, 3]. Это связано с тем, что в России диагноз «семейная гиперхолестеринемия» ставится очень редко, отсутствует единая система учета этих больных, в связи с чем истинная распространенность заболевания до сих пор остается неизвестной [1, 5, 6].

По данным исследования ЭССЕ-РФ [4, 6], которое проводилось в 13 регионах РФ, распространенность «определенной» и «вероятной» семейной гиперхолестеринемии изучена только в 3 регионах: в Кемеровской и Тюменских областях составляет 1 на 108 человек, а в Приморском крае распространенность семейной гиперхолестеринемии составила 1 на 172 человека. В остальных 10 регионах в исследование вошли 16360 человек, из них у 10 % обследованных требуется дальнейшая верификация семейной гиперхолестеринемии [2]. По результатам 3-летней работы Российского регистра РЕНЕССАНС, в регистр включен 1691 пациент из 17 регионов России с диагнозами «определенная» и «вероятная» семейная гиперхолестеринемия [2, 3, 5].

Во всем мире вопрос ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии актуален как никогда. Национальная система здравоохранения Великобритании в своем долгосрочном плане (National Health System long-term plan) в 2019 г. заявила о том, что к 2023 году будет начато лечение 25 % от прогнозируемого числа выявленных пациентов с семейной гиперхолестеринемией [7, 10]. Это будет обеспечено проведением генетического тестирования индексных пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия и каскадным скринингом родственников [7].

Среди генетических исследований в Азии частота обнаружения генетических мутаций была разной. Различия могут быть связаны либо с используемыми диагностическими методами, либо с этнической принадлежностью. Большинство генетических исследований в Азии ограничивалось одной этнической группой. Лишь в нескольких исследованиях участвовали пациенты с СГХС разной национальности. Данные из Сингапура выявили схожее распределение мутаций по сравнению с другими азиатскими странами. Данные из Малайзии выявили значительные различия в частоте аллелей маркеров для генов *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* по сравнению с общедоступными данными из других популяций. До сих пор существует ограниченное количество литературы, в которой обсуждаются генетические различия СГХС между азиатскими и неазиатскими популяциями. По-прежнему необходимы дальнейшие исследования для сравнения генетических различий в СГХС между разными этническими группами [11]. Ранее в Республике Саха (Якутия) целенаправленного выявления пациентов с СГХС не проводилось, что определяет актуальность такого исследования.

Материалы и методы.

В липидном кабинете Центра предиктивной медицины и биоинформатики Государственного Автономного Учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3» за 2021 и 2022 гг. нами обследовано 535 пациентов, из них 355 женщин и 180 мужчин. Средний возраст женщин составил 63 года, у мужчин – 67 лет. У 42 пациентов из 535 обследованных лиц был диагностированный ранний инфаркт миокарда (до 50 лет мужчины и до 55 лет женщины). Клиническое обследование включало: оценку показателей липидограммы, глюкозы крови, гормонов щитовидной железы, ЭКГ; при наличии: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, коронарографию. Большинство обследованных были якутской национальности и относились к поликлиническому отделению ГАУ РС(Я) «РКБ № 3». Было отобрано 9 пациентов, согласно Голландским диагностическим критериям с диагнозом «вероятная» и «определенная» наследственная семейная гиперхолестеринемия, которым было проведено прямое автоматическое секвенирование промотора и экзонов гена LDLR на методико-приборной базе сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). По результатам молекулярно-генетического исследования у 2-х пациентов выявлены патогенные мутации в гене LDLR в гетерозиготной форме.

Результаты.

Представлены два случая семейной гиперхолестеринемии.

Пациент 1. Женщина С., 68 лет, обратилась в июле 2021 г. на прием в липидный кабинет по поводу высокого холестерина крови. Из анамнеза известно, что страдает ИБС в течение длительного времени. Перенесла инфаркт миокарда в 2002 г. В 2003 г. была проведена реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфиери, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии. В 2011 г. стентирование проксимального сегмента огибающей артерии. Последняя коронарная ангиография была проведена в 2017 г., по результатам которой был диагностирован коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25 %. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30 %, стеноз устья ветви тупого края до 40 %. Левовенечный тип. Шунты функционируют.

В 2018 г. диагностированы жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, в связи с чем пациентке имплантировали бивентрикулярный ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CPT-D PSF 625220S в режиме DDD. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г. В 2020 г. было диагностировано смещение электрода и была проведена его замена. Первый контроль после коррекции левожелудочкового электрода для ресинхронизирующей стимуляции сердца проведен в 2021 г.

Повышение общего холестерина сыворотки крови до 14 ммоль/л в течение длительного времени. Ранее семейную гиперхолестеринемия не диагностировали. По Голландским критериям получено 8 баллов – «определенная» СГХС.

Семейный анамнез: у матери инфаркт миокарда в 62 года, умерла в 64 года, вероятно, от инфаркта миокарда. Отец умер от острого инфаркта в 60 лет. Бабушка умерла в 84 года, информация о дедушке отсутствует. Сестра пациентки умерла в 50 лет, возможно от сосудистой катастрофы. У племянницы пациентки повышенный холестерин крови до 10 ммоль/л. У пациентки (с ее слов) 3 ребенка: у дочери (39 лет) умеренное повышение холестерина до 5 ммоль/л, у сыновей 5,3 (44 года) и 4,8 ммоль/л (30 лет) – все соматически здоровы.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и некодирующих районов генов LDLR по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs773328511 (NM_000527.5 LDLR c.810C>A p.Cys270Ter) в гетерозиготной форме в гене LDLR.

Текущий статус пациентки: рост – 170 см, вес – 62 кг, ИМТ – 21.5 кг/м². На данный момент пациентка принимает лечение по ИБС согласно клиническим рекомендациям, в том числе валсартан+сакубитрил 50 мг, на фоне которого отмечается стабильная гемодинамика. По плановому ХМ-ЭКГ в мае 2022 г. короткие пробежки желудочковой тахикардии из 3-х комплексов. Мозговой натрийуретический пептид 258 пг/мл. Толерантность к физической нагрузке умеренно снижена, дальнейшего прогрессивного снижения в течение последних 2-х лет не отмечено. Уровень общего холестерина 10,3 ммоль/л, ЛПНП 7,69 ммоль/л на фоне приема розувастатина 20 мг, дозу увеличить не удалось из-за признаков миопатии. При проведении фармакогенетического исследования гена SLCO1B1*5 у пациентки была обнаружена комбинация аллелей с.521СС, что говорит о высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Около 5 лет назад в комбинации с розувастатином 20 мг был назначен эзетимиб в дозе 10 мг, эффективность приема которого ретроспективно установить не удалось. Пациентка не смогла постоянно принимать данный препарат в связи с высокой стоимостью. Пациентке инициирована комбинированная терапия розувастатином 20 мг в сутки и эволокумаб 140 мг 1 раз в 2 недели. После первой инъекции эволокумаба у пациентки жалобы на миалгию, артралгию, которые ограничивают повседневную активность. При обследовании: креатинин фосфокиназа, АЛТ, АСТ, креатинин, и другие биохимические показатели в пределах нормальных значений. Показатели липидограммы: ОХС 8,33 ммоль/л, ЛПНП 6,22 ммоль/л, ТГ 1,47 ммоль/л, ЛПВП 1,53 ммоль/л. Пациентке возобновлен прием эволокумаб 140 мг 1 раз в 2 недели, доза розувастатина снижена до 10 мг. Планово очно консультирована НИИ ПК им. акад. Мешалкина Е.Н., рекомендовано дальнейшее консервативное ведение.

Клинический диагноз: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (Голландские критерии 16 баллов, по S.Broome – определенный диагноз СГХС). ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. ПИКС 2002 г. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Частая желудочковая экстрасистолия с неустойчивым коротким пароксизмом желудочковой тахикардии. Транзиторный синдром WPW.

Операции:

1. Реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфиери, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии 2003г.

2. СКАГ от 2017 г.: коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25 %. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30 %, стеноз устья ветви тупого края до 40 %. Левовенечный тип. Шунты функционируют.

3. Имплантация ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CRT-D PSF 625220S в режиме DDD в 2018 г. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г.

Фон: Гипертоническая болезнь 3ст. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск ССО4.

Осложнение: хроническая сердечная недостаточность с промежуточной ФВ 42 % (S), стадия 2а. ФК II (NYHA). Вторичная дилатация полостей сердца.

Сопутствующие заболевания: дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени на фоне атеросклероза и АГ. Генетически обусловленный высокий риск статининдуцированной миопатии.

Пациентка взята на диспансерный учет, включена в Республиканский регистр СГХС. В плане проведение каскадного скрининга (при согласии пациентки), оценка эффективности и безопасности комбинированной холестеринснижающей терапии.

Пациент 2. Мужчина Ф., 29 лет. Женат, детей нет. Обратился в декабре 2021 г. в липидный кабинет по поводу высокого уровня общего холестерина до 11 ммоль/л. Страдает ожирением 2 ст. При физикальном обследовании липидной дуги роговицы сухожильных ксантом не обнаружено. По результатам биохимического анализа крови были получены высокие показатели липидограммы: общий холестерин: 9.72 ммоль/л; ТГ: 1.83 ммоль/л; ЛПНП: 7.31 ммоль/л. При

сборе наследственного анамнеза установлено, что у отца пациента был нефатальный ранний инфаркт миокарда в 42 года, но дальнейшая судьба неизвестна. По материнской линии случаев ранних сосудистых катастроф не было. Родных братьев и сестер нет. Согласно Голландским критериям у пациента 6 баллов – «вероятная» СГХС. При дальнейшем обследовании УЗИ сердца, УЗИ брахиоцефальных артерий, Холтеровское мониторирование ЭКГ – без особенностей. Патология щитовидной железы и сахарный диабет исключены.

Текущий статус пациента: рост – 185 см, вес – 23 кг. ИМТ – 36 кг/м². На данный момент принимает лечение: аторвастатин 60 мг. Приверженность к терапии низкая, диету не соблюдает, уровень физической активности низкий. По последним результатам анализов на фоне нерегулярного приема аторвастатина 60 мг: ОХС 9,28 ммоль/л, ЛПНП: 6,76 ммоль/л, ЛПВП: 1,5 ммоль/л, ТГ: 2,92 ммоль/л, показатели АЛТ и АСТ в норме. При проведении фармакогенетического исследования гена SLCO1B1*5 у пациента получена комбинация аллелей c.521CC, что говорит о высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Доза аторвастатина была снижена до 40 мг, настоятельно рекомендован регулярный прием. После оценки эффективности и безопасности статинотерапии будет определена тактика дальнейшего медикаментозного лечения.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и некодирующих районов генов LDLR по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs121908038 (NM_000527.5 LDLR c.1202 T>A p.Leu401His) в гетерозиготной форме в гене LDLR.

Клинический диагноз: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (Голландские критерии 14 баллов, по S.Broome – определенный диагноз СГХС). Ожирение 2 степени (ИМТ 36 кг/м²).

Пациент взят на диспансерный учет, включен в Республиканский регистр СГХС. Цель лечения – первичная профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений. Проведение каскадного скрининга не представляется возможным. В плане: генетическое консультирование по планированию семьи, подбор эффективной липид-снижающей терапии.

Заключение.

Таким образом, в практике мы столкнулись с той же проблемой, которая была обозначена в исследовании РЕНЕССАНС: несмотря на наличие СГХС и выраженной гиперхолестеринемии, пациенты не желают принимать липид-снижающую терапию, имеет место низкая заинтересованность индексного пациента в проведении каскадного скрининга [5].

Данная проблема решается, но требует индивидуального подхода и длительного доверительного контакта с пациентом. Учитывая, что в разных этнических группах заболевание протекает по-разному, сравнение генетических различий в СГХС в якутской популяции между разными этническими группами требуют дальнейшего исследования.

Литература

1. Карпов Ю.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, С. А. Бойцов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии – 2015. – 2(19):5-16.
2. Мешков А.Н. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников / А. Н. Мешков, А. И. Ершова, С. А. Шальнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2020. – 16(1):24-32.
3. Ежов М.В. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии

- (РЕНЕССАНС)/ М.В. Ежов, С.А. Близнюк, Н.А. Тмоян, Т.А. Рожкова и др.// Российский кардиологический журнал – 2019. – 24 (5):7–13.
4. Рожкова Т.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в амбулаторной практике/Т.А. Рожкова, М. Ю. Зубарева // Евразийский кардиологический журнал – 2016. – № 3:74-75.
5. Чубыкина У.В. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС / У. В. Чубыкина, М. В. Ежов, Д. В. Дупляков [и др.] // Кардиологический вестник – 2020 – 3(15): 27-36.
6. Хрипунова А.А. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в российской популяции / А. А. Хрипунова, О. И. Боева, А. Р. Джанибекова [и др.] // Терапия – 2020. – 5(39):147-156.
7. Marta Futema. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future/ Marta Futema, Alison Taylor-Beadling, Maggie Williams, Steve E. Humphries//Journal of lipid research – 2021. – 62-100139 [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(21\)00121-8/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(21)00121-8/fulltext)
8. Nordestgaard B.G. 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. /Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al.// Eur Heart J. – 2017. – 34(45): 3478-90a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273
9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. /Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, DeBacker GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, //ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. – 2020 – 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31459-5/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31459-5/fulltext)
10. О долгосрочном плане NHS URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> (дата обращения: 30.07.2022).
11. Huang CC. Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia/ Huang CC, Chang MJ//Front Genet. 2020 Jul 24;11:833. doi: 10.3389/fgene.2020.00833. PMID: 32793292; PMCID: PMC7393677.

References

1. Karpov Yu.A. Consensus statement of the Russian national atherosclerosis society (rnas) familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management / Yu.A. Karpov, V.V. Kukharchuk, S.A. Boytsov [et al.] // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2015. – 2(19):5-16 (In Russ.)
2. Meshkov A.N. Cross-sectional study to estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: relevance, design of the study and initial characteristics of the participants / A.N. Meshkov, A.I. Ershova, S.A. Shalnova [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology – 2020. – 16(1):24-32. (In Russ.)] DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-17.
3. Yezhov M.V. Register Of Patients With Familial Hypercholesterolemia And Patients Of Very High Cardiovascular Risk With Lipid-Lowering Therapy Underperformance (Renessans) / M.V. Yezhov, S.A. Bliznyuk, N.A. Tmoyan [et al.] // Russian Journal of Cardiology – 2019. – 24 (5):7–13. (In Russ.) DOI 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
4. Rozhkova, T. A. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in outpatient practice / T. A. Rozhkova, M. Yu. Zubareva // Eurasian Journal of Cardiology – 2016/ – No.3:74-75. (In Russ.)
5. Chubykina U.V. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the renaissance registry / U.V. Chubykina, M.V. Ezhov, D.V. Duplyakov [et al.] // Kardiologicheskiy vestnik – 2020/- 3(15): 27-36. (In Russ.)] DOI 10.36396/MS.2020.16.3.004
6. Khripunova A.A. Epidemiology And Diagnostics Of Familial Hypercholesterolemia In The Russian Population/A.A. Khripunova, O.I. Boeva, A.R. Dzhanibekova [et al.] // Therapy – 2020. – 5(39):147-156. (In Russ.)] DOI 10.18565/therapy.2020.5.147-156.

7. Futema Marta. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future/ Marta Futema, Alison Taylor-Beadling, Maggie Williams, Steve E. Humphries// Journal of lipid research – 2021.- 62-100139: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(21\)00121-8/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(21)00121-8/fulltext)

8. Nordestgaard B.G. 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. /B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries (et al.)// Eur Heart J. – 2017.- 34(45): 3478-90a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273

9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. /F Mach , C Baigent, A.L. Catapano , K.C. Koskinas, M. Casula , L. Badimon , M.J. Chapman, G.G. DeBacker , V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T.R. Pedersen, G. Riccardi, D.J. Richter, M.S. Sabatine, M.R. Taskinen, L. Tokgozoglu, O. Wiklund, //ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2020; 41(1): 111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31459-5/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31459-5/fulltext)

10. About the NHS Long-term Plan URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> (accessed: 30.07.2022).

11. Huang C.C. Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia/ C.C. Huang, M.J. Charng MJ// Front Genet – 2020 Jul 24;11:833. doi: 10.3389/fgene.2020.00833. PMID: 32793292; PMCID: PMC7393677.