

Скрининг семейной гиперхолестеринемии среди пациентов в возрасте до 40 лет, подвергнутых дуплексному сканированию сонных артерий, по данным локального регистра

О.В. ГАЙСЁНОК¹, П.А. КУРНОСОВ², А.С. ЛЕОНОВ¹, Д.А. ЗАТЕЙЩИКОВ²

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – выявить пациентов с вероятной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) среди пациентов регистра Дуплекс-2013 в возрасте до 40 лет, проанализировать у них показатели липидного спектра и данные дуплексного сканирования (ДС) сонных артерий (СА), оценить динамику показателей липидного спектра у пациентов с СГХС при повторных лабораторных исследованиях.

Материалы и методы. Для проведения данного исследования использована база данных регистра Дуплекс-2013. Из 2550 пациентов для последующего анализа отобраны пациенты в возрасте до 40 лет. Группа исследования составила 192 человека.

Результаты. На основании критериев Simon Broome отобраны 20 пациентов, которые соответствовали диагнозу вероятной СГХС. Группа СГХС ($n=20$) и контрольная группа ($n=172$) имели достоверные различия по возрасту ($35,1 \pm 4,01$ vs $32,62 \pm 5,29$, $p=0,044$), мужскому полу (18 (90%) из 20 vs 92 (53%) из 172, $p=0,003$), уровню общего холестерина (ОХС; $7,64 \pm 0,63$ vs $5,34 \pm 0,91$, $p=0,0001$) и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($5,45 \pm 0,62$ vs $3,28 \pm 0,78$, $p=0,00001$). При сравнении групп по комбинированному критерию атеросклероза толщина комплекса «интима–медиа» (ТИМ) $>1,0$ мм и/или атеросклеротическим бляшкам (АБ) в СА $> 20\%$ отмечено, что признаки атеросклероза СА чаще регистрировались в группе СГХС по сравнению с контролем (40% vs 26%). Анализ показателей ОХС и ХС ЛПНП в группе СГХС при повторных исследованиях через 2,5 года показал их значимую динамику ($7,64 \pm 0,63$ vs $6,03 \pm 1,04$, $p=0,007$; $5,45 \pm 0,63$ vs $3,84 \pm 1,24$, $p=0,035$).

Заключение. Частота выявления СГХС в когорте исследования составила 1:10 (11% от всех пациентов). Таким образом, пациенты, направляемые на ДС СА, являются потенциальной мишенью для скрининга СГХС.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, скрининг, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, каротидный атеросклероз, толщина «интима–медиа», дуплексное сканирование.

Screening of familial hypercholesterolemia among patients in age under 40 years old exposed by duplex scanning of carotid arteries, by the local registry data

O.V. GAISENOK¹, P.A. KURNOSOV², A.S. LEONOV², D.A. ZATEYSHCHIKOV¹

¹Federal State Budgetary Institution "United Hospital with a Polyclinic" of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Federal State Budgetary Institution "Central State Medical Academy" of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim of the study – to identify patients with probable FH among Duplex-2013 registry patients under the age of 40 years, to analyze their lipid spectrum and duplex carotid artery data, to evaluate the changes of their lipid spectrum parameters.

Materials and methods. The Duplex-2013 registry database was used for this study ($n=2550$). Patients under the age of 40 years were selected for follow-up analysis ($n=192$).

Results. 20 of them were selected on the basis of Simon Broome criteria as patients with possible FH. The FH group ($n=20$) and the control group ($n=172$) had significant differences in age (35.1 ± 4.01 vs. 32.62 ± 5.29 , $p=0.044$), male gender (18 of 20 (90%) vs 92 of 172 (53%), $p=0.003$), TC (7.64 ± 0.63 vs 5.34 ± 0.91 , $p=0.0001$) and LDL-C cholesterol (5.45 ± 0.62 vs 3.28 ± 0.78 , $p=0.00001$). When comparing the groups by the combined criterion of atherosclerosis (IMT > 1.0 mm and / or atherosclerotic plaque in the carotid artery $>20\%$), it was noted that signs of carotid atherosclerosis were more often recorded in the FH group compared with the control group (40% vs 26%). Repeated laboratory studies of TC and LDL-C in the FH group after 2.5 years showed their significant dynamics (7.64 ± 0.63 vs 6.03 ± 1.04 , $p=0.007$, 5.45 ± 0.63 vs 3.84 ± 1.24 , $p=0.035$).

Conclusions. The frequency of detection of FH in the cohort study was 1:10 (11% of all patients). Thus, patients referred for duplex scanning of carotid arteries can be a potential target for screening for FH.

Keywords: familial hypercholesterolemia, screening, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, carotid atherosclerosis, intima media thickness, duplex scanning.

АБ – атеросклеротические бляшки
ДС – дуплексное сканирование
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
СА – сонная артерия
СГХС – семейная гиперхолестеринемия

ТИМ – толщина комплекса «интима–медиа»
ХС – холестерин
АпоВ – аполипопротеин В
PCSK9 – пропротеин конвертазы субтилин кексина 9

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием, которое приводит к существенному повышению уровня холестерина (ХС) в крови и значительно увеличивает риск раз-

вития атеросклероза в молодом возрасте. Гетерозиготная форма заболевания отличается более широкой распространенностью в популяции (1:200 – 1:500) в отличие от гомозиготной СГХС (1:1 000 000) [1–3].

Генетической основой для развития СГХС являются мутации генов наиболее распространенного рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; LDLR), аполипопротеина В (ApoB), пропротеин конвертазы субтилин кексина 9 (PCSK9) и белка адаптера рецептора ЛПНП (LDLRAP1) [4]. Для их выявления необходимо проведение генетических исследований, но стоимость секвенирования ДНК пациентов в настоящее время остается достаточно высокой, чтобы использовать ее как диагностический инструмент в рутинной клинической практике. Для скрининговой диагностики СГХС обычно используют модели, основанные на анализе липидных параметров и клинических симптомов: голландские [Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DCLN)], английские [Simon Broome Register (SBR)] или американские [Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED)] критерии [5–7].

Индексным пациентом называют пациента, у которого в семье (или другой социальной группе) впервые верифицирована СГХС в результате обследования, и факт ее обнаружения запускает серию последующих диагностических процедур. Новые случаи СГХС могут быть идентифицированы путем скрининга членов семьи индексного пациента в результате направления в липидную клинику. Данный подход в выявлении пациентов с СГХС называют каскадным скринингом [8].

В качестве альтернативы может быть использован универсальный скрининг, посредством которого население, а именно все молодые лица в возрасте до 20 лет, систематически подвергается скринингу. В нескольких национальных и международных рекомендациях проведение универсального скрининга для выявления повышенного уровня ХС в сыворотке крови рекомендовано для лиц до 20 лет, с последующим каскадным тестированием родственников первой степени у всех людей с выявленной СГХС [9–12].

Другими вариантами скрининга для поиска индексных пациентов с СГХС являются таргетный и оппортунистический скрининг. Таргетный скрининг – это поиск больных с СГХС у взрослых пациентов с преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний (у мужчин до 55 лет, у женщин до 60 лет). Оппортунистический скрининг подразумевает выявление пациентов с СГХС среди взрослых и детей, обращающихся в медицинские учреждения первичного звена здравоохранения, на основании исследования липидного спектра крови и анализа уровня ХС и ХС ЛПНП (скорректированных по возрасту и полу).

Проблема недостаточной диагностики СГХС крайне актуальна для нашей страны – предположительно, ее распространенность в отечественной популяции может составлять 1:200, и эта проблема может касаться не менее 287 тыс. человек [13]. Для диагностики раннего атеросклероза в клинической практике применяют визуализирующие ультразвуковые и радиологические (рентгеновские) методы диагностики. Такие показатели дуплексного сканирования сонных артерий (СА), как толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ) и наличие атеросклеротической бляшки (АБ), у пациентов с СГХС могут рассматриваться как до-

полнительный критерий скрининга, отбора пациентов и анализа последующей эффективности лечения.

Раннее выявление пациентов с СГХС и пациентов с «до-клиническим» атеросклерозом является особенно важным моментом в принятии решения о своевременной гиполипидемической терапии и углубленном обследовании.

Цель исследования – выявить пациентов с вероятной СГХС среди пациентов регистра Дуплекс-2013 в возрасте до 40 лет, проанализировать у них показатели липидного спектра и данные дуплексного сканирования (ДС) СА, оценить динамику показателей липидного спектра у пациентов с СГХС при повторных лабораторных исследованиях.

Материалы и методы

Для проведения данного исследования использована база данных регистра Дуплекс-2013. В данный регистр последовательно включены результаты ДС СА всех пациентов, проходивших амбулаторное и стационарное обследование в ФГБУ ОБП УДП РФ в 2013 г. Критериев исключения не было, таким образом, вне зависимости от причины направления на ДС СА, все пациенты, которым данное исследование выполнено в 2013 г., зарегистрированы в рамках данного регистра. Всего в базе данных регистра зарегистрировано 2718 исследований. После исключения повторных в течение года исследований база данных составила 2550 первичных пациентов.

На основании существующих рекомендаций, признаками атеросклероза признаны следующие состояния: увеличение ТИМ > 0,9 мм, критерием АБ обозначена ТИМ \geq 1,3 мм или локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению с величиной ТИМ близлежащих участков сосудистой стенки [14].

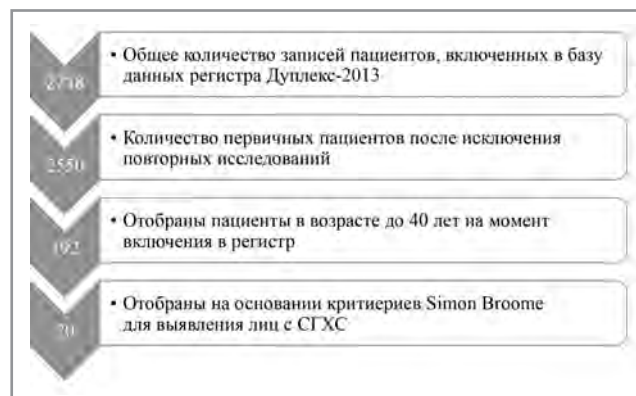


Схема отбора пациентов.

В настоящем исследовании критерии Simon Broome Register (SBR; уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л) [6] использовались как диагностические критерии скрининга СГХС на основании следующего: 1) простота применения, 2) исходное формирование критериев при изучении европейской популяции; 3) использование именно данных критериев ранее при формировании регистров СГХС в российской популяции [15]; 4) их преимущества, по данным некоторых исследований, при скрининге СГХС по сравнению с другими критериями [16, 17].

Контактная информация:

Гайсёнок Олег Владимирович – к.м.н., зав. отд-нием общей кардиологии; e-mail: ovgaissenok@fgu-obp.ru

Сведения об авторах:

Леонов Антон Сергеевич – врач-терапевт отд-ния общей кардиологии
Курносков Павел Алексеевич. – ординатор каф. анестезиологии и реаниматологии

Затейщиков Дмитрий Александрович – д.м.н., проф., зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, руководитель первичного сосудистого отд-ния ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы»

Учитывая цель поставленного исследования, для последующего анализа отобраны пациенты в возрасте до 40 лет. Группа исследования составила 192 человека (см. рисунок).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc.). Данные по группам представлены в виде среднего и стандартного отклонения либо абсолютного числа и процентов. Для определения наличия значимых взаимосвязей между изучаемыми признаками применен корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления различий между двумя независимыми группами по количественному признаку сравнение проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения между группами категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для выявления различий между двумя зависимыми группами по количественному признаку сравнение проводили с использованием критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 192 пациентов в возрасте до 40 лет на основании критериев SBR отобраны 20 пациентов, которые соответствовали диагнозу вероятной СГХС. Общая характеристика всей группы исследования и сравнение подгруппы пациентов с вероятной СГХС и подгруппы остальных пациентов, которые не соответствовали критериям SBR, представлены в табл. 1.

При сравнении группы пациентов с вероятной СГХС с остальными пациентами отмечены возрастные и гендерные различия: пациенты с СГХС в среднем были на 3 года старше, среди них преобладали пациенты мужского пола.

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи признаков наличия атеросклероза СА и повышенного уровня ХС ЛПНП ($r=0,62$, $p=0,008$).

Анализ результатов ДС СА у подгруппы пациентов с вероятной СГХС показал следующее: нет изменений – у 12 (60%) пациентов, увеличение ТИМ ($>1,0$ мм) – у 5 (25%), наличие АБ – у 2 (10%), увеличение ТИМ и наличие АБ – у 1 (5%) пациента. При объединении показате-

лей ДС (увеличение ТИМ $>1,0$ мм, наличие АБ $>20\%$ или их сочетание) сформирован комбинированный критерий атеросклероза, на основании которого наличие каротидного атеросклероза интерпретировалось при положительном результате любой из его составляющих либо их комбинации. Сравнение групп по данному показателю показало более частое его выявление в группе с СГХС в сравнении с остальными пациентами (40% vs 26%); но выявление атеросклероза на основании только наличия АБ $>20\%$ при проведении ДС СА оказалось одинаковым для обеих групп и соответствовало 10%.

Анализ проспективных данных в группе пациентов с вероятной СГХС показал их наличие у 11 пациентов и отсутствие у 9 пациентов. Один из пациентов перенес инфаркт миокарда и стентирование коронарных артерий.

Данные о проводимой гиполипидемической терапии известны у 4 пациентов: 2 – получали аторвастатин, 1 – розувастатин, 1 – фенофибрат (в последующем заменен на розувастатин). Не получали гиполипидемическую терапию 6 пациентов. У 10 пациентов отсутствовали данные о проводимой гиполипидемической терапии.

Анализ динамики показателей липидного спектра в группе пациентов с вероятной СГХС при повторных лабораторных исследованиях (выполненных через 30 ± 16 мес, в среднем 2,5 года) показал значимое снижение данных показателей (табл. 2).

Обсуждение

Стоит отметить ограничения нашего исследования – это было не эпидемиологическое исследование, а исследование реальной клинической практики, основанное на выборке пациентов локального регистра. Отбор в группу исследования (СГХС) основан только на критериях Simon Broome Register (SBR).

Но в то же время в настоящем исследовании изучалась крайне актуальная проблема раннего атеросклероза и выявляемости СГХС у лиц молодого возраста. Атеросклероз СА и коронарных артерий стал диагностироваться все чаще у более молодой категории пациентов [18], что, вероятно, связано, с одной стороны, с улучшением качества

Таблица 1. Характеристика групп пациентов по основным показателям

Признак	Вся группа (n=192)	Пациенты с вероятной СГХС (n=20)	Остальные пациенты (n=172)	p-level
Возраст, лет	32,9 ± 5,74	35,1 ± 4,01	32,62 ± 5,29	0,044
Мужской пол, n (%)	109 (56,7)	18 (90)	92 (53)	0,003
Общий ХС, ммоль/л	5,56 ± 1,17	7,64 ± 0,63	5,34 ± 0,91	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,55 ± 1,04	5,45 ± 0,62	3,28 ± 0,78	0,00001
ДС СА: ТИМ $>1,0$ мм, АБ в СА $>20\%$, ТИМ+АБ, n (%)	52 (27)	8 (40)	44 (26)	0,268
ДС СА: АБ в СА $>20\%$, n (%)	19 (10)	2 (10)	17 (10)	0,758

Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра при повторных лабораторных исследованиях в группе наблюдения (n=20) на основании применения критерия Вилкоксона

Показатель липидного спектра	Первое исследование	Повторное исследование	T	Z	p-уровень
Общий ХС	7,64 ± 0,63	6,03 ± 1,04	3,00	2,66	0,007
ХС ЛПВП	1,45 ± 0,43	1,28 ± 0,26	22,00	0,56	0,575
ТГ	1,86 ± 1,58	1,98 ± 1,01	30,00	0,26	0,789
ХС ЛПНП	5,45 ± 0,63	3,84 ± 1,24	3,00	2,10	0,035

Примечание. ТГ – триглицериды.

применения диагностических методов в рутинной клинической практике [19] и с более отчетливым пониманием патогенеза заболевания и роли наследственных факторов и генетической предрасположенности со стороны медицинского сообщества [20], а с другой – вероятно, с более широкой распространенностью данной патологии в популяции в настоящее время.

Оптимальной стратегией выявления пациентов с СГХС является объединение методов скрининга: проведение оппортунистического, а затем каскадного скрининга. Усиление оппортунистического скрининга дополнительными верифицирующими методиками (как ДС СА в нашем исследовании) может быть перспективным направлением, требующим дальнейшего изучения. В настоящем исследовании для верификации каротидного атеросклероза применен комбинированный критерий (увеличение ТИМ и наличие АБ), который хорошо зарекомендовал себя как эффективный инструмент для прогнозирования коронарного атеросклероза в предыдущих исследованиях [21].

Работы, в которых анализировались результаты ДС у пациентов с СГХС, ранее выполнялись отечественными и зарубежными авторами, но их результаты не всегда носили однозначный характер: одни исследования подтверждали корреляцию выявления СГХС и обнаружение ранних признаков атеросклероза СА при проведении ДС, некоторые – отмечали ее лишь для определенных комбинированных показателей, другие исследования не подтверждали этой взаимосвязи. В работе М.Ж. Braamskamp и соавт. отмечено,

что ТИМ СА была значительно выше у 197 детей с СГХС по сравнению с их 65 братьями и сестрами, не имеющими СГХС ($0,397 \pm 0,049$ и $0,377 \pm 0,045$ мм соответственно, $p=0,001$) [22]. Подобные результаты ранее также получены в работах Q. Yong и A. Lavrencic и соавт. [23, 24].

В некоторых исследованиях различий по ТИМ между группами пациентов с СГХС и без СГХС не отмечено [25, 26], но отмечались различия в отношении визуализации АБ [27] или расчетных количественных показателей, основанных на анализе количества и/или площади АБ [25]. Так, в работе А.Л. Ершовой и соавт. не отмечено различий по среднему значению ТИМ СА в группе СГХС и в контрольной группе, но отмечены достоверные различия по количеству АБ (3 ± 3 против 1 ± 2 , $p=0,0009$) и показателю общей площади стеноза в процентах ($38 \pm 22\%$ против $12 \pm 20\%$, $p=0,0004$).

Заключение

Частота выявления СГХС в когорте исследования составила 1:10 (11% от всех пациентов). Каротидный атеросклероз выявлялся чаще в группе СГХС, чем в группе контроля. Пациенты, направляемые на ДС СА, могут являться потенциальной мишенью для скрининга СГХС. Оптимизация скрининга СГХС, используя метод ДС, может быть перспективным направлением, требующим дальнейшего изучения в исследованиях с большей выборкой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia—epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(2):482. PMID: 25612857. doi: 10.1007/s11883-014-0482-5
- de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016 Mar 15;133(11):1067-72. PMID: 26976914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791
- De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K, Ray K, Reiner Ž, Wood D, De Bacquer D. EUROASPIRE Investigators. Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis.* 2015 Jul;241(1):169-75. PMID: 25997074. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809
- Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolemia. *J Biomed Sci.* 2016 Apr 16;23:39. PMID: 27084339 doi: 10.1186/s12929-016-0256-1
- Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001 Jan 20;357(9251):165-8. PMID: 11213091 doi: 10.1016/S0140-6736(00)03587-X
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999 Jan;142(1):105-12. PMID: 9920511
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol.* 1993 Jul 15;72(2):171-6. PMID: 8328379
- Morris JK, Wald DS, Wald NJ. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia. *Am J Med Genet A.* 2012 Jan;158A(1):78-84. PMID: 22139944. doi: 10.1002/ajmg.a.34368
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, 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 Jun;5(3 Suppl):S1-8. PMID: 21600525. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.003
- Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L & Wiegman A. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child.* 2012 Mar;97(3):272-6. PMID: 21949015. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081
- Klančar G, Grošelj U, Kovač J, Bratanič N, Bratina N, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 15;66(11):1250-7. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.017 PMID: 26361156
- Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, et al. Familial Hypercholesterolemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl.* 2011 Oct;12(2):221-63. PMID: 21917530. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001
- Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гафаров В.В. 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(19):5-16 [Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA, Voevoda MI, Gafarov VV, et al. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *J Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2015;2(19):5-16 (In Russ.)].
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management

- of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
15. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В., Семенова А.Е., Качковский М.А. и др.; от имени коллектива исследователей. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РосГХС). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;3(16):7-15 [Safarova MS, Sergienko IV, Ezhov MV, Semenova AE, Kachkovskiy MA, et al. Russian research program for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia: Rationale and Design of the Russian FH Registry (RuFH). *J Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;3(16):7-15 (In Russ.)].
 16. Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, et al. 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 Mar;29(2):85-91. PMID: 24715932. doi: 10.5001/omj.2014.22
 17. Ahmad ZS, Andersen RL, Andersen LH, O'Brien EC, Kindt I, et al. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry. *J Clin Lipidol*. 2016 Sep-Oct;10(5):1223-9. PMID: 27678440. doi: 10.1016/j.jacl.2016.07.011
 18. Балахонова Т.В., Козлов С.Г., Махмудова Х.А., Трипотень М.И., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(5):11-5 [Balakhonova TV, Kozlov SG, Makhmudova KhA, Tripoten MI, Lyakishev AA, Kukharchuk VV. Ultrasound assessment of carotid artery atherosclerosis and endothelial function in young and middle-aged men with coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(5):11-5 (In Russ.)].
 19. Кухарчук В.В., Мальшев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009;49(1):76-83 [Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial Hypercholesterolemia. Contemporary Aspects of Diagnosis, Prevention, and Therapy. *Kardiologiya*. 2009;49(1):76-83 (In Russ.)].
 20. Mandelshtam MYu, Vasilyev VB. Monogenic diseases – underestimated threat to public health. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal (Medical Academic Journal)*. 2008;8(2):3-13 [In Russ.]. Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные болезни – недооцененная угроза здоровью населения. *Медицинский академический журнал*. 2008;8(2):3-13.
 21. Гайсёнок О.В., Марцевич С.Ю., Калашников С.В., Мазаев В.П., Деев А.Д. Оценка информативности дуплексного сканирования сонных артерий в рамках комплексной методики верификации диагноза ИБС в условиях практического здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2012;15(6):41-5 [Gaïsenok OV, Martsevich SIu, Kalashnikov SIu, Mazaev VP, Deev AD. Estimation of the informative value of carotid artery duplex scan within a complex verifying diagnostic procedure for coronary heart disease in practical public health. *Profilakticheskaya meditsina*. 2012;15(6):41-5 (In Russ.)].
 22. Braamskamp MJ, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017 Jul 25;136(4):359-66. PMID: 28592434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158
 23. Yong Q, Sun H, Li ZA, Lin J, Wang LY. The pathological changes of abdominal and peripheral arteries in familial hypercholesterolemia—the result of high-resolution color Doppler ultrasonography. [Article in Chinese] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005 Apr;33(4):340-2. PMID: 15932665
 24. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V, Keber D. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolemia. *Heart*. 1996 Oct;76(4):321-5. PMID: 8983678
 25. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, Rozhkova TA, Boytsov SA. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Mar;38(3):417-22. PMID: 22261515. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.014
 26. Noto N, Okada T, Abe Y, Miyashita M, Kanamaru H, et al. Changes in the textural characteristics of intima-media complex in young patients with familial hypercholesterolemia: implication for visual inspection on B-mode ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Apr;24(4):438-43. doi: 10.1016/j.echo.2010.12.026. Epub 2011 Feb 15.
 27. Clarke RE, Padayachee ST, Preston R, McMahon Z, Gordon M, et al. Effectiveness of alternative strategies to define index case phenotypes to aid genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2013 Feb;99(3):175-80. PMID: 23213176. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302917

Поступила 25.12.2017