

## ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

А.Н. Спиридонов, Ю.И. Рагино

НИИ терапии и профилактической медицины –  
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1

В настоящем обзоре проведен анализ данных мировой литературы, посвященных проблеме семейной гиперхолестеринемии в молодом возрасте; обсуждается ее распространенность на территории как Российской Федерации, так и всего мира. Проанализирована проблема увеличения риска сердечно-сосудистых событий в зависимости от возраста. Представлены результаты исследований, в которых изучены вопросы эффективности существующих шкал оценки риска в молодом возрасте, а также критерии фенотипической диагностики, включая DLCNC, Simon Broome, MEDPED, японские критерии. Дан обзор исследований, направленных на изучение эффективности влияния медикаментозной и немедикаментозной терапии на уровень холестерина. Анонсированы инновационные методы коррекции гиперхолестеринемии. Использованы сведения на основе данных баз данных PubMed, Google Scholar.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, молодой возраст, ишемическая болезнь сердца.

Гиперхолестеринемия (ГХС) – бессимптомно текущее состояние, которое возникает за годы до инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Обнаружение ГХС в молодом возрасте является важным профилактическим шагом для предупреждения сердечно-сосудистых событий (ССС). Данная информация актуальна для пациентов с семейной формой ГХС (СГХС), увеличивающей риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 13 % в сравнении с общей популяцией [1].

Аутосомно-доминантная СГХС ассоциирована с мутацией в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) *LDLR* [2, 3], аполипопротеина В-100 *APOB* [4] и пропротеинконвертазы 9-го субтилизин-кексинового типа *PCSK9* [5, 6]. Мутации гена белка-адаптера рецепторов ЛПНП *LDLRAP1*, унаследованные от обоих родителей, приводят к развитию аутосомно-рецессивной СГХС [7]. Нарушение функции вышеперечисленных генов приводит к увеличению уровня холестерина разными путями. Мутация в гене *LDLR*, являющаяся наиболее часто встречаемым вариантом СГХС, связана с поте-

рей функции рецептора ЛПНП [8–10]. При мутации в гене аполипопротеина В-100, который является лигандом рецепторов ЛПНП, процесс связывания частицы ЛПНП с рецептором нарушается, что приводит к увеличению уровня холестерина в крови [11, 12]. Мутация в гене *PCSK9* усиливает функцию белка *PCSK9* и, соответственно, увеличивает процесс деструкции рецепторов ЛПНП. Количественная составляющая рецепторов падает, что способствует снижению утилизации ЛПНП [13, 14]. Пациенты с мутацией в генах *LDLR* и *PCSK9* демонстрируют наиболее тяжелый фенотип, связанный с высоким уровнем холестерина ЛПНП [15].

Распространенность СГХС в США, по данным разных авторов, составляет от 1:212 до 1:250 [16–18]. Геномный консорциум США (Myocardial Infarction Genetics Consortium), включивший в общей сложности 26 025 человек, выявил случаи тяжелой гетерозиготной СГХС у 7 % исследуемых [19]. В России по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность СГХС в различных регионах достигает 60 % [20]. Авторы проведенного в России исследования АРГО сообщили о еще

Спиридонов Александр Николаевич – врач-ординатор по специальности «кардиология», ORCID0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

большей распространенности СГХС. В данное исследование были включены 18 273 пациента (58,9 % женщин) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, посетившие поликлинику по различным причинам и давшие согласие на определение уровня общего холестерина; ГХС выявлена у 81,3 % женщин и 78,9 % мужчин [21]. Предположительное количество случаев гетерозиготной СГХС в РФ — не менее 300 000, гомозиготной — 140–280, учитывая отсутствие клинических проявлений, большинство этих случаев не подтверждено [21]. В Европе данное заболевание встречается у 8 % пациентов, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром» [1]. Проблемы с диагностикой возникают не только в России, но и по всему миру. По данным разных авторов, в мире насчитывается около 15 млн человек с СГХС, тем не менее подтверждено только 10 % из них [22–25].

СГХС является одним из факторов риска развития ССЗ. Благодаря регистру Simon Broome сделан вывод, свидетельствующий о том, что наличие СГХС при условии отсутствия лечения увеличивает риск смерти от ССЗ в 100 раз в возрасте 20–39 лет и в 4 раза — в возрасте 40–59 лет [26]. Влияние уровня ЛПНП на частоту ССС у пациентов с СГХС изучено в нескольких работах [27–29]. Поскольку данные пациенты имели высокий уровень холестерина ЛПНП с рождения [30], дебют острого коронарного синдрома у них происходил в более молодом возрасте, чем у пациентов без СГХС [1, 22]. В исследованиях, выполненных с использованием коронарной ангиографии и коронарной компьютерной томографии, сообщалось о большем количестве случаев многососудистого поражения коронарного русла [31, 32], а также об увеличении риска разрыва коронарной бляшки у данной когорты больных [18, 33, 34].

P. Rubba et al. сообщают о преждевременном образовании каротидных атеросклеротических бляшек у пациентов с СГХС [35], что доказывает опасность данного заболевания не только для сердечно-сосудистой, но и для центральной нервной системы. В настоящее время нет данных о повышении риска ишемического инсульта при СГХС в силу противоречивости полученных результатов, особенно для пациентов молодого возраста [36–41]. В данном вопросе постарались разобраться авторы исследования [42], сделав вывод, что СГХС не увеличивает риск ишемического инсульта. Положительная связь с ишемическим инсультом, наблюдаемая в некоторых работах, возможно, связана с наличием в анамнезе ИБС, а не с высоким уровнем холестерина ЛПНП как таковым.

Инфаркт миокарда в молодом возрасте приводит к замедленному восстановлению функции левого желудочка и ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами [43, 44]. Увеличение содержания ЛПНП у молодых людей с инфарктом миокарда установлено благодаря реестру YOUNG-MI [45]. Концентрация Lp(a) 50 мг/дл ( $\approx 125$  нмоль/л) соответствует 80-му перцентилю и представляет собой порог, при котором его влияние на атеросклеротическое ССЗ становится клинически значимым [15]. Содержание Lp(a) было измерено у 441 (21 %) из 2097 пациентов, перенесших ИМ в молодом возрасте. Среди 352 человек, у которых уровень Lp(a) оценивался с помощью иммунохимического анализа, у 101 (29 %) он составлял 50 мг/дл и более, что соответствует 80-му перцентилю в общей популяции. Из оставшихся 89 обследованных, у которых содержание Lp(a) определяли электрофоретически, 31 (35 %) имел концентрацию  $\geq 6,9$  мг/дл (85-й перцентиль). Примечательно, что 71 % пациентов с уровнем Lp(a)  $\geq 80$ -го перцентиля имели оценку риска атеросклеротического ССЗ  $< 7,5$  % до инфаркта миокарда. Более того, даже когда данный риск был стандартизован по возрасту, 55 % пациентов с повышенным содержанием Lp(a) по-прежнему имели риск атеросклеротического ССЗ  $< 7,5$  %. Наконец, среди 132 пациентов с повышенным уровнем Lp(a) у 84 (64 %) не было семейного анамнеза преждевременного ССС.

Дислипидемия является фактором риска развития ИБС для молодых пациентов, но есть небольшая разница в распространенности липидных аномалий у молодых и пожилых пациентов [46]. В 2011 г. в Иране проведено исследование, продемонстрировавшее, что у лиц с ИБС старше 55 лет содержание ЛПНП больше, чем у пациентов моложе 55 лет [46, 47]. Благодаря данной работе, можно сделать вывод о большом влиянии дислипидемии как этиологической причины ИБС именно в возрасте старше 55 лет, связав это с возрастными изменениями сосудов. Напротив, в исследовании 2019 г. выявлена высокая распространенность липидных аномалий у молодых пациентов с ИБС по сравнению с более старшей группой [48]. Эти различия в липидных параметрах могут быть связаны с влиянием диетических, генетических и экологических факторов на липидный обмен.

Исследование [48] определило риски преждевременного (в возрасте до 55 лет) атеросклеротического заболевания у пациентов с моногенной и полигенной СГХС. В данной работе у 626 пациентов, разделенных с помощью критериев голландской сети клиник по лечению липидных нарушений на группы с «воз-

можной», «вероятной» и «определенной» СГХС, проведено секвенирование генов. Больные с полигенным показателем  $\geq 80$  процентиля считались страдающими полигенной СГХС. У всех обследованных определялся риск нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации или инсульта. Результаты показали, что моногенная причина СГХС связана со значительно более высоким риском ССЗ, тогда как риск ССЗ у пациентов с полигенной СГХС и у тех, у которых генетическая причина СГХС не выявлена, не различается. Данное исследование демонстрирует важность генетического тестирования для определения прогноза пациентов с СГХС, что доказано в ряде других работ [29, 49–51].

Концентрация холестерина при СГХС колеблется от 8 до 15 ммоль/л, при гомозиготной СГХС — от 12 до 30 ммоль/л [52, 53]. В ряде стран проведено когортное исследование с популяционной оценкой содержания ЛПНП у пациентов с СГХС и их родственников [54]. Подобных крупных работ в России не так много, одним из примеров является исследование, цель которого заключалась в изучении диапазона концентраций ЛПНП в зависимости от возраста и пола у больных с СГХС, на примере выборки пациентов, проживающих в Республике Карелия [55]. По результатам работы были определены следующие интервалы уровня холестерина в зависимости от возраста: до 20 лет — 4,8–6,2 ммоль/л; у лиц от 20 до 29 лет — 5,9–8,2 ммоль/л; в возрастном диапазоне 30–39 лет верхнее значение концентрации ЛПНП достигало 9,6 ммоль/л; у лиц от 40 до 49 лет наблюдалась стабилизация — «плато» уровня ЛПНП (он значимо не менялся по сравнению с предыдущим десятилетием и составил 5,4–9,0 ммоль/л).

Главная роль ЛПНП в развитии атеросклеротических заболеваний была поставлена под сомнение в исследовании PREDIMED [56]. В данном исследовании изучался основной фактор развития атеросклеротических ССЗ. По итогам работы основным фактором риска оказался ремнантный холестерин (входящий в состав липопротеинов очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной (ЛППП) плотности), увеличение содержания которого на каждые 10 мг/дл оказалось связано с 21%-м ростом риска неблагоприятных ССС. Ремнантный холестерин на уровне 30 мг/дл и выше позволял определить участников с высоким риском неблагоприятных ССС, независимо от того, достигнут целевой уровень ЛПНП или нет.

Copenhagen General Population Study [57] подтверждает выводы предыдущей работы, выяснив, что основным фактором риска инфаркта

миокарда является накопление ЛПОНП. Такие факторы риска, как систолическое давление, курение, суммарный уровень ЛППП и ЛПНП, также оказывают влияние, но уступают в процентном соотношении риска развития ССЗ ЛПОНП. Данная тема требует дальнейшего изучения у пациентов молодого возраста, тем не менее крупных исследований такого рода нет.

Изменение содержания холестерина при наличии сопутствующих заболеваний в молодом возрасте изучалось во многих работах [58–60]. Авторы работы [61] пришли к выводу, что лица с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 25 до 45 лет имеют показатели липидного профиля, сравнимые с показателями лиц с нормогликемией натощак, и характеризуются высокой частотой ГХС (63 % в группе контроля и 55 % в группе сравнения) и гипертриглицеридемии (33 и 27 % соответственно). Повышение концентрации ЛПНП обнаружено у 67 % пациентов с гипергликемией и у 67 % лиц с нормогликемией, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — у 27 и 32 % соответственно. Данная работа отражает высокую распространенность ГХС у лиц, не имеющих сопутствующие заболевания в молодом возрасте.

Оценка сердечно-сосудистого риска при субклиническом атеросклерозе у молодых людей имеет важное прогностическое значение [62–65]. В настоящее время клиницисты могут рассмотреть возможность оценки риска ССЗ у пациентов по шкале риска Фрамингема или по шкале систематической оценки коронарного риска (SCORE) с использованием данных об уровне липидов, артериальном давлении и курении [66]. Разработаны и другие модели прогнозирования рисков, такие как шкала Финриска [67], Рейнольдса [68, 69] и PROCAM. Как правило, данные шкалы использовались для оценки вероятности клинически очевидного сосудистого заболевания у лиц среднего и пожилого возраста [70, 71]. Однако, так как субклинические изменения развиваются в молодом возрасте, изучение связи между риском ССЗ и степенью тяжести субклинического атеросклероза имеет прогностическое значение.

В исследовании [65] выполнена оценка сердечно-сосудистого риска у молодых людей (24–39 лет) с помощью шкал Framingham, SCORE, Finrisk, PROCAM. Определялись толщина комплекса «интима — медиа» сонной артерии, растяжимость сонной артерии и расширение плечевой артерии, опосредованное кровотоком. «Согласно нашим результатам, риск субклинического атеросклероза у молодых лиц можно оценить с помощью любой из рассмотренных

шкал риска. Поскольку наши результаты связывают риск ССЗ в молодом возрасте с сосудистыми изменениями, необходимо корректировать факторы риска на ранней стадии», — заявили авторы.

По данным разных авторов, клинически данный процесс начинает проявлять себя после 17–20 лет [72]. В результате выраженной гиперлипидемии развивается атеросклеротическое поражение сосудов, в первую очередь коронарных, что в дальнейшем приводит к раннему возникновению ИБС [73]. Избыток ЛПНП откладывается в коже и сухожилиях, формируя ксантомы, локализующиеся, как правило, в области сухожилий разгибателей пальцев рук и ахилловых сухожилий [74]. Накопление холестерина в радужке глаза формирует липоидную дугу роговицы, являющуюся патогномичным признаком СГХС только в случае ее выявления в возрасте до 45 лет [52]. У юношей с гетерозиготной ГХС первые случаи ИБС описаны начиная с 17-летнего возраста, а у девушек — несколько позже, с 25 лет. По данным исследований молодых пациентов от 20 до 29 лет с СГХС, при отсутствии лечения риск развития фатальных ССЗ увеличивается у женщин в 125 раз, у мужчин — в 48 раз [75, 76].

ГХС — это состояние, которое требует массового скрининга в молодой популяции лиц. Существует три принципиальных метода скрининга СГХС: оппортунистический, универсальный и каскадный (таргетный, прицельный). Оппортунистический скрининг ассоциирован с низкой выявляемостью, так как основан на самостоятельном обращении пациентов после выполнения липидограммы. Универсальный скрининг предполагает проведение исследования в определенных возрастных группах. Примером может послужить опубликованный в США документ Национального института сердца, легких и крови, одобренный Национальной академией педиатрии. В данной работе рекомендуется проводить универсальный скрининг уровня липидов в возрастных диапазонах 9–11 и 17–21 лет [77, 78]. В настоящее время наиболее популярным в плане выявления гетерозиготной СГХС является каскадный скрининг, основанный на выявлении индексного пациента с последующим обследованием всех его родственников.

На сегодняшний день существует несколько критериев фенотипической диагностики семейной ГХС, однако ни один из них не получил повсеместного международного признания и применения.

Все большую распространенность получают критерии голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (Dutch Lipid Clinic

Network Criteria, DLCNC), позволяющие определять численный показатель, с помощью которого можно прогнозировать вероятность диагностики СГХС [79]. Он зависит не только от уровня холестерина ЛПНП в плазме крови, но и от клинических проявлений заболевания, обеспечивая большую чувствительность при выявлении индексных случаев и указывая на высокую вероятность наличия заболевания при величине больше 5. Критерии Simon Broome также довольно популярны, но, в отличие от DLCNC, не включают оценку роговичной дуги, поэтому могут не выявить истинную СГХС у пациентов, не имеющих явную ГХС [80]. Также известны и применяются критерии MEDPED и японские критерии [81, 82]. Благодаря данным регистра CASCADE FH можно сделать вывод о наибольшей распространенности в западных странах критериев Simon Broome (55,0 %), далее следуют MEDPED и DLCNC [82, 83]. В России скрининг СГХС проводится не во всех регионах, тем не менее следует отметить, что в последние годы диагностика заболевания заметно улучшается благодаря работе Национального общества по изучению атеросклероза. Программа РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапией) также играет большую роль, являясь регистром пациентов с СГХС [84, 85].

Тактика ведения данных пациентов должна быть мультидисциплинарной. Первоначальным мероприятием по рекомендациям врачебного сообщества является изменение образа жизни. Тем не менее его влияние на различные липидные биомаркеры не одинаково, это следует из выводов азиатских ученых [86]: разделив пациентов на две подгруппы (медикаментозного лечения и пациентов, соответствующих 4–5 факторам здорового образа жизни (отсутствие курения, алкоголя, нормальная масса тела, диета, регулярные физические нагрузки)), исследователи установили, что снижающие уровень холестерина лекарства оказывали ожидаемый эффект на содержание холестерина ЛПНП, но в отношении ЛПОНП, которые также повышают риск болезней сердца, их эффект был намного слабее, чем у пациентов, ведущих здоровый образ жизни. Авторы приходят к выводу о максимальной эффективности комплексной терапии ГХС, сочетающей наличие 4–5 факторов здорового образа жизни и приема медикаментов.

Недавние результаты национального репрезентативного исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) по-



звolyают предположить, что молодые пациенты с СГХС не следуют назначенному лечению, и только 13 % из них получают гиполипидемическую терапию в необходимых дозах [87]. Такая модель клинического ведения противоречит новому руководству по контролю уровня холестерина в крови от 2018 г., которое признает тяжелую ГХС (ЛНП  $\geq 190$  мг/дл) как группу с очень высоким риском будущих событий и рекомендует назначать максимально переносимые дозы статинов без дополнительных расчетов риска [88]. В долгосрочном наблюдении за молодыми людьми с СГХС, в котором изучались отдаленные результаты пациентов, участвовавших в клинических испытаниях гиполипидемической терапии в детстве [89], установлено, что в этой популяции статины используются недостаточно: в 48 (72 %) случаев больные принимали статины при последующем наблюдении, 8 участников (12 %) также принимали эзетимиб, 19 (28 %) не использовали гиполипидемическую терапию. Среднее содержание холестерина ЛПНП ммоль/л у лиц, принимавших и не принимавших статины, составляло 3,68 и 6,08 ммоль/л соответственно, таким образом, большинство пациентов не достигли цели лечения. Больные, которые регулярно имели контакт с медицинским персоналом в виде консультаций, имели более низкий уровень ЛПНП и чаще принимали статины. Вышесказанное свидетельствует о том, что ежегодные консультации молодых людей с СГ кажутся оправданными и необходимыми для достижения необходимого комплаенса.

Эффективная помощь требует ориентированного на пациента подхода, включающего обучение посредством регулярных амбулаторных посещений, соблюдение здорового образа жизни, фармакотерапию, коррекцию сопутствующих факторов риска и поддержку сообщества со стороны средств массовой информации [90–92]. Педиатры должны быть знакомы с диагностикой и лечением СГХС. Данные свидетельствуют о том, что статины безопасны и эффективны у детей и подростков [93]. Оправдано и назначение ингибиторов PCSK9, доказавших свою эффективность и безопасность в исследовании ODISSEY-KIDS [94]. HAUSER-RCT – крупнейшее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ингибиторов PCSK9, проводимое в педиатрической популяции с целью предоставления данных об эффективности, безопасности и переносимости эволокумаба в качестве дополнения терапии у детей [95]. Результаты данного исследования показали, что средний уровень ЛПНП снизился на 44,5 % (77,5 мг/дл) по сравнению с 6,2 % (9,0 мг/дл) в группе плацебо. Эффект был достигнут всего

за 24 недели лечения. Кроме того, уровень холестерина ЛПВП был увеличен, как и уровень аполипопротеина В [96].

На данный момент идет разработка инновационных методов коррекции ГХС. Компания Verve Therapeutics объявила о подготовке первой фазы исследования исправления геномных нарушений при СГХС с помощью применения технологии CRISPR-Cas9, которая уже используется для терапии бета-талассемии и транстиретиновой полинейропатии [97, 98]. Суть данного метода заключается в идентификации «дефектного» участка молекулы ДНК и его удаления с последующей репарацией по «правильной» матрице другой хромосомы, несущей нормальный аллель. В случае, если мутация оказывается гомозиготной, технология позволяет внести в клетку «образец» для синтеза «правильного» участка ДНК. По заявлению авторов, компоненты системы CRISPR-Cas9 будут доставляться в клетку с помощью липидных наночастиц, аналогичных тем, что используются в вакцинах против COVID-19 [99–101].

Таким образом большая, распространенность СГХС во всем мире в сочетании с длительным бессимптомным периодом и наличием ССС в молодом возрасте обуславливает высокую опасность данного заболевания. Раннее обнаружение СГХС позволяет использовать эффективные методы лечения, включая изменения образа жизни и гиполипидемическую терапию уже с детского возраста [102–105]. Выявление причин, вызывающих СГХС, также дает возможность выявить пациентов с наибольшим риском ССЗ [29, 106]. У данной категории пациентов может возникнуть необходимость в применении наиболее интенсивной гиполипидемической терапии ингибиторами PCSK9 уже в молодом возрасте [107, 108].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ridker P.M., Cook N.R. Cholesterol evaluation in young adults: absence of clinical trial evidence is not a reason to delay screening. *Ann. Intern. Med.*, 2017; 166 (12): 901–902. doi: 10.7326/M17-0855
2. Moradi A., Maleki M., Ghemmaghani Z., Khajali Z., Noohi F., Moghadam M.H., Malakootian M. Mutational spectrum of *LDLR* and *PCSK9* genes identified in Iranian patients with premature coronary artery disease and familial hypercholesterolemia. *Front. Genet.*, 2021; 12: 64–76. doi: 10.3389/fgene.2021.625959
3. Doi T., Hori M., Harada-Shiba M., Kataoka Y., Onozuka D., Nishimura K., Yasuda S. Patients With *LDLR* and *PCSK9* Gene Variants Experienced Higher Incidence of Cardiovascular Outcomes in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2021; 10: 1–11. e018263. doi: 10.1161/jaha.120.018263

4. Hori M., Takahashi A., Son C., Ogura M., Harada-Shiba M. The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c. 10580 G>A: p.(Arg3527Gln). *J. Clin. Lipidol.*, 2020; 14 (4): 482–486. doi: 10.1016/j.jacl.2020.05.007
5. Smolina M.O., Benimetskaya K.S., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. PCSK9: new victories and horizons. *Aterosklero*, 2018; 14 (3): 70–77. (In Russ.) Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И. PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 70–77. doi: 10.15372/ater20180311
6. El Khoury P., Elbitar S., Ghaleb Y., Abou Khalil Y., Varret M., Boileau C., Abifadel M. PCSK9 mutations in familial hypercholesterolemia: from a groundbreaking discovery to anti-PCSK9 therapies. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017; 19 (12): 1–13. doi: 10.1007/s11883-017-0684-8
7. D'Erasmus L., di Costanzo A., Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2020; 31 (2): 56–61. doi: 10.1097/mol.0000000000000664
8. Bagnasco M.S. Familial Hypercholesterolemia. Dyslipidemia: IntechOpen, 2021. doi: 10.5772/intechopen.96031
9. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2007; 4 (4): 214–225. doi: 10.1038/ncpcardio0836
10. Yamamoto T., Davis C.G., Brown M.S., Schneider W.J., Casey M.L., Goldstein J.L., Russell D.W. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*, 1984; 39 (1): 27–38. doi:10.1016/0092-8674(84)90188-0
11. Zdorikova M.A., Kazakova T.E., Dimov I.D., Sesorova I.S. Molecular mechanisms of lipid transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex in the intestinal villus enterocyte. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2019. 11: 30–34. (In Russ.) Здорикова М.А., Казакова Т.Е., Димов И.Д., Сесорова И.С. Молекулярные механизмы транспорта липидов из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи в энтероците кишечной ворсинки. *Международ. журн. прикл. и фундамент. исследований*, 2019; 11: 30–34. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41561757>
12. Myant N.B. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1993; 104 (1–2): 1–18. doi: 10.1016/0021-9150(93)90171-P
13. Chaulin A.M., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (pcsk9) in the pathophysiology of atherosclerosis. *Medsina v Kuzbasse*, 2019; 18: 5–15. (In Russ.) Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. Роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk9) в патофизиологии атеросклероза. *Медицина в Кузбассе*, 2019; 18 (4): 5–15. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-propotein-konvertazy-subtilizin-keksin-tipa-9-pcsk9-v-patofiziologii-ateroskleroza/viewer>
14. Ding Z., Pothineni N.V.K., Goel A., Lüscher T.F., Mehta J.L. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovasc. Res.*, 2020; 116 (5): 908–915. doi: 10.1093/cvr/cvz313
15. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.*, 2010; 31 (23): 2844–2853 doi: 10.1093/eurheartj/ehq386
16. Buchholz E.M., Rodday A.M., Kolor K., Khoury M.J., de Ferranti S.D. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia (1999–2014). *Circulation*, 2018; 137: 2218–2230. doi: 10.1161/circulationaha.117.032321
17. de Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M., Wong J.B., Leslie L.K., Sheldrick R.C. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*, 2016; 133: 1067–1072. doi: 10.1161/circulationaha.115.018791
18. Mortensen M.B., Kulenovic I., Klausen I.C., Falk E. Familial hypercholesterolemia among unselected contemporary patients presenting with first myocardial infarction: Prevalence, risk factor burden, and impact on age at presentation. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (5): 1145–1152. doi: 10.1016/j.jacl.2016.06.002
19. Khera A.V., Won H.H., Peloso G.M., Lawson K.S., Bartz T.M., Deng X., van Leeuwen E.M., Natarajan P., Emdin C.A., Bick A.G., Morrison A.C., Brody J.A., Gupta N., Nomura A., Kessler T., Duga S., Bis J.C., van Duijn C.M., Cupples L.A., Psaty B., Rader D.J., Danesh J., Schunkert H., Person R., Farrall M., Watkins H., Lander E., Wilson J.G., Correa A., Boerwinkle E., Merlini P.A., Ardisson D., Saleheen D., Gabriel S., Kathiresan S. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J. A. Coll. Cardiol.*, 2016; 67: 2578–2589. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520so
20. Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A., Evstifeeva S.E., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Libis R.A., Minaikov A.V., Nevzorova V.A., Nedogoda S.V., Romanchuk S.A., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Shlyakhto E.V., Boitsov S.A. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya meditsina*, 2016; 19 (1): 15–23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жи-

- телей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЭ-РФ). *Профилактик. медицина*, 2016; 19 (1): 15–23. doi: 10.17116/profmed201619115-23
21. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V., Abashina O.E., Kachkovskii M.A., Shaposhnik I.I., Genkel' V.V., Gurevich V.S., Urazgil'deeva S.A., Tregubov A.V., Konovalova T.V., Muzalevskaya M.V., Voevoda M.I., Bazhan S.S., Makarenkova K.V., Timoshchenko O.V., Ragino Yu.I., Urvantseva I.A., Kozhokar' K.G., Sokolov A.A., Boeva O.I., Bolotova E.V., Kushnareva Yu.B., Kuznetsova T.Yu., Korneva V.A., Bogdanov D.Yu., Chichina E.E., Solov'ev V.M., Smolenskaya O.G., Galyavich A.S., Safarova M.S., Popova A.V., Malakhov V.V., Ansheles A.A., Nozadze D.N., Semenova E.E., Rozhkova T.A., Solov'eva E.Yu., Gornyakova N.B., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V. Results of the Russian research program for the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2017; 2 (27): 5–15. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренко К.В., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожокар' К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Смоленская О.Г., Галаявич А.С., Сафарова М.С., Попова А.В., Малахов В.В., Аншелес А.А., Нозадзе Д.Н., Семенова Е.Е., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Горнякова Н.Б., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; 2 (27): 5–15. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29429039>
22. Harada-Shiba M., Ako J., Arai H., Hirayama A., Murakami Y., Nohara A., Nakamura M. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the explore-J study. *Atherosclerosis*, 2018; 277: 362–368. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.856
23. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.*, 2014; 171: 309–324. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
24. Kramer A.I., Trinder M., Brunham L.R. Estimating the prevalence of familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.*, 2019; 35 (10): 1322–1331. doi: 10.1016/j.cjca.2019.06.017
25. Myers K.D. Precision screening for familial hypercholesterolaemia: a machine learning study applied to electronic health encounter data. *Lancet. Digit. Health.*, 2019; 1 (8): 393–402. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30150-5
26. Neil A., Cooper J., Betteridge J., Capps N., McDowell I., Durrington P., Humphries S.E. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (21): 2625–2633. doi: 10.1093/eurheartj/ehn422
27. Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C., Orringer C.E., Bays H.E., Jones P.H., Brown W.V. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *J. Clin. Lipidol.*, 2015; 9 (2): 129–169. doi: 10.1016/j.jacl.2015.02.003
28. Silva P.R., Jannes C.E., Marsiglia J.D., Krieger J.E., Santos R.D., Pereira A.C. Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2016; 250: 144–150. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.023
29. Wu H., Forgetta V., Zhou S., Bhatnagar S.R., Paré G., Richards J.B. A Polygenic Risk Score for Low-density Lipoprotein Cholesterol is Associated with Risk of Ischemic Heart Disease and Enriches for Individuals with Familial Hypercholesterolemia. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2020. doi: 10.1161/circgen.120.003106
30. Gidding S.S., Ann Champagne M., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K., Knowles J.W., Wierzbicki A.S. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132 (22): 2167–2192. doi: 10.1161/cir.0000000000000297
31. Liu Z., Peng J., Wang S., Jiang T., Zhang W., Zhang C., Lin J. Percutaneous coronary intervention for a Chinese familial hypercholesterolemia homozygous under the guidance of optical coherence tomography. *Atheroscler. Suppl.*, 2019; 36: 19–23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.004
32. Pang J., Abraham A., Vargas-Garcia C., Bates T.R., Chan D.C., Hooper A.J., Watts G.F. An age-matched computed tomography angiographic study of coronary atherosclerotic plaques in patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 2020; 298: 52–57. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.001
33. Hashimoto T., Minami Y., Kakizaki R., Nemoto T., Fujiyoshi K., Meguro K., Ako J. Achilles tendon thickening is associated with disease severity and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 194–200. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.007
34. Katamine M., Minami Y., Hashimoto T., Ako J. Familial hypercholesterolemia and vulnerability of coronary plaque in patients with coronary artery disease. *Pract. Lab. Med.*, 2021; 24: 1–9. doi: 10.1016/j.plabm.2021.e00202
35. Rubba P., Gentile M., Marotta G., Iannuzzi A., Sodano M., de Simone B., Fortunato G. Causative mutations and premature cardiovascular disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2017; 24 (10): 1051–1059. doi: 10.1177/2047487317702040
36. Pérez de Isla L., Alonso R., Mata N., Saltijeral A., Muciz O., Rubio-Marin P., Mata P. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFE-HEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016; 36 (9): 2004–2010. doi: 10.1161/atvbna.116.307514



37. Frikke-Schmidt R., Arlien-Søborg P., Thorsen S., Jensen H.K., Vorstrup S. LDL receptor mutations and ApoB mutations are not risk factors for ischemic cerebrovascular disease of the young, but lipids and lipoproteins are. *Eur. J. Neurol.*, 1999; 6 (6): 691–696. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.660691.x
38. Hutter C.M., Melissa A.A., Steve E.H. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am. J. Epidemiol.*, 2004; 160 (5): 430–435. doi: 10.1093/aje/kwh238
39. Huxley R.R., Hawkins M.H., Humphries S.E., Karpe F., Neil H.A. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke*, 2003; 34 (1): 22–25. doi: 10.1161/01.str.0000047123.14312.3e
40. Kaste M., Koivisto P. Risk of brain infarction in familial hypercholesterolemia. *Stroke*, 1988; 19 (9): 1097–1100. doi: 10.1161/01.str.19.9.1097
41. Mabuchi H., Miyamoto S., Ueda K., Oota M., Takegoshi T., Wakasugi T., Takeda R. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1986; 61 (1): 1–6. doi: 10.1016/0021-9150(86)90107-3
42. Beheshti S., Madsen C.M., Varbo A., Benn M., Nordestgaard B.G. Relationship of familial hypercholesterolemia and high low-density lipoprotein cholesterol to ischemic stroke: Copenhagen general population study. *Circulation*, 2018; 138 (6): 578–589. doi: 10.1161/circulationaha.118.033470
43. Wang X., Cai G., Wang Y., Liu R., Xi Z., Li G., Zhou Y. Comparison of long-term outcomes of young patients after a coronary event associated with familial hypercholesterolemia. *Lipids. Health. Dis.*, 2019; 18 (1): 1–7. doi: 10.1186/s12944-019-1074-8
44. Wu W.Y., Biery D.W., Singh A., Divakaran S., Berman A.N., Ayuba G., Blankstein R. Recovery of left ventricular systolic function and clinical outcomes in young adults with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75 (22): 2804–2815. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.074
45. Berman A.N., Biery D.W., Singh A., Wu W.Y., Divakaran S., DeFilippis E.M., Blankstein R. Atherosclerotic cardiovascular disease risk and elevated lipoprotein (a) among young adults with myocardial infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020; 1–4. 2047487320931296. doi: 10.1177/2047487320931296
46. Aggarwal A., Srivastava S., Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World. J. Cardiol.*, 2016; 8 (12): 728–734 doi: 10.4330/wjc.v8.i12.728
47. Hatmi Z.N., Mahdavi-Mazdeh M., Hashemi-Nazari S.S., Hajighasemi E., Nozari B., Mahdavi A. Pattern of coronary artery disease risk factors in population younger than 55 years and above 55 years: a population study of 31999 healthy individuals. *Acta. Med. Iran*, 2011; 368–374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874640/>
48. Trinder M., Li X., DeCastro M.L., Cermakova L., Sadananda S., Jackson L.M., Brunham L.R. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 74 (4): 512–522. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.043
49. Nordestgaard B.G., Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur. Heart. J.*, 2017; 38: 1580–1583. doi: 10.1093/eurheartj/ehx136
50. Sturm A.C., Knowles J.W., Gidding S.S., Ahmad Z.S., Ahmed C.D., Ballantyne C.M. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia JACC Scientific Expert Panel. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72: 662–680. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.04
51. Tada H., Kawashiri M.A., Nohara A., Inazu A., Mabuchi H., Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur. Heart. J.*, 2017; 38: 1573–1579. doi: 10.1093/eurheartj/ehx004
52. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Ezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020; 19 (5): 247–252. (In Russ.) Близнюк С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В. Семейная ГХС: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2020; 19 (5): 247–252. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532
53. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. 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/ehx273
54. Huijgen R., Hutten B.A., Kindt I., Vissers M.N., Kastelein J.J. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26 406 individuals tested for genetic FH. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2012; 5 (3): 354–359. doi: 10.1161/circgenetics.111.962456
55. Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tikhova G.P. Variability of low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with familial hypercholesterolemia, depending on age and gender, and its significance in the diagnosis of this disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2017; 13 (1): 36–44. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017; 13 (1): 36–44. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-36-44
56. Castacer O., Pinty X., Subirana I., Amor A.J., Ros E., Hernáez Á., Fity M. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 76 (23): 2712–2724. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.008
57. Balling M., Afzal S., Varbo A., Langsted A., Davey Smith G., Nordestgaard B.G. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 76 (23): 2725–2735. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.610



58. Sadykova D.I., Susekov A.V., Leont'eva I.V., Zakirov I.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Sabirova D.R., Krinitskaya N.V. Disorders of lipid metabolism and thyrotoxicosis. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2021; 65 (6): 91–97. (In Russ.) Садыкова Д.И., Сусеков А.В., Леонтьева И.В., Закиров И.И., Сластикова Е.С., Галимова Л.Ф., Сабирова Д.Р., Криницкая Н.В. Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2021; 65 (6): 91–97. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–91–97
59. Semakova A.D., Brykova Ya.I. Assessment of lipid metabolism disorders in patients with chronic kidney disease. *Molodezh', Nauka, Meditsina*, 2018; 156–158. (In Russ.) Семакова А.Д., Брыкова Я.И. Оценка нарушения липидного обмена у больных с хронической болезнью почек. *Молодежь, наука, медицина*, 2018; 156–158. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37383687>
60. Zambon A. Non-high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Mellitus*, 2020; 23 (1): 65–71. (In Russ.) Zambon A. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией. *Сахарный диабет*, 2020; 23 (1): 65–71. doi: 10.14341/dm10351
61. Ovsyannikova A.K., Shcherbakova L.V., Mustafina S.V., Ragino Yu.I., Denisova D.V., Kuntsevich A.K., Rymar O.D. Lipid profile indicators in young people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Ateroskleroz*, 2018; 14 (3): 39–44. (In Russ.) Овсянникова А.К., Щербакова Л.В., Мустафина С.В., Рагино Ю.И., Денисова Д.В., Кунцевич А.К., Рымар О.Д. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 39–44. doi: 10.15372/ater20180306
62. Akioyamen L.E., Genest J., Chu A., Inibhunu H., Ko D.T., Tu J.V. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 15–30. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.012.
63. Naghavi M., Falk E., Hecht H.S., Jamieson M.J., Kaul S., Berman D., Shah P.K. alSHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient e part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98: 2–15 doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.002
64. Pérez de Isla L., Alonso R., Mata N. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The safeheart Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*, 2017; 135 (11): 2133–2144. doi: 10.1161/circulationaha.116.024541.
65. Raiko J., Magnussen C.G., Kivimäki M., Taittonen L., Laitinen T., Kähönen M., Juonala M. Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2010; 17 (5): 549–555. doi: 10.1097/hjr.0b013e3283386419
66. Kuller L.H. Prevention of coronary heart disease and the National Cholesterol Education Program. *Circulation*, 2006; 113: 598–560. doi: 10.1161/circulationaha.105.604595
67. Bhopal R., Fischbacher C., Vartiainen E., Unwin N., White M., Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of finrisk, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J. Public. Health.*, 2005; 27 (1): 93–100. doi: 10.1093/pubmed/fdh202
68. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*, 2008; 118 (22): 2243–2251. doi: 10.1161/circulationaha.108.814251
69. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama*, 2007; 297 (6): 611–619. doi: 10.1001/jama.297.6.611
70. Ketola E., Laatikainen T., Vartiainen E. Evaluating risk for cardiovascular diseases—vain or value? How do different cardiovascular risk scores act in real life. *J. Public. Health.*, 2010; 20 (1): 107–112. doi: 10.1093/eurpub/ckp070
71. McMahan C.A., Gidding S.S., Fayad Z.A., Zieske A.W., Malcom G.T., Tracy R.E., McGill H.C. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165 (8): 883–890. doi: 10.1001/archinte.165.8.883
72. McCrindle B.W. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2012; 23 (6): 525–531. doi: 10.1097/mol.0b013e3283587522
73. Yachmeneva M.P., Ragino Yu.I. The role of hyperlipidemia and hyperglycemia in the development of coronary heart disease in a young population. *Ateroskleroz*, 2018; 14 (1): 38–42. (In Russ.) Ячменева М.П., Рагино Ю.И. Роль гиперлипидемии и гипергликемии в развитии ишемической болезни сердца в молодой популяции. *Атеросклероз*, 2018; 14 (1): 38–42. doi: 10.15372/ater20180105
74. Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009; 29 (4): 431–438. doi: 10.1161/atvbaha.108.179564
75. Ference B., Yoo W., Ales I., Mahajan N., Mirowska K.K., Mewada A. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 60 (25): 2631–2639. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017
76. Real J.T., Chaves F.J., Martinez-Usó I., García-García A.B., Ascaso J.F., Carmena R. Importance of HDL cholesterol levels and the total/HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.*, 2001; 22 (6): 465–471. doi: 10.1053/euhj.2000.2408
77. Khripunova A.A., Boeva O.I., Dzhanibekova A.R., Krasnov A.Yu., Khripunova I.G. Epidemiology and diagnostic features of familial hypercholesterolemia in the Russian population. *Terapiya*, 2020; 6 (5): 147–156. (In Russ.) Хрипунова А.А., Боева О.И., Джанибекова А.Р., Краснов А.Ю., Хрипунова И.Г. Эпидемиология и особенности диагностики семей-

- ной ГХС в российской популяции. *Терапия*, 2020; 6 (5): 147–156. doi: 10.18565/therapy.2020.5.147–156
78. Chubykina U.V., Afanas'eva O.I., Tmoyan N.A., Ezhov M.V. Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2020; 11 (2): 43–48. (In Russ.) Чубыкина У.В., Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2020; 11 (2): 43–48. doi: 10.34687/2219–8202.jad.2020.02.0006
  79. Allard M.D., Saeedi R., Yousefi M., Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids. Health. Dis.*, 2014; 13 (1): 1–7. doi: 10.1186/1476-511X-13-65
  80. Al-Rasadi K., Al-Waili K., Al-Sabti H.A., Al-Hinai A., Al-Hashmi K., Al-Zakwani I., Banerjee Y. Criteria for diagnosis of familial hypercholesterolemia: a comprehensive analysis of the different guidelines, appraising their suitability in the Omani Arab population. *Oman. Med. J.*, 2014; 29 (2): 85–91. doi: 10.5001/omj.2014.22
  81. Suvorova N.N. Methods for identifying and assessing the risk of complications in hereditary disorders of lipid metabolism in medical practice. Literature review. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*, 2018; 4: 87–91. (In Russ.) Суворова Н.Н. Методы выявления и оценка риска осложнений при наследственно-обусловленных нарушениях липидного обмена во врачебной практике. Обзор литературы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2018; 4: 87–91. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36716940>
  82. Ahmad Z.S., Andersen R.L., Andersen L.H., O'Brien E.C., Kindt I., Shrader P., Knowles J.W. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (5): 1223–1229. doi: 10.1016/j.jacl.2016.07.011
  83. Gidding S.S., Sheldon A., Neben C.L., Williams H.E., Law S., Zhou A.Y., Kindt I. Patient acceptance of genetic testing for familial hypercholesterolemia in the cascade FH registry. *J. Clin. Lipidol.*, 2020; 14 (2): 218–223. doi: 10.1016/j.jacl.2020.02.001
  84. Galimova L.F., Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Usova N.Eh. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020; 19 (3): 191–196. (In Russ.) Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Сластинова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной ГХС у детей: каскадный скрининг от теории к практике. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2020; 19 (3): 191–196. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2348
  85. Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A., Voyevoda M.I. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (renesans). *Russian Journal of Cardiology*, 2019; (5): 7–13. (In Russ.) Ежов М.В. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипол
  - липидемической терапии (ПЕНЕСАНС). *Рос. кардиол. журн.*, 2019; 24 (5): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
  86. Si J., Li J., Yu C., Guo Y., Bian Z., Millwood I., Lv J. Improved lipidomic profile mediates the effects of adherence to healthy lifestyles on coronary heart disease. *Elife*, 2021; 10: 1–16. doi: 10.7554/eLife.60999
  87. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A., Shara-biani M.T., Jones R.S., Watts G.F., Vallejo-Vaz A.J. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2020; 141 (22): 1742–1759. doi: 10.1161/circulationaha.119.044795
  88. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Mon-da K.L., Biery D., Blankstein R. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (19): 2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059
  89. Langslet G., Bogsrud M.P., Halvorsen I., Fjeldstad H., Retterstøl K., Veierød M.B., Ose L. Long-term follow-up of young adults with familial hypercholesterolemia after participation in clinical trials during childhood. *J. Clin. Lipidol.*, 2015; 9 (6): 778–785. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.008
  90. Brunham L.R., Ruel I., Aljenedil S., Rivière J.B., Baass A., Tu J.V., Brophy J. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can. J. Cardiol.*, 2018; 34 (12): 1553–1563. doi: 10.1016/j.cjca.2018.09.005
  91. McKay A.J., Hogan H., Humphries S.E., Marks D., Ray K.K., Miners A. Universal screening at age 1–2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolaemia in the UK: a cost-utility analysis. *Atherosclerosis*, 2018; 275: 434–443. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.047
  92. Watts G.F., Gidding S.S., Mata P., Pang J., Sullivan D.R., Yamashita S., Ray K.K. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020; 17 (6): 360–377. doi: 10.1038/s41569-019-0325-8
  93. Dombalis S., Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. *J. Pediatr. Health. Care.*, 2020. doi: 10.1016/j.pedhc.2020.11.007
  94. Daniels S., Caprio S., Chaudhari U., Manvelian G., Baccara-Dinet M.T., Brunet A., Bruckert E. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The odyssey kids study. *J. Clinical. Lipidol.*, 2020; 14 (3): 322–330. doi: 10.1016/j.jacl.2020.03.001
  95. Gaudet D., Langslet G., Gidding S.S., Lührink I.K., Ruzza A., Kurtz C., Wiegman A. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design of the HAUSER-RCT study. *J. Clinical. Lipidol.*, 2018; 12 (5): 1199–1207. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.007
  96. Santos R.D., Ruzza A., Hovingh G.K., Wiegman A., Mach F., Kurtz C.E., Gaudet D. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 (14): 1317–1327. doi: 10.1056/nejmoa2019910

97. Frangoul H., Altshuler D., Cappellini M.D., Chen Y.S., Domm J., Eustace B.K., Corbacioglu S. Crispr-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *N. Engl. J. Med.*, 2021; 384 (3): 252–260. doi: 10.1056/nejmoa2031054
98. Zhao H. *In Vivo* AAV-CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing Ameliorates Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 2020; 141 (1): 67–79. doi: 10.1161/circulationaha.119.042476
99. Gupta D., Bhattacharjee O., Mandal D., Sen M.K., Dey D., Dasgupta A., Ghosh D. CRISPR-Cas9 system: A new-fangled dawn in gene editing. *Life. Sci.*, 2019; 232: 15–18. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116636
100. Li Y., Teng X., Zhang K., Deng R., Li J. RNA strand displacement responsive CRISPR/Cas9 system for mRNA sensing. *Anal. Chem.*, 2019; 91 (6): 3989–3996. doi: 10.1021/acs.analchem.8b05238
101. Borges J.B. Genomics, epigenomics and pharmacogenomics of Familial Hypercholesterolemia (FHBGP): A study protocol. *Res. Social. Adm. Pharm.*, 2021; 17 (7): 1347–1355. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.10.007
102. Kamalova A.A. Diet for hypercholesterolemia in children. Questions of modern pediatrics. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2020; 19 (4): 309–315. (In Russ.) Камалова А.А. Диета при гиперхолестеринемии у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*, 2020; 19 (4): 309–315. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2140
103. Khera A.V. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375 (24): 2349–2358. doi: 10.1056/nejmoa1605086
104. Defesche J.C., Gidding S.S., Harada-Shiba M., Hegele R.A., Santos R.D., Wierzbicki A.S. Familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2017; 3 (1): 1–20. doi: 10.1038/nrdp.2017.93
105. Stein E.A., Dann E.J., Wiegman A., Skovby F., Gaudet D., Sokal E., Kastelein J.J. Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (9): 1162–1170. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.058
106. Bourbon M., Alves A.C., Alonso R., Mata N., Aguiar P., Padry T., Mata P. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*, 2017; 262: 8–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.002
107. Leont'eva I.V. Modern strategy for the diagnosis and treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia in children. *Rossiyskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2020; 65 (4): 27–40. (In Russ.) Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной ГХС у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2020; 65 (4): 27–40. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40
108. Ellis K.L., Pang J., Schultz C.J., Watts G.F. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in the light of recent clinical trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2017; 24 (11): 1200–1205. doi: 10.1177/2047487317708890

## HYPERCHOLESTEROLEMIA AT A YOUNG AGE

A.N. Spiridonov, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

In the present review the analysis of the world literature devoted to the problem of familial hypercholesterolemia at a young age was carried out. Its prevalence both on the territory of the Russian Federation and on the territory of the whole world is discussed. The problem of increased risk of age-dependent cardiovascular events is analyzed. The results of research examining the effectiveness of existing risk assessment scales at a young age, as well as the phenotypic diagnostic criteria, including DLCNC, Simon Broome, MEDPED and Japanese criteria are presented. An overview of studies aimed at investigation of the drug and non-drug therapy positive effect on cholesterol levels is given. Innovative methods of hypercholesterolemia correction were announced. The information on the topic from publications based on PubMed and Google Scholar data were used

**Keywords:** Familial hypercholesterolemia, young age, coronary artery disease.

*Статья поступила 9 июня 2021 г.  
Принята у печати 24 июня 2021 г.*