

Оппортунистический скрининг семейной гиперхолестеринемии на основании анализа данных наблюдательных регистров

О.В. Гайсёнок, <https://orcid.org/0000-0002-2379-0450>, ovgaisenok@fgu-obp.ru

Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6

Резюме

Введение. Своевременная диагностика семейной гиперхолестеринемии (СГХС) повсеместно остается на низком уровне. Это приводит к раннему формированию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и увеличивает риски развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц молодого и среднего возраста.

Цель. Выявить пациентов с СГХС на основании Dutch Lipid Clinic Network Criteria по данным анализа электронных баз данных двух наблюдательных регистров.

Материалы и методы. Из 10 606 участников регистра Дуплекс и Лабораторного регистра на основании наличия зарегистрированных в базах данных показателей ХС и ХС ЛПНП и критерия возраста до 60 лет включительно были отобраны 3 895 человек. В качестве критериев гетерозиготной СГХС использовались голландские критерии (DCLN): определенная СГХС при наличии >8 баллов, вероятная СГХС при наличии 6–8 баллов, возможная СГХС при наличии 3–5 баллов. Группы определенная и вероятная СГХС были объединены в группу потенциальная СГХС.

Результаты. Уровень ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л и $\geq 6,5$ ммоль/л были выявлены соответственно у 8,7 и 0,7% участников исследования. Среди них было выявлено только 2 пациента, у которых критерий DCLN был >8 баллов. Наличие потенциальной СГХС констатировано у 13 пациентов. При пересчете на 100 тыс человек средняя распространенность потенциальной СГХС составила 334/100 000 человек (0,33%).

Выводы. Оппортунистический скрининг – доступный эффективный инструмент в руках практикующих врачей для оптимизации выявления пациентов с СГХС. Оптимальными критериями для скрининга СГХС являются голландские критерии (DCLN). Хорошо зарекомендовавший себя метод анализа электронных баз данных на основе изучения электронных медицинских карт, применение модели потенциальной СГХС и автоматизированная интеграция полученных данных могут существенно облегчить поставленную задачу. Необходимо проведение исследований на более крупных когортах пациентов для улучшения выявляемости СГХС среди лиц молодого возраста.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, диагностика, Dutch Lipid Clinic Network Criteria, регистр Дуплекс, Лабораторный регистр, электронные базы данных

Для цитирования: Гайсёнок О.В. Оппортунистический скрининг семейной гиперхолестеринемии на основании анализа данных наблюдательных регистров. *Медицинский совет.* 2023;17(6):22–27. <https://doi.org/10.21518/ms2022-043>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Opportunistic screening for familial hypercholesterolemia based on observational registries data analysis

Oleg V. Gaisenok, <https://orcid.org/0000-0002-2379-0450>, ovgaisenok@fgu-obp.ru

United Hospital with Outpatient Department Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6, Michurinsky Ave., Moscow, 119285, Russia

Abstract

Introduction. Early diagnosis of FH is generally low. This leads to the early formation of atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD) and increases the risk of cardiovascular complications in young and middle-aged people.

Aim. Identification of HeFH patients using the Dutch Lipid Clinic Network Criteria based on the analysis of electronic databases of two observational registries.

Materials and methods. 3,895 persons were selected from 10,606 participants in the Duplex and Laboratory registries based on the presence of TC and LDL-C indicators registered in the databases and the criterion of age up to 60 years. Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DCLN) were used as criteria for HeFH: "definite" in the presence of >8 points, "probable" in the presence of 6–8 points, "possible" FH in the presence of 3–5 points. The "definite" and "probable" groups were combined into "potential" FH group.

Results. LDL-C levels ≥ 5 mmol/L and ≥ 6.5 mmol/L were detected in 8.7% and 0.7% of study participants, respectively. Among them, only 2 patients with DCLN criterion >8 points were identified. Potential FH was found in 13 patients. When recalculated per 100,000, the average prevalence of potential FH was 334/100,000 people (0.33%).

Conclusions. Opportunistic screening is an affordable and effective tool in the hands of clinicians to optimize the detection of FH patients. It is advisable to use DCLN criteria, which are optimal as FH criteria. A well-proven method for analyzing electronic

databases based on the study of electronic medical records, the use of a “potential” FH model and automated integration of the obtained data can significantly facilitate the task. Studies on larger cohorts of patients are needed to improve the detection of FH among young people.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular diseases, diagnostics, Dutch Lipid Clinic Network Criteria, Duplex Registry, Laboratory Registry, electronic databases

For citation: Gaisenk O.V. Opportunistic screening for familial hypercholesterolemia based on observational registries data analysis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-043>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперхолестеринемия является одним из хорошо изученных факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), широко распространенным в популяции. При этом назначаемость патогенетически оправданной гиполипидемической терапии остается низкой среди имеющих ее людей, особенно у лиц молодого и среднего возраста [1]. Особого внимания требуют пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), которая способствует развитию АССЗ в более раннем возрасте. Известно, что СГХС приводит не только к раннему коронарному атеросклерозу и развитию инфаркта миокарда (ИМ) в молодом возрасте [2], но также и к значимому поражению сонных артерий и цереброваскулярным осложнениям [3]. Считается, что гетерозиготная форма заболевания (ГеСГХС) имеет распространенность в популяции в 1 : 200–1 : 500 и в среднем составляет 1 : 311 [4], или по другим данным 0,40% (95% ДИ от 0,29 до 0,54%) [5]. Ориентировочная распространенность ГеСГХС в России составляет 1 : 300 (0,33%) [6]. Предполагаемая частота выявления СГХС в Израиле оказалась сопоставимой с российской и составила 1:285. Такие данные были получены в крупном когортном исследовании, в которое были включены 12 494 человека. При этом у большинства из них уровень ХС ЛПНП не соответствовал целевым значениям и только четверть из них получали медикаментозное лечение [7].

Недостаточную эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с ГХС регистрируют во всех странах мира [8]. Использование высоких доз статинов в сочетании с эзетимибом, а при необходимости с ингибиторами PCSK9, остается крайне низким по ряду причин, вследствие этого большое количество пациентов с СГХС не достигает целевых показателей ХС ЛПНП в соответствии с существующими рекомендациями.

Своевременная диагностика ГеСГХС также остается на низком уровне [9]. В связи с этим создаются различные варианты и модели для оптимизации скрининга СГХС в популяции. Английскими авторами предложен метод, объединяющий каскадный скрининг (генетическое тестирование родственников человека с выявленной мутацией генов, лежащих в основе развития СГХС) и скрининга «ребенок–родитель» (исследование ХС и ХС ЛПНП у детей во время проведения ежегодной вакцинации, согласно календарю прививок, и родителей детей с СГХС). Этот метод позволит ускорить выявление всех потенци-

альных пациентов с СГХС в популяции. При использовании данной модели каскадного скрининга для России предположительное время выявления 50% случаев СГХС в российской популяции составит не менее 30 лет [10].

Одним из наиболее распространенных подходов является оппортунистический скрининг, который подразумевает выявление пациентов с СГХС среди пациентов, обращающихся в медицинские учреждения на основании анализа уровня ХС и ХС ЛПНП [11].

В большинстве случаев отсутствуют точные данные о распространенности данной патологии среди популяции конкретных стран. Имеющиеся данные основываются либо на анализе локальных регистров, либо на анализе электронных баз данных систем здравоохранения. Для скрининговой диагностики СГХС в европейских странах обычно используют голландские (Dutch Lipid Clinic Network Criteria – DLCNC) или английские (Simon Broome Register – SBR) критерии – это модели, основанные на анализе как липидных параметров, так и клинических симптомов [12, 13].

Не у всех пациентов клиническая постановка диагноза СГХС на основании критериев DLCNC как определенная подтверждается результатами генетического тестирования. У пациентов даже с более низким уровнем ХС ЛПНП выявляются мутации, типичные для СГХС при генетическом исследовании [2]. Приблизительно у 30% пациентов с определенным клиническим диагнозом СГХС он не подтверждается при генетическом исследовании. Возможным объяснением этому может быть наличие иных мутаций, отличных от наиболее частых и известных мутаций генов LDLR, PCSK9 и APOB100, входящих в стандартные панели генетического тестирования, и невозможность обнаружения новых неизвестных вариантов генов и их мутаций с помощью имеющихся в настоящее время методов исследования [14]. Более того, у представителей разных национальностей определяются свои новые уникальные мутации генов кроме стандартных известных [15, 16].

Многие развитые страны (в особенности такие как Дания, Нидерланды) давно уделяют активное внимание проблеме выявления СГХС путем проведения наблюдательных скрининговых исследований и создания регистров наблюдения данных пациентов [12, 17]. Так как известно, что решение отказаться от скрининга на семейную гиперхолестеринемия является ошибочным для политики национальных систем здравоохранения в отношении уменьшения бремени АССЗ в популяции [18, 19].

Отсутствие общей осведомленности о СГХС среди населения и медицинского сообщества привело к тому, что только не более 1% пациентов с СГХС были диагностированы и получили адекватное лечение [4].

Всемирная организация здравоохранения признала СГХС и АССЗ приоритетным направлением общественного здравоохранения в 1998 г. В 2018 г. Фонд семейной гиперхолестеринемии (Familial Hypercholesterolemia Foundation) и Всемирная федерация сердца (World Heart Federation) приняли 9 обновленных рекомендаций, касающихся государственной политики, осведомленности населения и медицинского сообщества, скрининга, тестирования и диагностики, подходов к лечению и созданию регистров. На основании данных рекомендаций многие государства получают возможность предотвратить АССЗ у своих граждан, страдающих тяжелой гиперхолестеринемией, и в том числе носителей генов, ассоциированных с СГХС [19].

Некоторые страны только в последнее время акцентировали внимание на этой проблеме и стали создавать регистры пациентов с СГХС в своей популяции (Вьетнам, Турция) [15, 20]. Это же касается и России [21].

Целью настоящего исследования являлось выявление пациентов с СГХС на основании Dutch Lipid Clinic Network Criteria по данным анализа электронных баз данных двух наблюдательных регистров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное исследование было выполнено с использованием электронных медицинских баз данных двух наблюдательных регистров: регистра Дуплекс (2013) и Лабораторного регистра (2016). Подробная методология их проведения была описана ранее в предыдущих публикациях [22–25]. Критериями включения в исследование был возраст до 60 лет включительно (что соответствует критериям ВОЗ для лиц молодого и среднего возраста), а также наличие зарегистрированных в базах данных показателей ХС ЛПНП.

В качестве критериев гетерозиготной СГХС использовались критерии голландской сети липидных клиник (DCLNC): определенная СГХС при наличии >8 баллов, вероятная СГХС при наличии 6–8 баллов, возможная СГХС при наличии 3–5 баллов [12]. Группы определенная и вероятная СГХС были дополнительно объединены в группу потенциальная СГХС. Окончательное распределение пациентов на группы было основано на подробном анализе характеристик пациентов: семейном или личном анамнезе АССЗ, ранних проявлениях ИБС, перенесенного ИМ и инсульта, операций ревазуляризации (ЧКВ, АКШ, каротидная эндартерэктомия), наличия заболевания периферических артерий (анализировались данные дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей из электронной истории болезни).

Учитывая цели и задачи, поставленные в данном исследовании, применения сложных статистических инструментов не требовалось; применялись стандартные процедуры описательной статистики.

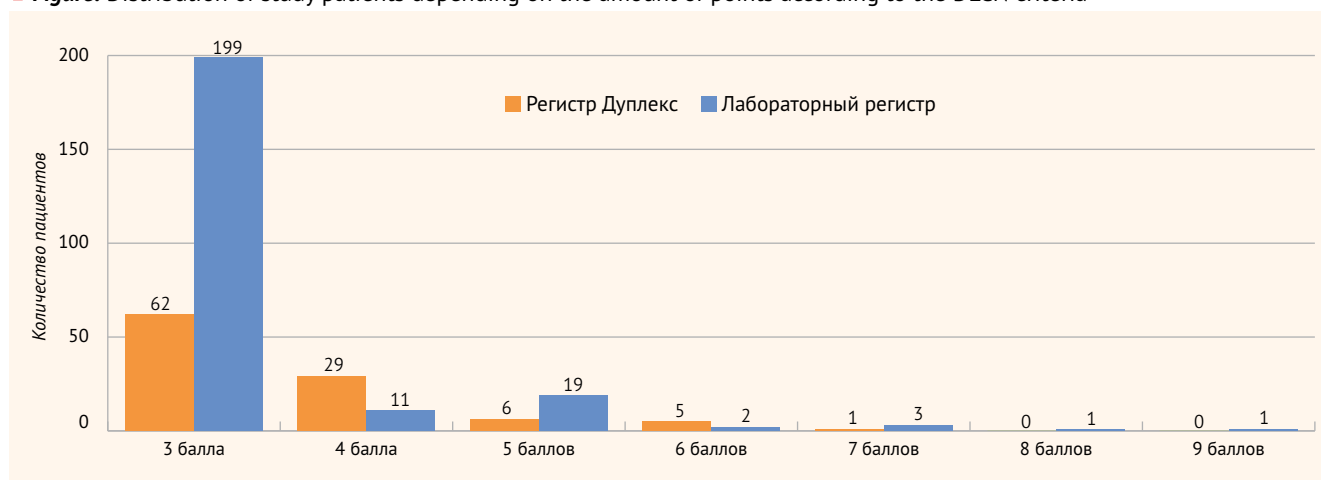
РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 10 606 участников данных двух регистров на основании критериев включения 3895 человек были отобраны для включения в настоящее исследование. Критериями исключения в соответствии с целью поставленной в данном исследовании были возраст, выходящий за пределы установленного диапазона на дату обследования (старше 60 лет), и отсутствие результатов анализа ХС ЛПНП в базе данных. Тяжелая гиперхолестеринемия не часто выявлялась в данной объединенной выборке: уровень ХС ЛПНП $\geq 6,5$ ммоль/л был обнаружен только у 0,7% участников исследования, а уровень ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л был выявлен у 8,7%. Подробные данные о распределении пациентов в зависимости от уровня ХС ЛПНП и градации баллов по критерию DLCN представлены в *табл. 1* и на *рис.*

- **Таблица 1.** Распределение пациентов в зависимости от уровня ХС ЛПНП и градации баллов по критериям DLCN
- **Table 1.** Distribution of patients depending on the LDL-C level and the point's gradation according to the DLCN criteria

Критерии	Регистр Дуплекс, 2013 (n = 2550)		Лабораторный регистр, 2016 (n = 8056)	
Отобраны пациенты в возрасте до 60 лет включительно, с данными ОХС и ХС ЛПНП	n = 1179	Добавлены баллы, если есть семейный анамнез – 1 балл, собственный анамнез: преждевременное развитие ИБС – 2 балла, раннее развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий и/или артерий н/к – 1 балл	n = 2716	Добавлены баллы, если есть семейный анамнез – 1 балл, собственный анамнез: преждевременное развитие ИБС – 2 балла, раннее развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий и/или артерий н/к – 1 балл
ХС ЛПНП >8,5 ммоль/л (соответствует 8 баллам DLCNC)	0	0	0	0
ХС ЛПНП 6,5–8,4 ммоль/л (соответствует 5 баллам DLCNC)	6 чел.	+1 балл – 3 чел.	21 чел.	+4 балла – 1 чел. +3 балла – 1 чел. +2 балла – 3 чел. +1 балл – 2 чел.
ХС ЛПНП 5,0–6,4 ммоль/л (соответствует 3 баллам DLCNC)	97 чел.	+4 балла – 1 чел. +3 балла – 2 чел. +2 балла – 3 чел. +1 балл – 29 чел.	215 чел.	+2 балла – 5 чел. +1 балл – 11 чел.

- **Рисунок.** Распределение пациентов исследования в зависимости от суммы баллов по критериям DLCN
- **Figure.** Distribution of study patients depending on the amount of points according to the DLCN criteria



- **Таблица 2.** Распространенность возможной, вероятной и потенциальной СГХС

- **Table 2.** Prevalence of possible, probable and potential HeFH

Принадлежность к определенному типу СГХС на основании критериев DLCNC	Регистр Дуплекс, 2013 (скрининговая часть по СГХС, n = 1179)	Лабораторный регистр, 2016 (скрининговая часть по СГХС, n = 2716)
Потенциальная СГХС (комбинированная определенная и вероятная)	6 (0,5%)	7 (0,26%)
Возможная СГХС	97 (8,23%)	229 (8,43%)
Маловероятная СГХС	1076 (91,26%)	2480 (91,31%)

Среди всех 3 895 участников исследования было выявлено только 2 пациента, у которых критерий DLCN был >8 баллов. Наличие потенциальной СГХС (определенная и вероятная комбинированная СГХС, с оценкой критерия DLCN ≥ 6 баллов) было констатировано у 13 пациентов (табл. 2). При пересчете на 100 тыс человек средняя распространенность потенциальной СГХС составила 334/100 000 человек (0,33%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая недостаточную информацию по распространенности в популяции СГХС, любые крупные исследования в этом направлении играют важную роль для медицинского и научного сообщества, в том числе для анализа данных наблюдательных регистров клинической практики.

Анализ выявляемости ГХС в предыдущих российских исследованиях, как правило, не подразумевал строгого соблюдения параметров скрининга в соответствии с DLCNC, поэтому оценивалась выявляемость ГХС, а не возможной вероятной СГХС. Так, в исследовании ЭССЕ за критерии ГХС были приняты значения ОХС > 5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л [26].

В Российском регистре ГХС (РосГХС), подразумевавшем скрининг именно на предмет семейной ГХС, критерии более соответствовали SBR критериям (ОХС $> 7,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л), нежели DLCN критериям [21].

В выборке пациентов регистра Рекваза (n = 1642) данные анализа ОХС имели 1271 человека, а данные по ХС ЛПНП только 7%. Уровень ОХС более 6,2 ммоль/л был зарегистрирован у 561 пациента. А отбор пациентов с предполагаемой СГХС осуществлялся на тех же критериях, что и в РосГХС (ОХС $> 7,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л), и их количество таким образом составило 155 человек (12%) [27].

Таким образом, во многих предыдущих российских исследованиях отбор пациентов был основан на выборе пограничных уровней ОХС и ХС ЛПНП, предложенных в SBR критериях [13]. Но их полноценное использование возможно лишь при сопоставлении с клиническим осмотром пациента, т. к. дополнительным основополагающим критерием для постановки диагноза СГХС является наличие ксантоматоза сухожилий. Кроме этого необходимо учитывать собственный и семейный сердечно-сосудистый анамнез, а также желательность проводить осмотр ближайших родственников пациента с СГХС. В противном случае несоблюдение всех указанных критериев приводит к существенной гипердиагностике СГХС.

Так, в исследовании Аверковой А.О и др. частота определенной / возможной СГХС по критериям голландских липидных клиник составила 1,9%, а по критериям Simone Broome Register доля больных с вероятной СГ составила 6,5% [28]. При этом стоит отметить, что данные результаты почти в 4 раза превышают предполагаемую распространенность в общей популяции при использовании тех же диагностических шкал [21].

Не последнюю роль при этом играет и объем изучаемой выборки пациентов, что подтвердили P. Hu et al. в выполненном ими систематическом обзоре и метаанализе данных. Исследования с ≤ 10 000 участников показали более высокую распространенность СГХС (1 : 200–289) по сравнению с более крупными когортами (1 : 365–407; $p < 0,001$) [4]. При этом суммарная распространенность данной патологии среди пациентов с АССЗ оказалась в 18 раз выше, чем в группе пациентов, обращавшихся за консультативной медицинской помощью к врачам общей практики.

Скрининг СГХС иногда осуществляется в избирательных когортах пациентов, таких как пациенты с ОКС и ИМ. Но полученные в таких исследованиях данные не могут быть сопоставимы с распространенностью данной патологии в общей популяции по понятным основаниям [2]. Особенно когда выявляются методические вопросы в отношении отбора пациентов с СГХС. Так, при выявлении пациентов с СГХС среди пациентов с ОКС в обобщенной базе регистров Оракул I и II диагноз СГХС устанавливался при наличии 4 и более баллов по критериям DLCNC, хотя последние валидируют диагноз вероятной СГХС при наличии 5 и более баллов, а определенной – 8 и более. Таким образом, распространенность СГХС в данном исследовании составила 4,3% (при этом был зарегистрирован средний уровень ОХС $6,9 \pm 1,6$ ммоль/л, ХС ЛПНП $5,0 \pm 1,3$ ммоль/л) [29].

Исследования по каскадному скринингу, включающему генетическое тестирование, выполненные в нашей стране, характеризуются исключительно малым количеством включенных пациентов, в силу организационных и финансовых сложностей в отношении их проведения [30]. В связи с этим реальной альтернативой стоит рассматривать применение оппортунистического скрининга [11] с использованием модели потенциальной СГХС [2, 31] и хорошо зарекомендовавшего себя метода анализа электронных баз данных [32], что и было реализовано в настоящем исследовании.

Стоит отметить ограничения по возрасту при отборе пациентов в данном исследовании, которые соответство-

вали критериям ВОЗ для лиц молодого и среднего возраста (до 60 лет), и были связаны с известным фактом, что выявляемость гиперлипидемии в популяции существенно увеличивается с возрастом: с 10% среди лиц в возрасте 30 лет до 80% среди лиц в возрасте старше 65 лет [33].

ВЫВОДЫ

Оппортунистический скрининг является доступным и эффективным инструментом в руках практикующих врачей для оптимизации выявления пациентов с СГХС. В качестве критериев СГХС целесообразно использовать критерии голландской сети липидных клиник (DCLNC), которые являются оптимальными. Хорошо зарекомендовавший себя метод анализа электронных баз данных на основе изучения электронных медицинских карт и историй болезней, применение модели потенциальной СГХС (объединяющей определенную и вероятную) и автоматизированная интеграция полученных данных могут существенно облегчить поставленную задачу. Необходимо дальнейшее проведение подобных исследований на более крупных когортах российских пациентов для улучшения выявляемости СГХС в популяции лиц молодого возраста для своевременного назначения патогенетически оправданной терапии с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Поступила / Received: 27.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised: 15.05.2022
Принята в печать / Accepted: 17.03.2023

Список литературы / References

1. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Islam S., Li W., Liu L. et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med.* 2014;371(9):818–827. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311890>.
2. Bogsrud M.P., Øyri L.K.L., Halvorsen S., Atar D., Lerer T.P., Holven K.B. Prevalence of genetically verified familial hypercholesterolemia among young (<45 years) Norwegian patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Clin Lipidol.* 2020;14(3):339–345. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.002>.
3. Wang Z., Liu W., Jiang L., Wang L., Yu W. The use of high-resolution MRI to detect thrombosis and lipid-rich carotid artery plaques in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(1):31–35. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.31>.
4. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F. et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
5. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e016461. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461>.
6. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гафаров В.В., Гуревич В.С. и др. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2015;(2):5–16. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/135>.
7. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гафаров В.В., Гуревич В.С. et al. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. Presidium of the Expert Council. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2015;(2):5–16. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/135>
8. Elis A., Leventer-Roberts M., Bachrach A., Lieberman N., Durst R., Knobler H., Balicer R. The characteristics of patients with possible familial hypercholesterolemia-screening a large payer/provider healthcare delivery system. *QJM.* 2020;113(6):411–417. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz327>.
9. Alonso R., Perez de Isla L., Muñoz-Grijalvo O., Mata P. Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16(1):11–25. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S192401>.
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. et al. Familial hypercholesterolemia 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>.
11. Wald D.S., Bestwick J.P. Reaching detection targets in familial hypercholesterolemia: Comparison of identification strategies. *Atherosclerosis.* 2020;293:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.028>.
12. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3):S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.04.003>.
13. Umans-Eckenhausen M.A., Defesche J.C., Sijbrands E.J., Scheerder R.L., Kastelein J.J. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001;357(9251):165–168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03587-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03587-X).
14. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):105–112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9920511/>.
15. Corral P., Bañares V., Sáenz B., Zago V., Sarobe A., López G. et al. Phenotype of definite familial hypercholesterolemia with negative genetic study in Argentina. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(2):130–136. <https://doi.org/10.24875/ACME.M20000106>.

15. Truong T.H., Do D.L., Kim N.T., Nguyen M.T., Le T.T., Le H.A. Genetics, Screening, and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Experience Gained From the Implementation of the Vietnam Familial Hypercholesterolemia Registry. *Front Genet.* 2020;(11):914. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00914>.
16. Kellogg G., Thorsson B., Cai Y., Wisotzkey R., Pollock A., Akana M. et al. Molecular screening of familial hypercholesterolemia in Icelanders. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(6):508–514. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1795919>.
17. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956–3964. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1563>.
18. Wald D.S., Martin A.C. Decision to reject screening for familial hypercholesterolaemia is flawed. *Arch Dis Child.* 2021;106(6):525–526. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319168>.
19. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon K.A., Patel J., Aguilar-Salinas C., Ahmed C.D., Alkhinfsawi M., Almahmeed W. et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):217–229. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5173>.
20. Kose E., Kose M., Ozturk S.I., Ozcan E., Onay H., Ozkan B. Cascade screening and treatment of children with familial hypercholesterolemia in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(10):1251–1256. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0234>.
21. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;(2):5–15. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/197>
22. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И. et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;(2):5–15. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/197>.
23. Гайсёнок О.В., Курносов П.А., Леонов А.С., Затеишчиков Д.А. Скрининг семейной гиперхолестеринемии среди пациентов в возрасте до 40 лет, подвергнутых дуплексному сканированию сонных артерий, по данным локального регистра. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):37–41. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890937-41>.
24. Gaisienok O.V., Kurnosov P.A., Leonov A.S., Zateyshchikov D.A. Screening of familial hypercholesterolemia among patients in age under 40 years old exposed by duplex scanning of carotid arteries by the local registry data. *Терапевтический Архив.* 2018;90(9):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890937-41>.
25. Gaisienok O., Drapkina O. Gender differences in the detection of carotid atherosclerosis by DUPLEX registry cross-sectional study results. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;92(4):2128. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2022.2128>.
26. Гайсёнок О.В., Леонова М.В. Индекс гетерогенности эритроцитов как биомаркер тяжести хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. *Медицинский совет.* 2021;(14):134–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-134-140>.
27. Gaisienok O.V., Leonova M.V. Red blood cell distribution width as a bio-marker of chronic heart failure severity in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(14):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-134-140>.
28. Гайсёнок О.В. Сравнительный анализ вариабельности индекса гетерогенности эритроцитов в зависимости от принадлежности к определенной нозологической группе болезней по классификации МКБ-10. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(8):487–491. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-487-491>.
29. Gaisienok O.V. Comparative analysis of RDW variability depending on belonging to a defined nosological group of diseases according to ICD-10 classification. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020;65(8):487–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-487-491>.
30. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15–23. <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
31. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2016;19(1):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
32. Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра Рекваза). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(6):612–616. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616>.
33. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the Recvasa registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):612–616. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616>.
34. Аверкова А.О., Бразжник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Иванцов Е.Н. и др. Распространенность семейной гиперлипидемии у больных с ранним развитием острого коронарного синдрома. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017;(1):103–108. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28991253>.
35. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Ivantsov E.N. et al. The prevalence of familial hyperlipidemia in patients with the early onset of acute coronary syndrome. *Kremlin Medicine Journal.* 2017;(1):103–108. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28991253>.
36. Аверкова А.О., Бразжник В.А., Рогожина А.А., Евдокимова М.А., Королева О.С., Сизгунов Д.С. и др. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома. *Кардиология.* 2018;58(8):12–17. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>.
37. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Rogozhina A.A., Evdokimova M.A., Koroleva O.S., Sizgunov D.S. et al. Family History of Cardiovascular Disease in Patients With Early Development of Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya.* 2018;58(8):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>.
38. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Гиполипидемическая терапия у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Кардиология.* 2019;59(3):27–35. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10238>.
39. Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tihova G.P. Lipid Lowering Therapy with Statins in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Kardiologiya.* 2019;59(3):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10238>.
40. Pajak A., Szafraniec K., Polak M., Drygas W., Piotrowski W., Zdrojewski T., Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016;12(4):687–696. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59700>.
41. Safarova M.S., Liu H., Kullo I.J. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: the SEARCH study. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1230–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.08.001>.
42. Davis J.W., Chung R., Juarez D.T. Prevalence of comorbid conditions with aging among patients with diabetes and cardiovascular disease. *Hawaii Med J.* 2011;70(10):209–213. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162595/>.

Информация об авторе:

Гайсёнок Олег Владимирович, к.м.н., заведующий терапевтическим отделением с кардиоревматологическими койками, главный специалист терапевтической службы, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6; ovgaisienok@fgu-obp.ru

Information about the author:

Oleg V. Gaisienok, Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Department with Cardiorheumatological Beds, Chief Specialist of the Therapeutic Service, United Hospital with Outpatient Department Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6, Michurinsky Ave., Moscow, 119285, Russia; ovgaisienok@fgu-obp.ru