

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Пупыкина Виктория Викторовна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ПЕРВИЧНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ
СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Захарова Ирина Николаевна

Москва – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Современные представления о семейной гиперхолестеринемии	14
1.2. Распространенность семейной гиперхолестеринемии	16
1.3. Генетические факторы развития семейной гиперхолестеринемии	20
1.4. Формы и варианты течения семейной гиперхолестеринемии	24
1.5. Диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии	28
1.6. Программы скрининга по выявлению пациентов с семейной гиперхолестеринемией	34
1.7. Основные подходы к решению вопросов лечения и профилактики семейной гиперхолестеринемии	43
Заключение по литературному обзору	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	54
2.1. Дизайн исследования	54
2.1.1. Универсальный скрининг	56
2.1.2. Оппортунистический скрининг	58
2.1.3. Каскадный скрининг	60
2.1.4. Таргетный скрининг	62
2.2. Методы исследования	63
2.2.1. Общеклинический, генеалогический метод	63
2.2.2. Лабораторные исследования	64
2.2.3. Инструментальные исследования	66
2.2.4. Молекулярно-генетическое исследование	67
2.2.5. Статистический анализ	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	69
3.1. Оценка эффективности применения программы универсального скрининга среди детей 9-11 лет	69

3.2. Оценка эффективности применения оппортунистического скрининга, в том числе основанного на результатах поиска пациентов с гиперхолестеринемией в электронных медицинских картах и базах данных лабораторий	75
3.3. Оценка эффективности применения программы каскадного скрининга, направленного на выявление СГХС среди родственников индексного пациента	82
3.4. Оценка эффективности применения таргетного скрининга, направленного на выявление пациентов с гиперхолестеринемией среди детей с семейным анамнезом, отягощенным по ранним ССЗ и/или высокой общей концентрацией факторов риска ССЗ	87
3.5. Сравнительный анализ эффективности программ первичного выявления семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	102
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В последние годы во всех странах мира наблюдается устойчивый рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые становятся одной из главных причин инвалидизации и смертности населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно вследствие ССЗ погибает около 18 млн человек [77]. Несмотря на реализуемые профилактические программы, направленные на снижение этого бремени, показатели летальности остаются высокими и демонстрируют тенденцию к дальнейшему увеличению [25, 191].

Одним из основных факторов риска возникновения атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов являются атерогенные дислипидемии, которые имеют наследственную предрасположенность и могут быть выявлены уже в раннем возрасте [136, 180, 212]. В связи с чем, проведение первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза среди детей и подростков является основополагающим для предотвращения преждевременной смертности [155].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) относится к наиболее распространенным наследственным нарушениям липидного обмена. В большинстве случаев она передается по аутосомно-доминантному типу. Значительное повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) ведет к раннему формированию атеросклеротических изменений в крупных сосудах и существенно увеличивает вероятность сердечно-сосудистых событий [11, 20, 48]. Выявление СГХС у детей и подростков сопряжено с определенными трудностями, поскольку выраженные клинические симптомы заболевания, как правило, отсутствуют и если не проводить раннюю диагностику, своевременное вмешательство, то атеросклеротический процесс может развиваться уже в возрасте 14–35 лет, в результате чего риск острых сердечно-сосудистых катастроф в 25–40-летнем

возрасте возрастает примерно в 17 раз, а средняя продолжительность жизни сокращается на 20–30 лет [23, 148]. По данным российских эпидемиологических исследований, частота моногенной формы СГХС в нашей стране достигает одного случая на 173 человека [47].

Таким образом, при высокой распространенности СГХС и наличии эффективных методов диагностики и лечения, на практике сохраняется критически низкий уровень выявляемости заболевания среди детей и подростков в России. Отсутствие унифицированной скрининговой стратегии, ограниченная информированность врачей и родителей, недостаточная маршрутизация и слабое развитие цифрового сопровождения выявления и верификации диагноза требуют системного анализа.

В этой связи актуальной представляется оценка эффективности различных подходов к первичному выявлению СГХС среди детей и подростков, с целью последующего внедрения оптимизированной модели ранней диагностики, адаптированной к возможностям системы здравоохранения Российской Федерации.

Степень разработанности научной проблемы

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показывает, что семейная гиперхолестеринемия представляет собой наиболее распространенное генетическое заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена липидов и, как следствие, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [4, 8, 14, 23, 45, 47, 73, 96, 153, 197].

Результаты оценки распространенности СГХС в общей популяции, по данным мета-анализа, включающего 2 458 456 миллионов наблюдений, показали, что она составляет 1:250 [60]. Учитывая частоту встречаемости, численность пациентов с гетерозиготной формой СГХС в России может приближаться к одному миллиону, из которых порядка 200 000 составляют лица до 18 лет. При этом целенаправленных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность СГХС среди детей и

подростков в нашей стране пока не выполнялось. В Российской Федерации сведения о пациентах с СГХС представлены в национальном регистре «РЕНЕССАНС» (Регистр пациЕНтов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффективНоСтью), на основании которого официально учтено лишь около 1,7 тыс. пациентов с СГХС, что эквивалентно менее чем 2% от существующего количества [47]. Выраженное улучшение показателей выявляемости СГХС отмечается в государствах, где в рамках национальных программ здравоохранения внедрены скрининговые исследования [198].

Для выявления пациентов с СГХС проводят четыре вида скрининга: универсальный, оппортунистический, каскадный и таргетный [12, 202].

Универсальный скрининг предполагает проведение массового обследования определенных возрастных групп на предмет выявления пациентов с СГХС. В Великобритании универсальный скрининг проводился в рамках пилотного проекта среди 10 095 детей в возрасте 12-24 месяцев, при котором среди каждой тысячи обследованных было выявлено в среднем четыре ребенка и, благодаря последующему каскадному скринингу, четыре родителя с подтвержденным диагнозом СГХС, что эквивалентно распространенности 1:273 человек [202]. Исследования проводились также в Словении среди новорожденных и детей 5-6 лет, у которых уровень холестерина ЛНП определялся дважды, что позволило выявить гомозиготные формы СГХС сразу после рождения и детям с наиболее агрессивным течением болезни своевременно назначалась гиполипидемическая терапия [183,138]. В Соединенных Штатах Америки универсальный скрининг рекомендуют проводить у детей в возрасте 9–11 лет, поскольку данный возраст считается оптимальным для выявления нарушений липидного обмена до начала гормональных изменений пубертатного периода, чтобы снизить вероятность ложноотрицательных результатов [175,23]. При проведении универсального скрининга в Германии генетические мутации, связанные с семейной гиперхолестеринемией, были выявлены у 1% обследованных [173].

В настоящее время в Российской Федерации выявление СГХС у детей и подростков осуществляется преимущественно посредством оппортунистического скрининга, заключающегося в случайном обнаружении гиперхолестеринемии (ГХС) при обращении пациента за медицинской помощью в учреждения здравоохранения первичного звена по поводу сопутствующего заболевания. Перспективным является внедрение системы автоматизированного оповещения о выявлении повышенного уровня общего холестерина на уровне клиничко-диагностической лаборатории [67, 143]. Данный скрининг может быть усовершенствован за счет проведения систематизированного поиска пациентов с СГХС на основе анализа электронных медицинских карт и баз данных лабораторий [54].

Каскадный скрининг применяется для целенаправленного поиска ранее не выявленных случаев СГХС среди родственников индексных пациентов [132]. Вероятность наличия СГХС определяется с учетом моногенной природы заболевания, преимущественно кодоминантного механизма наследования и составляет у ближайших родственников 1-ой степени родства - 50 %, 2-ой степени родства - 25 % и 3-ей степени родства - 12,5 % [56]. Установлена зависимость результативности каскадного скрининга как от популяционной распространенности СГХС, так и организационного уровня диагностики в конкретной стране [43, 68, 124, 158].

Таргетный скрининг заключается в идентификации пациентов с СГХС среди пациентов с повышенным риском раннего развития атеросклероза, в частности среди взрослой популяции пациентов, которые проходят лечение в стационарах в отделениях кардиологии или неврологии [13]. Применение таргетного скрининга в педиатрической практике предусматривает обследование детей с наследственным отягощением в отношении ранних ССЗ и/или наличием у них факторов, повышающих риск развития ССЗ [47].

В настоящее время ни одна из существующих скрининговых программ не является оптимальной [3].

В нашей стране исследование возможности комбинированного применения таргетного и родительно-детского каскадного скрининга для выявления СГХС у детей проводилось в Казани. В результате таргетного скрининга из 2542 взрослых пациентов с ССЗ был выявлен 61 индексный пациент, а посредством каскадного скрининга среди 87 родственников I и II степени родства (до 18 лет), диагноз СГХС был установлен у 43 детей [8].

Таким образом, недостаточная исследованность распространенности СГХС в популяции российских детей и подростков, низкий уровень выявляемости пациентов, отсутствие эффективных скрининговых программ, обосновывают высокую актуальность проведения различных видов скрининга с последующей оценкой их эффективности, разработкой и внедрением оптимальной системы ранней диагностики СГХС у детей и подростков.

Цель исследования

На основании сравнительного анализа эффективности различных моделей скрининга, примененных в условиях практического здравоохранения, разработать и предложить к внедрению оптимальную систему ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую эффективность универсального скрининга среди детей 9–11 лет с использованием экспресс-определения общего холестерина капиллярной крови.
2. Проанализировать возможности и ограничения оппортунистического скрининга, включая использование данных электронных медицинских карт и лабораторных баз.
3. Исследовать диагностическую ценность каскадного скрининга при обследовании родственников индексных пациентов с установленным диагнозом СГХС.

4. Оценить результативность таргетного скрининга у детей с семейнойотягощенностью по ранним ССЗ и/или множественным факторам сердечно-сосудистого риска.

5. На основе результатов сравнительного анализа предложить интегрированную модель ранней диагностики СГХС в педиатрической популяции и провести ее предварительную клинико-организационную оценку.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике проведено сопоставление четырех стратегий скрининга (универсального, оппортунистического, каскадного, таргетного) в едином когортном исследовании с участием 86 684 тысяч детей и подростков.

Получены оригинальные данные о частоте вероятной СГХС среди детского населения г. Москвы и доли клинически значимых гиперхолестеринемий в структуре обращаемости.

Установлены ключевые ограничения универсального скрининга, включая крайне низкую явку пациентов на этап подтверждающей диагностики, обусловленную недостаточной информированностью родителей.

Подтверждена высокая прогностическая ценность показателя ЛНП $\geq 4,0$ ммоль/л как маркера СГХС в условиях рутинной лабораторной диагностики.

Впервые предложена и апробирована комбинированная модель ранней диагностики СГХС с интеграцией электронных баз данных, междисциплинарного взаимодействия и семейного подхода.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют представление о возможностях массового и целевого скрининга наследственных дислипидемий в педиатрической практике. Установлена зависимость эффективности

диагностических стратегий от маршрутизации, информированности и степени вовлеченности родителей.

Полученные данные легли в основу практических рекомендаций по выбору диагностической тактики при подозрении на СГХС у детей, разработан проект организационной модели раннего выявления заболевания с возможностью внедрения на уровне региональной системы здравоохранения.

Разработанная схема диагностики может быть использована в педиатрических амбулаториях, в рамках диспансеризации, стационарах, а также при формировании национального регистра пациентов с СГХС.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования базируется на анализе научных трудов отечественных и зарубежных ученых по изучению вопросов ранней диагностики и выявления СГХС у детей и подростков, проведения своевременной адекватной медикаментозной терапии, позволяющей снизить риски развития ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, а также на оценке степени разработанности темы и ее актуальности. При выполнении диссертационной работы использованы различные методы исследования: общеклинические, генеалогические, метод экспресс-тестирования уровня ОХС капиллярной крови, биохимические, ультразвуковые, генетические. Анализ полученных результатов осуществлялся согласно общепринятым статистическим методам исследования медицинских данных с применением программы SAS JMP PRO версии 17.2 и StatTech v.4.8.5, что обеспечило достоверность сформулированных положений, выводов и рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностическая эффективность универсального скрининга, основанная на экспресс-определении общего холестерина в капиллярной крови у детей 9–11 лет характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью (100%), но низкой положительной

прогностической ценностью (0,8%) в связи с низкой явкой пациентов на этап подтверждающей диагностики (менее 12%), что свидетельствует о необходимости его применения только в составе комбинированной модели с обязательным последующим дообследованием. Недостаточную эффективность в изолированном применении показал также таргетный скрининг (чувствительность (33,3%), положительная прогностическая ценность (6,5%)), который может быть использован только как начальный фильтр при наличии убедительного семейного анамнеза по ранним ССЗ, требующий биохимической и/или генетической верификации.

2. Применение оппортунистического скрининга в амбулаторной и стационарной практике с учетом данных электронных медицинских карт и лабораторных баз сопровождается высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (97,8%), что позволяет выявлять как случаи СГХС, так и другие формы дислипидемий. Каскадный скрининг демонстрирует высокую эффективность с чувствительностью 100%, специфичностью 94,7%, что позволяет выявлять новые случаи СГХС среди родственников индексных пациентов (1,6 случая на одного индексного пациента), однако целесообразным является его применение только для дополнения оппортунистического и/или универсального скринингов.

3. Разработанная интегрированная модель ранней диагностики СГХС, включающая сочетанное использование оппортунистического и каскадного скринингов, при выборочном применении универсального подхода, обеспечивает максимальную полноту выявления пациентов с СГХС, что позволяет рекомендовать ее для внедрения в амбулаторно-поликлиническую и стационарную практику.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пунктам 1, 3, 5.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании результатов обеспечена репрезентативным объемом исходного материала, собранного за три года наблюдения и включающего 86 684 тысячи детей и подростков. Для достижения целей исследования использовались общепризнанные методы исследования, полностью соответствующие сформулированным задачам, а также современные методы статистического анализа. Сформулированные научные положения и сделанные выводы аргументированы и логично вытекают из полученных результатов.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 5 июля 2025 года протокол № 15.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №12 от 27 сентября 2022г.).

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях: IX Московский городской съезд педиатров с международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 05.10.2023); XXI ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Современные проблемы педиатрии и неонатологии 2х столиц» (Санкт-Петербург, 19-20.10.2023); XIV Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 06.04.2024); IV Евразийская педиатрическая школа «Здоровое детство» (Шымкент, 04.11.2024); научно-практическая онлайн-конференция педиатров «Трудный диагноз: разбор клинических случаев» (Москва, 20.12.2024).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» и образовательную деятельность кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в выполнение диссертационного исследования является всесторонним и охватывает все ключевые этапы работы. Автором сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников, определены направления, требующие дальнейшего исследования, проведен сбор фактического материала, его систематизация, формирование репрезентативной выборки и аналитическая обработка клинической документации, статистический анализ и последующая интерпретация результатов, подготовлены научные публикации, отражающие ключевые положения диссертационной работы.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 3 статьи в международной базе данных Scopus, 2 тезиса.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждений, приложений и списка литературы, включающего 215 источников, из них 56 отечественных и 159 зарубежных. Работа иллюстрирована 15 рисунками, содержит 22 таблицы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о семейной гиперхолестеринемии

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) входит в перечень наиболее распространенных нарушений обмена липидов. Патология связана с моногенным характером развития заболевания и, как правило, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Указанное генетическое отклонение повреждает рецептор-зависимый механизм удаления ЛНП из кровотока, в результате чего в плазме крови формируется стойкая, выраженная гиперлипидемия, что ускоряет атерогенез в магистральных сосудах и существенно повышает вероятность манифестации кардиоваскулярных заболеваний в молодом возрасте [11, 48].

Обобщая результаты современных исследований, следует отметить, что уровень ХС ЛНП рассматривается как главный биомаркер и наиболее достоверный предиктор сердечно-сосудистых событий при СГХС [14, 92, 137]. Пациенты с данной генетической патологией, даже при отсутствии клинических проявлений атеросклероза, относятся к категории высокого риска, а при наличии атеросклеротических поражений – к категории очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений [11, 40, 48].

Вклад холестерина (ХС) в формирование атеросклеротического процесса впервые был сформулирован Н. Н. Аничковым в 1913 г. [2]. Спустя четверть века, в 1938 г., К. Мюллер (Müller С.) охарактеризовал СГХС как «врожденную ошибку метаболизма», сопровождающуюся выраженной ГХС и ранним инфарктом миокарда; им же было высказано предположение об аутосомно-доминантном характере наследования, обусловленном отдельным геном [147]. К 1960 г. появились данные о двух клинических вариантах данной патологии – менее тяжелой гетерозиготной формой СГХС (геСГХС) и крайне тяжелой гомозиготной формой СГХС (гоСГХС) [123]. В 1965 г. установили, что первопричина заболевания кроется в патологическом метаболизме ЛНП

[94]. Наконец, в 1986 г. Дж. Л. Гольдштейн и М. С. Браун, исследуя регуляцию холестерина обмена, показали, что СГХС вызывается мутациями гена ЛНП-рецептора [104]. За этот цикл работ им была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине [19, 21, 38].

Несмотря на детальное изучение молекулярных механизмов, ранняя идентификация СГХС остается сложной задачей: клинические проявления отсутствуют до тех пор, пока не сформируется распространенное атеросклеротическое поражение сосудистой стенки, требующее агрессивной медикаментозной коррекции и/или эндоваскулярного вмешательства. При этом липид-индуцированный атерогенез годами протекает бессимптомно, а его осложнения в виде инфарктов и инсультов ложатся тяжелым социально-экономическим бременем, особенно при поражении лиц трудоспособного возраста. По экспертным оценкам, совокупные экономические издержки, обусловленные гиперхолестеринемией на территории Российской Федерации (РФ), приближаются к 1,295 трлн рублей в год. Эта цифра отражает как прямые расходы - экстренная госпитализация, специализированная медицинская помощь, социальные выплаты по инвалидности, так и косвенные потери, включающие недополученный доход в период временной нетрудоспособности и снижение валового внутреннего продукта вследствие инвалидизации, либо преждевременной смерти трудоспособного населения [16, 18].

В связи с вышеизложенным одним из приоритетных направлений современной медицины остается разработка и внедрение эффективных стратегий ранней диагностики СГХС у детей и подростков. Своевременное установление диагноза и ранний старт гиполипидемической терапии являются ключевыми условиями предупреждения атеросклеротически обусловленных ССО, инвалидизации и смертности среди пациентов с СГХС.

1.2. Распространенность семейной гиперхолестеринемии

Современные анализ основных причин смертности и инвалидизации населения дает понимание того, что в структуре заболеваемости ведущая роль принадлежит заболеваниям сердечно-сосудистой системы [45]. По расчетам Всемирной организации здравоохранения, патология системы кровообращения ежегодно уносит жизни порядка 18 млн человек, причем данный показатель продолжает увеличиваться, несмотря на масштабные программы профилактики и оздоровления населения, направленные на повышение качества и продолжительности жизни [25, 77, 191]. Основопологающим фактором, способствующим развитию и прогрессированию ССЗ признана дислипидемия [18, 44]. Сведения, полученные в рамках общенационального мониторинга NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, США), демонстрируют, что признаки дислипидемии фиксируются приблизительно у каждого пятого подростка 12–19 лет, причем у категории детей с ожирением этот показатель превышает 40% [105]. Крупные исследования, проведенные в рамках таких проектов, как многоцентровое PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) и проспективное когортное BHS (Bogalusa Heart Study) также подтверждают, что атеросклеротический процесс может начинать формироваться уже в раннем возрасте [142]. Выявлено, что существует прямая взаимосвязь между тяжестью поражения сосудистой интимы и, с одной стороны, повышенным уровнем ОХС, ЛНП и триглицеридов (ТГ), а с другой – более низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [72].

Исследования по изучению вопроса распространенности СГХС во всем мире проводились учеными Копенгагенского университета (Behechti S.O. с соавторами), которые в рамках метаанализа 11 млн пациентов показали, что частота встречаемости СГХС в 10 раз чаще среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в 20 раз чаще среди лиц, перенесших ранние ССС, и в 23 раза чаще среди пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией [66]. По

оценкам Национального общества по изучению атеросклероза, СГХС является одним из ведущих факторов развития инфарктов миокарда (в 20% случаев), регистрируемых в возрасте до 45 лет. Анализ показателей преждевременной смерти показывает, что к группе повышенных рисков относятся пациенты с СГХС. Так, у пациентов с гетерозиготной СГХС, не получавших лечения, фиксируются следующие показатели: у мужчин ИБС развивается в 5,4 % случаев уже к 30 годам, в 51,4% - к 50 годам, в 85,4 % - к 60 годам, а у женщин этот показатель к 60-летнему возрасту достигает 53,3%. При отсутствии лекарственной терапии при гомозиготной СГХС атеросклероз манифестирует до 20 лет, а средняя продолжительность жизни, как правило, не превышает тридцати лет [48]. В Российской Федерации мужчины с геСГХС живут в среднем 53 года, женщины - около 62 лет [31]. При этом примерно в 90% странах мира надежные данные о распространенности СГХС все еще остаются неизвестными [66, 86].

СГХС характеризуется высокой пенетрантностью - врожденная патология может проявляться у половины потомства от одного родителя: частота геСГХС оценивается как 1:300 - 1:500, тогда как гоСГХС встречается приблизительно у одного человека на миллион [49].

Согласно сведениям национального регистра «РЕНЕССАНС», к окончанию второго полугодия 2022 г. в нем числилось приблизительно 2,3 тыс. человек, страдающих СГХС [55]. Если распространенность патологии, вычисленная на основании усредненных мировых данных, экстраполировать на все население земного шара, общее количество пациентов оценивается примерно в 35 млн, причем 6,8–8,5 млн из них составляют дети. Следовательно, статистически каждую минуту на планете рождается как минимум один ребенок, имеющий геСГХС. В кластерах с ярко выраженным «эффектом основателя» (например, потомки голландцев в Южной Африке) частота встречаемости СГХС возрастает до 1:100 [52, 138, 205]. Результаты метаанализа свидетельствуют о максимально высокой встречаемости СГХС у представителей темнокожих (1:192) и минимальной - среди азиатского

населения (1:400) [192]. В отдельных изолированных этно-религиозных группах показатели еще выше: литовские ашкеназы - 1:67, жители Южной Африки - 1:72–100, ливанцы - 1:85, что обусловлено как генетической обособленностью, так и значительной долей родственных браков [17, 40]. В обзоре Бурлуцкой А.В. с соавторами показано, что более 50% всех пациентов с СГХС проживают в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Учитывая общепризнанную распространенность СГХС - один случай на 250 человек, можно предположить, что общее число таких пациентов во всем мире приближается к 30 млн, при этом не менее половины из них (≈ 15 млн) приходится на страны Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана [6].

Согласно данным мета-анализа, который включил 2 458 456 миллионов наблюдений, распространенность СГХС в общей популяции составляет 1:250 [60]. Исследование «ЭССЕ-РФ» [39, 53], охватившее тринадцать субъектов РФ, позволило оценить частоту «определенной» и «вероятной» семейной гиперхолестеринемии в трех регионах. В Кемеровской и Тюменской областях частота заболевания была одинаковой - 1 случай на 108 жителей, тогда как в Приморском крае показатель составил 1:172. В десяти регионах исследование проводилось среди 16360 человек, по результатам которого у 10% респондентов выявлен комплекс признаков, требующий дополнительной верификации диагноза СГХС [27, 32]. Накопленные данные дают основание предполагать, что реальная распространенность СГХС в России значительно превышает установленную в других странах (1:500). Так, в ходе исследования, проведенного в поликлинике ЗАО г. Москвы, из 2400 обследованных лиц выявлено, что уровень ОХС превышал 7,5 ммоль/л у 12,2% пациентов, а уровень ЛНП > 4,9 ммоль/л был обнаружен у 10,9%. Сопоставимые результаты получены в Самаре: среди 9272 лиц, обратившихся в поликлинику ОХС > 7,5 ммоль/л зарегистрирован у 9,4 % обследованных [46].

В Кыргызской Республике, согласно данным Национального статистического комитета, ССЗ занимают первое место в структуре общей

смертности (50,8%) и немалое число умерших – это лица трудоспособного возраста (32,0%). Одним из ведущих факторов риска является ГХС. Согласно данным международного проекта «ИНТЕРЭПИД» частота ГХС в обследованной выборке в Кыргызстане составила 41,4%, повышенный уровень ЛНП был выявлен у 70,5% респондентов [30]. Выявлено также, что количество лиц с гетерозиготной формой СГХС может достигать порядка 30 тыс. или около 12 тыс. из расчета 1 случай на 500 человек [29].

Средняя частота геСГХС в Европе оценивается как 1 случай на 500 человек, однако отдельные исследования сообщают о более высокой встречаемости – до 1:200 - 250, что эквивалентно 14–34 млн. пациентов с данной патологией во всем мире [137, 152]. Частота встречаемости гоСГХС колеблется в диапазоне 1:160000–1:320000 человек [22]. Частота встречаемости СГХС различается в зависимости от стран, так в датском исследовании, охватившем 69000 участников, частота геСГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network составила 1:137[69]. Совокупные популяционные оценки показывают, что в мире насчитывается 14–34 млн пациентов с СГХС, однако выявлена она менее чем у 10%, а гиполипидемическую терапию получает около 5%. Наибольший уровень выявления СГХС продемонстрировали Нидерланды ($\approx 71\%$); далее следуют Норвегия (43%), Исландия (19%), Швей-цария (13%), Великобритания (12%), Испания (6%), Бельгия, Словакия и Дания (по 4%), ЮАР (3%) [157]. В большинстве других государств, включая Россию, удельный вес диагностированных случаев не превышает 1 % [19].

В рамках крупного Копенгагенского популяционного исследования (Copenhagen General Population Study) анализ охватил 46200 участников, для которых были доступны показатели липопротеина(а) (Лп(а)) и данные о полиморфизме гена LPA. Полученные результаты позволили подтвердить, что именно гиперлиппротеинемия(а) является основной причиной развития СГХС (25% случаев) и установить достоверную прямую связь между концентрацией Лп(а) и риском развития инфаркта миокарда [130].

Британское исследование педиатрической популяции, включающее более 10000 участников, показало, что генетически подтвержденная СГХС встречается у одного ребенка из 273 обследованных [202]. Согласно анализу регистрового исследования SAFEHEART (SpAnish Familial hypErcHolEsterolaemiA cohoRt sTudy), включившего 2404 пациентов с генетически верифицированным диагнозом СГХС, за 5,5 лет наблюдения, было зафиксировано 12 пациентов погибших в результате острых ССС и 122 пациента, которые перенесли острые ССС, но остались живы. Выявлено, что основными прогностическими факторами, способствующими неблагоприятному течению ССС являются возраст, мужской пол, наличие атеросклеротического ССЗ, артериальная гипертензия, ожирение, курение, а также повышенные показатели ЛНП и Лп(а). Эти результаты стали основой для разработки Шкалы расчета 5-летнего риска развития ССЗ атеросклеротического генеза (SAFEHEART risk-equation) у лиц с СГХС [156].

Таким образом, следует отметить, что интерес к проблеме СГХС во всем мире значительно увеличился и проведение своевременной диагностики, адекватной медикаментозной терапии позволит снизить риски развития ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, и соответственно снизить высокие показатели сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности.

1.3. Генетические факторы развития семейной гиперхолестеринемии

Ведущим этиологическим фактором СГХС выступают наследственные дефекты генов, кодирующих белки, участвующие в обмене липопротеинов, что приводит к нарушению клеточного захвата частиц ЛНП и повышению уровня ХС ЛНП в плазме крови [48]. Выделяют следующие мутации генов, ответственных за развитие СГХС:

1) Наиболее частая мутация в гене рецептора ЛНП (ЛНПР/LDLR) (85–90 % всех случаев), обуславливающая нарушения в синтезе, сборке, внутриклеточном транспорте и рециркуляции холестерина. Ген LDLR

кодирует трансмембранный ЛНП-рецептор, синтезируемый практически всеми ядродержащими клетками. Он обеспечивает связывание циркулирующих ЛНП-частиц и их удаление из кровотока, локализуется на поверхности клеток с наиболее активным холестериновым обменом. У пациентов с геСГХС доля дефектных рецепторов на поверхности клеток около 50 %, у гоСГХС может достигать 100% с полной потерей функции ЛНП-рецептора [48, 98]. Вариантов мутаций LDLR насчитывается свыше 1700, на основании которых выделяют пять классов СГХС [38]:

I класс – полное отсутствие синтеза LDLR;

II класс – дефектный транспорт LDLR с эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи, что препятствует его доставке на поверхность клетки;

III класс – невозможность LDLR связывать ЛНП на поверхности клетки вследствие дефекта апоВ-100 или самого LDLR;

IV класс – нарушение формирования LDLR в клатриновых ямках для рецептор-опосредованного эндоцитоза;

V класс – отсутствие рециркуляции LDLR на клеточную поверхность.

Исследования ученых Великобритании [98] показывают, что 93% выявленных мутаций гена LDLR относятся к патогенным, оставшиеся 7% - варианты с неопределенной значимостью. В общей сложности описано уже более 2300 патогенных вариантов гена LDLR, нарушающих работу рецептора ЛНП [80].

2) Вторая по частоте встречаемости мутация в гене аполипопротеина В (apoB/APOB) (5-10% случаев). Изменения в гене, кодирующем АРОВ, который служит лигандом рецептора ЛНП и участвует в рецептор-опосредованном поглощении ХС клеткой. Это приводит к тому, что половина ЛНП-частиц не способна связываться с ЛНПР, в результате чего не происходит их соединения, эффективность элиминации ХС ЛНП из кровотока снижается и количество таких аномалий обуславливает тяжесть развития СГХС [11, 38, 98]. Результаты крупного многоцентрового исследования,

охватившего детские когорты в восьми европейских государствах, выявили значительную разницу в частоте встречаемости патогенных вариантов гена APOB в различных популяциях: от полного отсутствия в греческой выборке и до 39% в чешской [97]. При этом отмечалось, что у носителей мутаций гена LDLR регистрировались более высокие уровни ОХС и ЛНП, более выраженные атеросклеротические изменения сосудов по сравнению с пациентами, имеющими дефекты APOB [11].

3) На третьем месте мутация в гене PCSK9 (менее 5 % случаев), кодирующем пропротеинконвертазу субтилизин /кексин типа 9 - сериновую протеазу, которая вызывает повышенное разрушение ЛНП-рецепторов и сокращение их числа в клетках печени. Варианты мутации PCSK9 могут быть либо с потерей функции, вырабатывающие менее функциональные белки, либо с усилением функции, продуцирующие более активные белки. В случае мутации с усилением функции будет наблюдаться повышенная деградация рецепторов и снижение рецептор-опосредованного эндоцитоза, что приводит к накоплению ЛНП в кровотоке и в итоге - к повышению концентрации общего холестерина [23, 38, 43, 214]. Также был описан вариант мутации, которая приводит к снижению активности PCSK9, за счет того, что рецепторы активно захватывают частицы ЛНП из кровотока и способствуют снижению уровня ЛНП [87]. Наследование данного типа мутации может осуществляться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [38]. Активность PCSK9 играет важную роль в гомеостазе холестерина и является потенциальной мишенью для агентов, снижающих концентрации ХС ЛНП в крови [214].

4) Очень редкая аутосомно-рецессивная форма СГХС (менее 1% случаев) вызывается *мутацией в гене ЛНПР-АБ1/LDLRAP1* (адапторный белок 1 ЛНПР). Молекулярный дефект нарушает клатрин-зависимую инвагинацию: рецепторные молекулы остаются фиксированными на плазматической мембране, не погружаясь в клетку. Отсутствие нормального внутреннего транспорта ведет к резкому увеличению циркулирующих ЛНП и,

соответственно, к выраженной гиперлипидемии с высоким риском раннего атеросклеротического поражения сосудов – клинически сопоставимой с гомозиготной формой СГХС. Однако, у родителей пациентов с данной мутацией дислипидемии не наблюдается [38, 85, 98].

5) Редкий вариант гена аполипопротеина E (APOE), кодирующего стерол-регулирующий элементсвязывающий белок 2 (SREBP2) был обнаружен в 2022 году во Франции в семье с СГХС, его детальное молекулярное профилирование дало возможность расширить спектр известных патогенных вариантов данного гена [58, 86]. При параллельном секвенировании генов LDLR, PCSK9, APOB и APOE удалось идентифицировать 76 носителей гена APOE, у которых регистрировалось более выраженное снижение уровня ЛНП на терапию статинами по сравнению с носителями патогенного варианта гена LDLR [43, 58].

6) Мутации в генах LDLRAP1, ABCG5 (пятый член подсемейства G транспортеров кассеты, связывающей АТФ), **ABCG8** (восьмой член того же подсемейства) или **CYP7A1**, кодирующем холестерол-7 α -гидроксилазу, которые формируют крайне редкий вариант СГХС, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу (гомозиготная форма) [11, 71]. Ранее предполагалось участие варианта гена STAP1 (signal-transducing adaptor protein 1) в развитии СГХС, однако последующие исследования не подтвердили эту причинно-следственную связь [76, 86, 134].

В обзоре Хаято Тада с соавторами (Япония, 2018) впервые описана олигогенная СГХС, для которой характерно сочетание гетерозиготности в одном из трех генов (LDLR, PCSK9 или APOB), вызывающих СГХС, и в генах LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, APOE. В исследовании, которое они проводили, принимало участие 500 человек с СГХС в возрасте старше 18 лет и было продемонстрировано, что при наличии патогенных вариантов одновременно в нескольких генах концентрация ЛНП в плазме крови в среднем на 25% выше, чем при моногенной форме заболевания (6,8 ммоль/л против 5,4 ммоль/л)

[184]. Уже в 2022 году в Японии был описан гетерозиготный фенотип СГХС, обусловленный олигогенными вариантами генов PCSK9 и ABCG5 [151].

Молекулярно-генетическая диагностика СГХС на сегодняшний день имеет свои ограничения, поскольку у 1/5 пациентов с клиническими признаками заболевания выявить мутации не удастся. Это объясняется двумя основными факторами: существованием редких патогенных вариантов генов и недостаточной чувствительностью методов генетического анализа [1, 86].

Указанные выше мутации нарушают либо структуру и количество ЛНП-рецепторов в гепатоцитах и других клетках, либо конформацию аполипопротеинов апоВ-100 и АпоС, что приводит к сбоям в синтезе, транспорте и рецептор-опосредованном захвате частиц ЛНП [38].

1.4. Формы и варианты течения семейной гиперхолестеринемии

На сегодняшний день выделяют две основные формы семейной гиперхолестеринемии: гетерозиготную и гомозиготную [43, 48].

1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) относится к числу наиболее распространенных моногенных нарушений липидного обмена. Патология развивается у лиц, несущих одну мутантную аллель гена LDLR. Дефект гена, как правило, наследуется от одного из родителей. По подсчетам, каждую минуту в мире рождается один ребенок с геСГХС [11, 14, 48, 205].

Частота встречаемости гетерозиготной семейной СГХС оценивается как 1 на 250-300 случаев [96]. По результатам кросс-секционного исследования, проведенного в разных регионах России геСГХС выявлялась у 1 из 173 человек с интервалом 1:208–1:145 [5, 27]. Согласно консенсусу Национального и Европейского обществ по изучению атеросклероза (НОА/ЕОА), вероятность развития острых ССО к 25–40 годам у носителей гетерозиготных мутаций превышает популяционную в 6–17 раз [10, 148]. Более того, имеются данные о том, что начальные атеросклеротические

изменения сосудистой стенки могут формироваться уже внутриутробно у потомства матерей, страдающих СГХС [150]. У детей-гетерозигот повышение уровня общего холестерина за счет ХС ЛНП наблюдается с раннего возраста, однако клинические проявления, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, встречаются в детском возрасте крайне редко. Поэтому в большинстве случаев ГХС обнаруживается неожиданно при исследовании биохимического анализа крови в связи с сопутствующей патологией. Степень повышения уровня ОХС варьирует от 5 до 13 ммоль/л [47].

Современные исследования данного вопроса в нашей стране показывают, что средняя ожидаемая продолжительность жизни пациентов с геСГХС составляет порядка 53 лет у мужчин и примерно 62 года у женщин [28]. Если гиполипидемическое лечение начинается в возрасте около 10 лет, выраженное атеросклеротическое поражение сосудов обычно выявляется лишь к 55–60 годам. В случае отсутствия адекватной терапии критическое повреждение сосудистой стенки развивается гораздо раньше - уже к 35–40 годам, сопровождаясь ранней манифестацией острых сердечно-сосудистых осложнений [152].

Голландские исследователи, наблюдавшие группу детей, страдающих геСГХС, показали, что признаки атеросклероза сосудов в виде утолщения комплекса интима-медиа брахиоцефальных сосудов выявляются у пациентов уже в возрасте 7 лет. При этом на фоне гиполипидемической терапии, проводимой в течение 10 лет, показатель толщины комплекса интима-медиа уменьшается и достигает уровня, соответствующего здоровым подросткам [127].

Таким образом, своевременное выявление пациентов с геСГХС и раннее начало гиполипидемической терапии способствует предотвращению атеросклеротических изменений сосудов и сохранению здоровья пациентов.

2. Выделяют также комбинированную гетерозиготную форму СГХС, которая возникает при наличии разных мутаций в одном или одновременно в двух генах [1, 24]. Описаны компаунд-гетерозиготы, которые

имеют различные повреждения обеих аллелей соответствующего гена, а также двойная или комбинированная геСГХС, когда у пациента имеются гетерозиготные мутации в двух разных генах, ответственных за развитие нарушений липидного обмена. Имеются сообщения о двойной геСГХС у нескольких носителей патогенных вариантов обоих генов: *LDLR* и *PCSK9*, *LDLR* и *APOB*, или *APOB* и *PCSK9*, а также *LDLR* и *LDLRAP1*. Эти варианты геСГХС могут протекать с различной степенью тяжести и клиническая картина может быть даже идентична гомозиготной форме СГХС [119].

3. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (гоСГХС).

Встречается с частотой 1: 250000 - 360000 случаев. ГоСГХС формируется, когда ребенок наследует от каждого из родителей идентичные мутантные аллели гена, обеспечивающего рецепторно-опосредованный захват липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) клеткой [109]. Истинная гомозиготность особенно часто выявляется в популяциях с распространенными консангвиальными браками. Депонирование ЛНП начинается еще на внутриутробном этапе, что резко повышает риск преждевременного атеросклероза и внезапной сердечной смерти [116]. Если активность ЛНП-рецепторов до 2 %, то пациента относят к «рецептор-негативному» типу; при активности 2–25 % речь идет о «рецептор-дефектном» варианте [162]. Без гиполипидемической терапии у пациентов рецептор-негативного типа ИБС развивается в 60% случаев уже до десятилетнего возраста, причем 26 % из них не доживают до 25 лет. У лиц, у которых сохраняется частичная функциональность рецептора (рецептор-дефектный вариант), клинические проявления ИБС обычно фиксируются после 10 лет, а летальность к 25-летнему возрасту составляет лишь около 4 % [31]. У пациентов с гоСГХС концентрация ЛНП нередко превышает 13 ммоль/л, однако в литературе приведены генетически верифицированные случаи заболевания с уровнем ЛНП менее 13 ммоль/л [83].

Клинические проявления у детей с гомозиготной формой СГХС возникают рано (до 10 лет), к ним относят следующие [14, 24, 116]:

- Ксантомы - высокочувствительный клинический маркер гоСГХС. Они представляют собой мягкие, безболезненные, желтовато-оранжевые узелки или бляшки доброкачественного характера. Места локализации: ягодицы, межпальцевые промежутки, ладони, передняя поверхность колен, а также в сгибательных областях локтевых и коленных суставов, включая локтевую и подколенную ямки [11, 24, 38].

- Ксантелазмы - небольшие выступающие желтоватые образования, которые могут располагаться как по отдельности, так и группами во внутреннем углу глазной щели. Также может наблюдаться липидная дуга роговицы - кольцеобразное помутнение серовато-белого цвета по краю роговицы шириной от 1 до 3 мм с ровной поверхностью [11, 24, 38].

- Кардиоваскулярная патология - характеризуется стремительным образованием атеросклеротических бляшек, выявляемым у детей уже до 10 лет, что ведет к стенозу коронарных, сонных и почечных артерий. Вероятность ранней ишемической болезни сердца примерно в двадцать раз превышает средний популяционный показатель, а частота инфаркта миокарда и случаев внезапной сердечной смерти у данной группы пациентов остается заметно высокой. У детей с гомозиготной формой заболевание может дебютировать острым инфарктом миокарда в первом–втором десятилетии жизни. Нередко выявляются липидные отложения на створках аортального клапана и их изменения, стеноз почечных артерий, способствующие развитию артериальной гипертензии [24, 38].

В таблице 1 представлены референсные значения липидного профиля у детей и подростков [89].

Таблица 1 - Референсные значения липидного профиля у детей и подростков

Показатель	Низкий ммоль/л	Норма ммоль/л	Пограничный ммоль/л	Высокий ммоль/л
Общий ХС	-	<4,4	4,4-5,1	>5,2
ХС ЛНП	-	<2,8	2,8-3,3	>3,4
ХС неЛВП	-	<3,1	3,1-3,7	>3,74

Показатель		Низкий ммоль/л	Норма ммоль/л	Пограничный ммоль/л	Высокий ммоль/л
ХС ЛВП		<1,03	1,16	1,03-1,16	-
ТГ	0-9 лет	-	<0,84	0,84-1,1	≥1,12
	10-19 лет	-	<1,01	1,01-1,45	≥1,46
Примечание: холестерин (ХС); холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП); холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП); холестерин нелипопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП); триглицериды (ТГ).					

Возникающие вследствие нарушенного обмена ЛНП осложнения способны существенно снижать качество жизни пациентов и нередко приводят к необходимости хирургических вмешательств. В связи с этим, ключевым направлением остается раннее выявление семейной гиперхолестеринемии и оперативная организация многоуровневой медицинской помощи с участием специалистов разных профилей.

1.5. Диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии

В настоящее время проблеме диагностики СГХС уделяется большое внимание, так как недооценка значимости гиперхолестеринемии обуславливает высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [19, 45].

Для решения вопросов регистрации пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена в зарубежных странах, включая Нидерланды, Великобританию, США, Францию, а также Австралию и Новую Зеландию, функционируют национальные регистры. Их работа позволила значительно оптимизировать как частоту верификации диагноза, так и эффективность терапии СГХС [19].

В Российской Федерации действуют Национальное общество по изучению атеросклероза и регистр «РЕНЕССАНС», при содействии которых предпринимаются шаги к уточнению истинной распространенности данной патологии [9, 45]. Национальный регистр охватывает лишь небольшую долю

пациентов: доля выявленных случаев среди детей остается ниже 1 % [23, 42]. Это объясняется тем, что определение липидного профиля (ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ) в плановый объем обследования детского населения не входит. Гиперлипидемия у детей обычно диагностируется случайно при биохимическом анализе крови, на фоне сопутствующих заболеваний [13, 20, 45].

Для верификации клинического диагноза СГХС применяется комплекс диагностических мероприятий, включающий:

- *Лабораторное исследование липидного профиля.* Вероятность СГХС следует рассматривать, если при отсутствии гиполипидемической терапии и при обследовании натощак два последовательных измерения липидного спектра дают следующие результаты: у лиц шестнадцати лет и старше: $\text{ОХС} \geq 7,5$ ммоль/л или $\text{ЛНП} \geq 4,9$ ммоль/л; у детей и подростков: $\text{ОХС} \geq 6,5$ ммоль/л, либо $\text{ЛНП} \geq 4,1$ ммоль/л [48]. В семьях с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ исследование липидов рекомендуется проводить, начиная с двухлетнего возраста. Важно исключить вторичные причины повышения ЛНП (гипотиреоз, заболевания печени и почек и др.) [30, 38].

- *Семейный анамнез.* Оценивают наличие у родственников I степени родства ранних ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <65 лет) и выраженной гиперхолестеринемии, поскольку генетическая предрасположенность значительно повышает вероятность СГХС [203].

- *Физикальное обследование.* При проведении данного диагностического мероприятия обращают внимание на то, что клинические проявления, характерные для СГХС, малочувствительны, но при их наличии весьма специфичны – это сухожильные ксантомы в любом возрасте; роговичная дуга у пациентов младше 45 лет; туберозные ксантомы или ксантелазмы, проявляющиеся до 20–25 лет. Однако, учитывают, что отсутствие этих симптомов не исключает наличие заболевания [38].

В настоящее время для выявления СГХС используют международные диагностические критерии с высокой специфичностью ($\approx 99\%$) и умеренной чувствительностью (25–51 %) [57]:

1. *Критерии диагностики Голландских липидных клиник - Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)* активно применяются во всем мире благодаря их доступности, простоты и информативности. Методика представляет собой систему количественной оценки, в которой каждое диагностически значимое проявление получает определенное число баллов. Существенным достоинством алгоритма является включение молекулярно-генетического фактора, позволяющего подтвердить наличие СГХС, что позволяет подобрать оптимальную схему лечения. В рамках шкалы DLCN учитываются семейный анамнез, анамнез заболевания, результаты физикального осмотра, концентрацию ЛНП и результаты молекулярно-генетического исследования. Совокупно набранный балл интерпретируется следующим образом: >8 – «определенная» СГХС; 6–8 – «вероятная» СГХС; 3–5 – «возможная» СГХС [29, 191, 209].

2. *Диагностические критерии Саймона–Брума (Simon Broome Registry)*, разработанные в Великобритании на основе обширных данных национальных регистров, которые предусматривают: анализ уровня ОХС и ЛНП в плазме крови с разделением показателей для детского и взрослого населения; подтверждение аутосомно-доминантного наследования ИБС, либо ГХС; учет возраста, в котором у членов семьи впервые проявилась ИБС [139, 167].

3. *Диагностическая система Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED)*, разработанная в США, отличается предельной простотой практического использования. Ключевым параметром остается пороговый показатель ЛНП, устанавливаемый как для общей популяции, так и для родственников пациента. Метод базируется на принципе априорной вероятности наличия мутации рецептора апоВ-100, которая меняется в зависимости от степени родства и возраста обследуемого (50%, 25%, 12,5%) [29, 207].

4. *Критерии Японского общества атеросклероза (Japanese Atherosclerosis Society, JAS)*, которые диагностируют СГХС при наличии как минимум двух из следующих показателей: 1) уровень ЛНП больше 4,65 ммоль/л; выявление сухожильных, либо кожных ксантом; семейная отягощенность подтвержденной СГХС; 2) случаи ранней ИБС у родственников первой или второй степени родства [107, 187].

Европейское общество по атеросклерозу (ЕОА/ЕАС) представило набор диагностических критериев, которыми следует руководствоваться при верификации различных клинических вариантов СГХС:

- *Гомозиготная форма СГХС* считается установленной при наличии одного из условий: 1) генетически подтвержденной гомозиготной мутации в генах LDLR, APOB, PCSK9 либо LDLRAP1; 2) уровень ЛНП превышает 13 ммоль/л в отсутствие липидснижающей терапии, либо остается более 8 ммоль/л на фоне лечения и сопровождается формированием сухожильных /кожных ксантом до 10-летнего возраста; 3) уровень ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л без липидснижающей терапии у обоих родителей, что соответствует гетерозиготной гиперхолестеринемии [14, 38].

- *Гетерозиготная форма (геСГХС)*. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия считается: а) *«определенной»* - если у ребенка моложе 16 лет наблюдаются следующие признаки: ОХС $> 6,7$ ммоль/л или ЛНП > 4 ммоль/л; сухожильные ксантомы у самого пациента, либо у родственников I–II степени; выявленная мутация в генах LDLR, APOB или PCSK9; б) *«вероятной»* - если у ребенка той же возрастной группы и при тех же липидных порогах присутствует один из следующих факторов: инфаркт миокарда у родственника II степени моложе 50 лет или I степени моложе 60 лет; ОХС $> 7,5$ ммоль/л у взрослого родственника I–II степени; ОХС $> 7,5$ ммоль/л у ребенка или у родственника I степени младше 16 лет.

Кроме того, у пациентов с СГХС необходимо проводить комплексное выявление сопутствующих кардиоваскулярных факторов риска, а также признаков манифестного, либо доклинического атеросклероза [29, 154, 204].

В процессе обследования следует принимать во внимание психоэмоциональное состояние, когнитивные способности, социальные условия и этнокультурную принадлежность пациента [81]. Тщательный сбор семейного анамнеза, особенно у ближайших родственников, имеет принципиальное значение, поскольку вероятность развития ИБС при СГХС может существенно варьировать. Различия объясняются исходным уровнем холестерина до начала терапии, характером генетического нарушения липидного обмена, индивидуальными особенностями анатомии артерий, а также присутствием дополнительных важных факторов риска - курения, ожирения, низкого содержания холестерина ЛВП, артериальной гипертензии и сахарного диабета [154]. При выявлении ГХС необходимо обследовать на липидный профиль всех родственников первой степени родства. Если у родителей зарегистрированы ранние сердечно-сосудистые осложнения, у детей рекомендуется контролировать уровень холестерина, начиная приблизительно с двухлетнего возраста [11, 14, 38].

Инструментальная ранняя диагностика атеросклероза у детей. Одним из наиболее информативных методов признано ультразвуковое измерение толщины комплекса «интима–медиа» (Т-КИМ) сонных артерий. Показано, что у пациентов с СГХС утолщение Т-КИМ регистрируется уже к восьми годам по сравнению со здоровыми сиблингами [128]. В крупном популяционном одномоментном исследовании, в котором участвовало более 3700 человек старше 45 лет продемонстрировано, что повышение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л сопряжено с увеличением толщины Т-КИМ на 5,07 мкм, а каждое дополнительное повышение концентрации ОХС на 1 ммоль/л увеличивает риск образования каротидных бляшек на 24 % [155].

Молекулярно-генетическое исследование. Для подтверждения СГХС, анализ ДНК, как правило, не является обязательным, однако он существенно помогает при постановке диагноза [19, 38]. Наибольшее число случаев СГХС связано с мутациями в трех ключевых генах: APOB, LDLR и PCSK9, их вклад в развитие СГХС оценивается в 14%, 6% и 2,3% соответственно [186].

Патогенные варианты одного из указанных генов выявляются приблизительно у 70 % пациентов с фенотипически «определенной» СГХС и лишь у 20 % лиц с «вероятным/возможным» диагнозом [113, 178]. Частота мутаций определяется этнической принадлежностью и географией популяции [50]. Применение современных молекулярных методов таких, как секвенирование генома, позволяют выявить наибольший спектр мутаций, что особенно актуально при исследовании многонациональных когорт [59, 146]. В совокупности около 95 % мутаций приходятся на ген LDLR, 4-5 % – на APOB и <1 % – на PCSK9 [113, 178]. В настоящее время каталог содержит свыше 1288 вариаций гена LDLR (79% из них признаны патогенными), 4 вариации для гена APOB и 167 – для PCSK9 [90, 176]. Из-за высокой изменчивости мутаций у значительной части пациентов с клинически «возможной» СГХС генетического подтверждения получить не удастся [113, 186] и, поэтому при выработке тактики лечения следует ориентироваться на уровни липидов и совокупный сердечно-сосудистый риск [103, 204].

Окончательная верификация СГХС возможна лишь при одновременном выявлении мутаций в ходе молекулярно-генетического тестирования и наличии характерных фенотипических признаков у конкретного пациента. Отрицательный результат генетического исследования, как правило, позволяет исключить СГХС, кроме ситуаций, когда клиническая картина в высокой степени типична для данного заболевания. В тех случаях, когда мутации обнаружены, однако фенотип не соответствует СГХС, диагноз считать установленным нельзя, пациенту и его родственникам рекомендуется контролировать уровень ХС ЛПНП с интервалом 2–5 лет [29].

Исходя из представленных выше данных, следует подчеркнуть, что молекулярно-генетическое исследование при СГХС обладает высокой доказательной базой, а поэтапная (каскадная) программа генетического скрининга признана эффективным и приемлемым инструментом для выявления пациентов с СГХС, снижения риска развития ИБС и ее осложнений [99,100]. Опираясь на результаты многочисленных исследований, последние

международные рекомендации включили генетическое тестирование СГХС в перечень стандартов медицинской помощи, при этом выявление патогенного варианта гена рассматривается как «золотой стандарт» диагностики данного заболевания [181].

1.6. Программы скрининга по выявлению пациентов с семейной гиперхолестеринемией

На сегодняшний день проблема раннего выявления пациентов с СГХС наблюдается во всем мире [198]. Важно отметить, что ведущую роль в предупреждении ССЗ атеросклеротического генеза, инвалидизации и смертности пациентов с СГХС играют своевременно поставленный диагноз и начатая как можно раньше липидснижающая терапия. Для выявления пациентов с СГХС применяются четыре вида скрининга: универсальный, оппортунистический, каскадный и таргетный (селективный) [35].

Универсальный скрининг

Универсальный скрининг представляет массовое обследование определенных возрастных групп, направленное на выявление лиц с СГХС [35]. Эффективность такой стратегии подтверждена данными ряда многоцентровых программ, продемонстрировавших снижение смертности от ССЗ атеросклеротического генеза [126, 141].

При выявлении повышенного уровня ХС у ребенка обратный скрининг взрослых членов семьи дает возможность ранней диагностики СГХС у родственников и реализации первичной профилактики ССЗ [35]. Так, в Словении уровень ОХС определяют дважды: у новорожденных и у детей пятилетнего возраста. Хотя этот подход требует значительных финансовых ресурсов, он позволяет устанавливать диагноз гоСГХС уже в неонатальном периоде и своевременно начать гиполипидемическую терапию при наиболее агрессивном течении болезни [22, 45, 135, 138].

В 2012–2015 гг., на протяжении трех лет, в Великобритании был реализован проект универсального скрининга в 92 лечебных учреждениях, охвативший 10095 детей от одного до двух лет, пришедших на плановую вакцинацию. Всем участникам определяли ОХС и проводили молекулярно-генетический поиск мутаций, ассоциированных с СГХС. У 10003 детей уровень ОХС не превышал 5,95 ммоль/л, однако у 17 из них генетический тест подтвердил наследственный характер гиперлипидемии. Среди 92 детей с $\text{ОХС} > 5,95$ ммоль/л геСГХС обнаружили у 20 человек [202].

В префектуре Кагава (Япония) в 2018–2019 гг. обследовали 15665 школьников 9–10 лет. После исключения вторичных дислипидемий 67 детей с уровнем ЛНП $\geq 3,63$ ммоль/л прошли секвенирование панелей генов. У 41 ребенка выявлены мутации, обуславливающие СГХС: у 36 – в гене LDLR, у четырех – в PCSK9 и у одного – в APOB [141]. На Тайване (округ Тайдун) в 2020–2021 гг. универсальный скрининг охватил 600 учеников четвертых классов из 30 школ. Определяли ОХС и ХС ЛВП, после чего рассчитывали холестерин нелипопротеинов высокой плотности ($\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$). Нормальные значения ХС неЛВП ($< 3,11$ ммоль/л) зафиксированы у 331 (55,2 %) ребенка; пограничные (3,11–3,73 ммоль/л) – у 174 (29 %), повышенные ($\geq 3,76$ ммоль/л) – у 95 (15,8 %) школьников, что подтвердило целесообразность универсального подхода для выявления пациентов с риском раннего развития ССЗ [210].

В Чехии в 2021 г. запущен пилотный проект, предусматривающий анализ липидного профиля пуповинной крови у 10000 новорожденных. Для 1500 младенцев с наибольшими значениями ХС ЛНП планировалось выполнение молекулярно-генетического исследования, которое, по расчетам, позволило бы идентифицировать 40–50 случаев СГХС [82]. В Германии универсальный скрининговый подход к выявлению СГХС реализовался в рамках междисциплинарного проекта VRONI. Программа охватила порядка 28000 детей в возрасте 5–14 лет, у которых проводили как определение уровня ЛНП, так и молекулярно-генетический анализ. Генетические мутации,

характерные для СГХС, обнаружены примерно у 1 % обследованных детей [173].

Ситуация в США характеризуется разногласиями экспертных сообществ. Рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) присвоила универсальному скринингу категорию «I» (недостаточно доказательств), тогда как «Национальный институт сердца, легких и крови» совместно с Американской академией педиатрии рекомендуют универсальный скрининг с 9–11 лет (уровень доказательности B) с повтором в 17–21 год, а при неблагоприятном семейном анамнезе или наличии факторов риска – и в иные возраста [180]. Период 9–11 лет признан оптимальным, поскольку пубертатные гормональные изменения могут временно снижать концентрацию ЛНП, создавая риск ложноотрицательных результатов [23, 175]. В штате Западная Вирджиния (США) универсальный скрининг комбинировали с таргетным: обследованы 14468 учащихся пятых классов. Всем измеряли уровень ХС ЛНП, а родители заполняли анкету о семейном анамнезе (гиперхолестеринемия у родителей, случаи ранних ССЗ, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика, внезапная смерть до 55 лет). Среди детей сотягощенным анамнезом гиперхолестеринемия (ЛНП $\geq 3,38$ ммоль/л) обнаружена у 1204 (8,3%) участников, в группе без отягощенного семейного анамнеза (5798 чел.) ГХС выявлена у 548 (9,5%) человек [168].

Результаты двух независимых универсальных скринингов, проведенных в 2022 году в Словении и Нижней Саксонии ($n \approx 166\ 000$), показали, что распространенность СГХС составляет 1:431 [183].

С 2021 года Портал передовой практики общественного здравоохранения Европейской комиссии признал универсальный скрининг для выявления СГХС лучшей профилактической стратегией в борьбе с неинфекционными заболеваниями [101].

Опportunистический скрининг

Данный вид скрининга для выявления СГХС представляет собой исследование, которое базируется на результатах измерения уровня липидов методом случайной, несистематической выборки у пациентов, обращающихся в медицинские учреждения первичного звена по разнообразным причинам, например, при обследовании по поводу сопутствующей патологии [7, 8, 63].

Показательным примером такого подхода стали результаты австралийского исследования, выполненного в 2010–2011 гг. на базе частной лаборатории «St John of God Pathology», обслуживавшей около 500000 человек. За один год было получено 99467 результатов по ХС ЛНП, относящихся к 84823 пациентам, направленным преимущественно терапевтами (91,8%), реже кардиологами (3,2%) или врачами других специальностей (5,0%). Частота встречаемости СГХС, определенная только по уровню ЛНП $\geq 6,5$ ммоль/л, составила 1:398; по шкале MED-PED – 1:428 [67].

Аналогичный опportunистический скрининг, выполненный в 2021 г. в провинции Уэльва (Испания) у 37440 пациентов, проходивших лабораторное исследование липидного профиля, показал, что по критериям DLCN СГХС была квалифицирована как «вероятная» у 654 человек и как «определенная» у 192, что эквивалентно 1,74% и 0,51% всей обследованной выборки соответственно [106].

Чешская программа MedPed, действующая с 1998г. и признанная ВОЗ, демонстрирует эффективность сочетания опportunистического и каскадного скринингов для выявления СГХС. На сегодняшний день, в стране функционирует сеть из 69 липидных центров, где диагностировано 7567 пациентов с СГХС, включая 439 детей, то есть около 18,9% от предполагаемых 40000 с СГХС в Чешской Республике [195, 208, 196, 201].

Перспективным направлением развития опportunистического скрининга является внедрение автоматизированных оповещений при регистрации повышенных липидных показателей в клинической лаборатории [67, 143]. Эффективность подхода возрастает при учете персонального и

семейного анамнеза, а также фенотипических признаков СГХС, что возможно реализовать через электронные медицинские базы и специализированные опросники [171]. Важным моментом является активное взаимодействие лабораторий с клиническими подразделениями медицинских учреждений, а также высокой информированностью врачей о клиническом значении гиперлипидемии и рисках развития сердечно-сосудистых осложнений [52, 85]. Показательна работа отечественных авторов [52], использовавших возможности лаборатории первичного звена и Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) в амбулаторно-поликлиническом центре города Москвы (прикрепленное население – 210000 человек). Среди 11564 пациентов трудоспособного возраста (женщины – 58%) частота «определенной»/«вероятной» СГХС по шкале DLCN без поправки на гиполипидемическую терапию составила 1:321 (11 и 25 человек соответственно). После корректировки на принимаемые статины эти показатели изменились до 1:236 (13 и 36 человек), что сопоставимо с современными оценками глобальной распространенности заболевания [52].

Каскадный скрининг

Каскадный скрининг представляет собой поэтапное обследование: после обнаружения индексного пациента (пробанда) к диагностическому поиску последовательно привлекают родственников I степени родства, а затем II и III степени [36]. Метод характеризуется высокой прогностической ценностью при умеренных затратах и осуществляется посредством клинико-фенотипической оценки в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием [68, 108]. Эффективность данного подхода подтверждена многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями [36, 43, 68, 109, 117, 124, 158, 177, 198].

Нидерланды стали первой страной, внедрившей национальную программу скрининга для выявления СГХС в 1994 г. Программа базировалась на поиске генетически подтвержденных индексных случаев с последующим каскадным обследованием родственников I, а затем II и III степени родства

[73]. За период 1994–2014 гг. молекулярно-генетическое тестирование прошли 64171 человека из них выявлено 4000 индексных пациентов и 26232 (40,8%) родственника с СГХС. За двадцать лет реализации проекта значительно улучшились показатели здоровья и снизились риски частоты инфарктов миокарда у пациентов с СГХС более, чем на 75% [101]. При детальном скрининге 237 индексных пациентов заболевание обнаружено у 2039 родственников I степени родства, суммарно идентифицировано около 23000 новых случаев [109]. После прекращения государственного финансирования в 2014 г. ежегодное число новых случаев СГХС резко уменьшилось (2015 г. – 360, 2019 г. – 758, 2020 г. – 639 против ≥ 1500 ранее), что подчеркивает значимость программы, поскольку один подтвержденный индексный случай позволяет выявить как минимум одного члена семьи с СГХС [215].

В Норвегии каскадный скрининг реализуется с 1991 г. силами Университетской больницы (г.Осло). Выявлено свыше 8000 пациентов, включая 13 случаев гомозиготной формы СГХС и около 800 детей с СГХС. Распространенность оценивается как 1:300 [198].

В Боснии и Герцеговине (с 2015 г.) при использовании Голландских диагностических критериев получены показатели распространенности 1:200 ($\approx 3\%$ «определенных» и 11% «вероятных» случаев) [198]. В Австралии на одного индексного пациента приходилось, в среднем, два дополнительно выявленных родственника [68], тогда как в Великобритании применение каскадного скрининга оказалось менее эффективным лишь 0,4–0,7 [109].

Исследование, проведенное в Турции в 2016 г. показало, что по результатам каскадного скрининга 51 ребенка с геСГХС заболевание впервые диагностировали у 21 родственника (13,7 % родителей и 32,6 % сиблингов) [124]. В Индии каскадное обследование 31 индексного пациента с СГХС позволило обнаружить 6 пациентов с гоСГХС и 82 с геСГХС (дети/взрослые – 12/76) [177].

У «африканеров» Южной Африки (эффект основателя) частота заболевания максимальна и составляет 1:80. Среди 295 индексных пациентов

клинический диагноз поставлен 479 (68,4%) родственникам первой степени, а мутации обнаружены у 285 (59,5 %) из них [158]. В Бразилии обследованы семьи 125 индексных больных, молекулярно-генетическое тестирование проведено 394 родственникам. СГХС выявлена у 234 (59,4%). По результатам исследования было выявлено 71 вариаций мутации гена LDLR (97,2 %) и 2 – в гене APOB (2,8 %); мутации гена PCSK9 не обнаружены. В среднем на одного индексного пациента приходилось 1,8 дополнительных случая СГХС [117].

В Российской Федерации возможности каскадного подхода продемонстрированы Центром липидологии для детей Республики Татарстан: обследовано 34 ребенка-пробанда с гетерозиготной формой СГХС. Диагноз установлен у 33 родителей, 15 сиблингов и 56 родственников второй степени родства. Среди родителей у 60,6% выявлена ИБС, у 54,5% – атеросклероз брахиоцефальных артерий, 9% перенесли АКШ, 6% – стентирование. В итоге на одного ребенка-пробанда приходилось три новых случая заболевания [43].

Таким образом, каскадный скрининг является важным инструментом раннего выявления СГХС. Его проведение необходимо в семьях с уже установленным диагнозом, так как высокий риск развития заболевания у родственников требует своевременного вмешательства, позволяющего предотвратить развитие атеросклеротических поражений и связанных ССО [36]. Аутосомно-доминантный механизм наследования делает семейный анамнез ключевым фактором при диагностике у детей. Информированность родителей о генетической природе заболевания, соблюдение диетологических рекомендаций, регулярные физические нагрузки и раннее начало терапии существенно снижают вероятность ССС в молодом возрасте [8].

Таргетный (селективный) скрининг

Таргетный скрининг предполагает активный поиск пациентов с СГХС среди лиц, у которых ССЗ атеросклеротического генеза возникают в молодом возрасте [34]. Наибольшая эффективность данной стратегии проявляется во взрослой когорте, поскольку у детей клинически выраженные атеросклеротические изменения диагностируются крайне редко.

Эффективность метода продемонстрирована в работе Красноярских исследователей: обследованы 70 детей и 104 взрослых моложе 44 лет, чьи родственники I–II степени родства перенесли преждевременные сосудистые события. В выборке выявлено 42 пациента с СГХС (24,14%), причем 18 из них не достигли 17-летнего возраста. «Определенная» СГХС диагностирована у 16 человек (9,1%), «вероятная» – у 16 (9,1%), «возможная» – у 9 (5,2%). Гиперлиппротеинемия(а) зарегистрирована у 37 пациентов (21,2% общей группы), включая 12 детей (17,1%). Осведомленность населения о наследственной природе нарушений липидного обмена и атеросклеротических заболеваний не превышала 30%. Авторы считают таргетный скрининг наименее затратным и при этом высокоэффективным методом выявления пациентов с СГХС и гиперлиппротеинемией(а) [13].

По результатам итальянского исследования, охватившего 1188 взрослых и 708 детей с генетически подтвержденной СГХС, установлены следующие клинические проявления: сухожильные ксантомы – 2,1% у детей и 13,1% у взрослых, липоидная дуга роговицы – 1,6% и 11,2% соответственно. Среди детей не отмечено случаев ИБС или инсульта, тогда как у взрослых их распространенность составила 8,8% и 5,6% соответственно [78].

Для педиатров важным моментом является понимание того, что таргетный скрининг может проводиться у детей с семейным анамнезом, отягощенным по ранним атеросклеротическим ССЗ, если у родственников I или II степени родства в молодом возрасте имели место ИБС, инфаркт миокарда, инсульт и т.д. [34]. Так, в Чехии подобное обследование обязательно проходит каждый ребенок с отягощенным семейным анамнезом в пятилетнем возрасте [101]. В 2017 г. в Вене (Австрия) таргетный скрининг был организован параллельно со вступительными экзаменами в 215 муниципальных начальных школах города. Анкетирование охватило семьи 18152 школьников. Отягощенный семейный анамнез выявлен у 229 детей, 133 из них прошли лабораторное исследование липидного профиля. Гиперхолестеринемия со средним уровнем ЛНП $4,18 \pm 0,67$ ммоль/л, ХС-

неЛВП $4,7 \pm 0,62$ ммоль/л и ОХС $6,2 \pm 0,6$ ммоль/л диагностирована у 9 человек. Дополнительный каскадный скрининг 85 sibсов этих 9 индексных пациентов выявил еще 4 случая с аналогичными липидными нарушениями (ЛНП $3,9 \pm 0,18$ ммоль/л, ХС-неЛВП $4,8 \pm 0,21$ ммоль/л, ОХС $6,0 \pm 0,26$ ммоль/л) [125].

Таргетный скрининг целесообразно сочетать с каскадным, так в Казани на базе липидных центров ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» и ГАУЗ «Детская городская клиническая больница» среди 2542 взрослых с ССЗ посредством таргетного скрининга выявлен 61 пациент с СГХС. Далее обследованы 102 родственника I–II степени родства, из которых 87 были моложе 18 лет, геСГХС обнаружена у 43 детей (49,4 %) [8].

На практике наилучшие результаты достигаются при комбинировании различных видов скрининга: универсального с каскадным, оппортунистического с каскадным, либо таргетного совместно с универсальным и каскадным [34]. Анализ отечественных и зарубежных данных свидетельствует, что задача ранней диагностики СГХС остается актуальной во всем мире. Активно разрабатываются новые методологические подходы. Например, оценивается возможность использования слюны для определения концентрации ОХС у детей [95]. Установлено, что медианные значения ОХС в слюне у детей с СГХС превышают таковые у здоровых, однако достоверной корреляции с плазменным уровнем не выявлено [95].

Одновременно ведется поиск новых биомаркеров дислипидемий как у взрослых, так и у детей еще на доклинических этапах [144]. Перспективными считаются: окисленные липиды (в т. ч. окисленные ЛНП и фосфолипиды), липопротеин X, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂, а также церамиды [144]. В проспективном когортном исследовании (> 700 взрослых) доказано, что основным прогностическим фактором десятилетнего риска развития ССС является отношение окисленных фосфолипидов к апоВ [144]. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у детей с геСГХС показали, что повышенное содержание липопротеин-

ассоциированной фосфолипазы A₂ снижалось на фоне статинов и коррелировало с толщиной комплекса «интима–медиа» сонных артерий [144]. Тем не менее ограниченное число исследований по данной тематике затрудняет внедрение новых биомаркеров в рутинную клиническую практику.

Таким образом, несмотря на многообразие скрининговых программ, своевременная диагностика СГХС остается нерешенной проблемой на глобальном уровне.

1.7. Основные подходы к решению вопросов лечения и профилактики семейной гиперхолестеринемии

Терапевтическая стратегия при СГХС должна носить комплексный и пожизненный характер, преследуя цель устойчивого понижения концентрации ОХС, ЛНП и снижения вероятности ССО [38].

Немедикаментозное лечение

Основные направления немедикаментозного лечения должны быть реализованы через изменение образа жизни пациента, к которым относятся:

1. Рациональное питание. Пациентам с любой формой СГХС показан гиполипидемический режим питания, основной задачей которого является стабилизация показателей общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также смягчение совокупного сердечно-сосудистого риска. Критически важным считается сокращение доли насыщенных жирных кислот до <1% суточной энергетической ценности рациона за счет применения моно- (нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (растительные масла, за исключением пальмового) жирных кислот, суммарно вносящих до 30 % в суточный калораж [48]. Однако, это не относится к новорожденным и детям первых двух лет жизни, поскольку в данный возрастной период важно адекватное поступление калорий и питательных веществ [23]. Популяционное исследование М. Lamproroulou и соавт. продемонстрировало, что у детей с дислипидемиями 3–

14 лет, получавших грудное вскармливание менее 6 мес., уровни ЛНП были значительно выше, чем у тех, кто был на грудном вскармливании больше этого времени. У младенцев, находившихся исключительно на грудном вскармливании, концентрации ОХС и ЛНП были ниже в сравнении с получавшими адаптированные смеси [112, 129].

В странах ЕС и США для детей с СГХС применяются стандартизированные гиполипидемические диеты. Детям старше года с неблагоприятным семейным анамнезом, ожирением, сахарным диабетом или дислипидемией назначают диету CHILD-1, ограничивающую общее потребление жиров до 25–30 % суточной калорийности, насыщенных жиров – до 10 %, холестерина – до 300 мг/сут, что соответствует норме для условно здоровой педиатрической популяции [23, 93, 206]. По данным метаанализа рандомизированного контролируемого исследования (более 11000 участников) при применении данной диеты через три месяца наблюдалось снижение ЛНП в среднем на 12 % от исходного уровня [211]. Если же показатели сохранялись, то ребенка переводили на более строгую диету CHILD-2, где доля насыщенных липидов не превышает 7 %, а поступление холестерина ограничивается 200 мг/сут [206]. В питании детей с СГХС исключаются фастфуд, снеки и энергетические напитки. Особое внимание уделяется регулярности приемов пищи и недопущению переедания [93]. Вовлечение всей семьи и положительный пример родителей достоверно повышают приверженность диетотерапии [93, 138].

2. *Отказ от курения и алкоголя.* При подтвержденной СГХС пациенту необходимо рекомендовать полный отказ от курения, алкоголя, которые дополнительно усугубляют уже заведомо высокий сердечно-сосудистый риск [48].

3. *Двигательная активность и контроль массы тела.* Перед формированием программы тренировок обязателен тест с дозированной нагрузкой для исключения скрытых ишемических нарушений, чрезмерно высокоинтенсивные занятия не показаны [14]. Рекомендуется умеренная

аэробная нагрузка продолжительностью ≥ 30 минут в день не менее пяти раз в неделю. Такой режим способствует снижению ОХС, ЛНП, триглицеридов и повышению ЛВП [48]. Пациентов с функциональными ограничениями мотивируют к максимально переносимой физической нагрузке, так как систематические упражнения благоприятно влияют как на массу тела, так и на липидный спектр [11].

4. *Мониторинг и коррекция артериального давления* [38].

5. *Контроль углеводного обмена: своевременная диагностика и лечение сахарного диабета и других проявлений метаболического синдрома* [38].

Медикаментозное лечение

К препаратам первой линии, которые применяются для медикаментозной коррекции СГХС, относятся **статины** (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) [45]. Их лечебный эффект реализуется посредством конкурентного торможения 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, что приводит к уменьшению печеночного синтеза холестерина [11, 205], сопровождается увеличением экспрессии ЛНП-рецепторов и ускорением клиренса атерогенных липопротеинов из кровотока [126].

В настоящее время в РФ зарегистрированы и разрешены для применения в детской практике шесть препаратов: **аторвастатин, розувастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин и флувастатин**, которые обладают выраженной способностью уменьшать концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [23, 38, 45]. Эффективность их применения зависит от дозы, так на начальной стадии применяют препараты в наименьших дозах (розувастатин 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, симвастатин 10 мг/сут, правастатин 20 мг/сут, ловастатин 10 мг/сут), а при отсутствии желаемого эффекта, связанного с достижением целевых показателей ХС ЛПН, дозу увеличивают каждые 6–8 нед [23, 45, 140]. Целевыми значениями ЛПН являются: у детей 8–10 лет – $< 4,0$ ммоль/л или снижение ≥ 50 % от исходной величины; у пациентов старше 10 лет – $< 3,5$ ммоль/л, а при диагностированной атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии – $<$

1,8 ммоль/л [11, 45, 205]. Для раннего выявления возможных побочных эффектов статинов, которые у детей возникают редко (1%), контролируют активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) с интервалом 6–12 месяцев [23, 45, 72, 140, 205].

Метаанализ десяти РКИ (средний возраст участников 13 лет) продемонстрировал хорошую переносимость препаратов рассматриваемой группы и отсутствие неблагоприятного влияния на рост и развитие детей [64, 185]. Начало курсовой терапии с 10-летнего возраста позволяет к достижению совершеннолетия поддерживать уровень ЛНП приблизительно на 15% ниже, чем у нелеченных сверстников, а также замедляет прогрессирование утолщения комплекса «интима–медиа» сонных артерий [45, 74, 205].

Раннее начало терапии статинами обеспечивает выраженное снижение ЛНП и, тем самым, профилактику ССС [205]. Так, у пациентов, получавших статины с детства, к 30 годам ИБС не регистрировалась у 100 %, тогда как среди их родителей с СГХС, начавших терапию позже, этот показатель составил 93% [75]. Снижение ЛНП на 1 ммоль/л сопряжено с 22%-ным уменьшением риска кардиоваскулярных осложнений [149].

Если целевой уровень ЛНП не достигнут за 4–6 недель максимально переносимой дозы статина, либо при его непереносимости, целесообразно добавить **эзетимиб** - ингибитор кишечной абсорбции холестерина [37, 38, 45, 93, 149]. В России препарат разрешен к использованию с 6-летнего возраста [37,45]. Монотерапия обеспечивает снижение ЛНП на 15–17%, тогда как комбинация со статинами значительно усиливает гиполипидемический эффект [38, 45, 182]. Через 12 недель лечения эзетимиб уменьшает ЛНП на 27%, а общий холестерин - на 21% [93]; сочетание его со статинами позволяет получить ЛНП < 3,5 ммоль/л более чем у 90% детей (против 53%, получавших только статины) [93]. Переносимость препарата хорошая [37]; ограничения по применению при печеночной или почечной недостаточности минимальны [204].

К лекарственным средствам второй линии относят **секвестранты желчных кислот**, которые связывают желчные кислоты в кишечнике и снижают ЛНП на 10–20 % [45, 138]. Однако, для этих препаратов характерны определенные побочные эффекты – это стеаторея, нарушение абсорбции фолатов и жирорастворимых витаминов, диспептические расстройства, метеоризм [23, 138]. В РФ эти препараты не зарегистрированы для применения в детской практике [38, 27, 45].

Экстракорпоральные технологии. Для экстракорпорального удаления атерогенных липопротеинов при СГХС используют несколько подходов, включая гемосорбцию, плазмаферез, иммуносорбцию и аферез липопротеинов, осуществляющий избирательную сорбцию частиц ЛНП из плазмы крови [38]. **Аферез липопротеинов** элиминирует апоВ-содержащие липопротеины из кровеносного русла, что ведет к более благоприятным исходам ИБС, замедляет атеросклеротические процессы и фиброзные изменения аорты, а также нормализует эндотелиальную функцию и показатели гемостаза при наследственной гиперхолестеринемии [203].

Согласно отечественным [11] и международным [133] клиническим рекомендациям, метод показан пациентам с гоСГХС, либо при тяжелом варианте геСГХС, если терапия максимально переносимыми дозами гиполипидемических средств оказывается недостаточно эффективной. У больных с гоСГХС аферез рекомендуется начинать примерно с семилетнего возраста [11, 45]. Одна процедура позволяет снизить уровень ЛНП на 50–70% [179], причем достигнутый эффект удерживается до двух недель [149]. При необходимости пациентам с гоСГХС сеансы проводят каждые 7–14 дней, тогда как при геСГХС интервал составляет 2–4 недели [11, 45]. Длительное регулярное лечение приводит к регрессу ксантом и ксантелазм, которые могут исчезнуть полностью в течение 5 лет [179]. Дополнительно фиксируются стабилизация образования атеросклеротических бляшек в различных сосудистых бассейнах [190], что улучшает сердечно-сосудистый прогноз [50]. Следует учитывать инвазивный характер процедуры: она влияет на качество

жизни и потенциально сопровождается кровопотерей, анемией, эпизодами гипотензии и головными болями [93]. Главным ограничением остается высокая стоимость (сопоставима с гемодиализом), при достаточной клинической эффективности [45, 138, 149].

Высокотехнологические инновационные терапевтические подходы.

Когда стандартные схемы не обеспечивают требуемого и устойчивого снижения концентрации ЛНП в плазме, прибегают к современным методикам, позволяющим значительно уменьшить уровень ЛНП. Наибольшее значение это имеет для пациентов с геСГХС [38].

Ингибиторы PCSK9. Применение моноклональных антител к PCSK9 повышает длительность функционирования и численность ЛНП-рецепторов на клеточной мембране, тем самым усиливая клиренс атерогенных частиц из кровотока. Одновременно фиксируется существенное снижение апоВ, общего холестерина и ЛВП [38]. К наиболее изученным представителям этого класса относятся **алирокумаб** и **эволокумаб** [45, 149]. В когорте SAFENEART у взрослых старше 18 лет терапия статинами (с эзетимибом, либо без него) позволила достичь концентраций ЛНП $< 1,8$ и $< 2,5$ ммоль/л лишь у 5% и 22% испытуемых соответственно. Добавление блокаторов PCSK9 повысило эти показатели до 67% и 80% через 2,5 года наблюдения [62]. Рандомизированное двойное слепое исследование (Santos R.D. и соавт.) с участием подростков 10–17 лет с геСГХС показало, что за 24 нед лечения, эволокумаб снизил ЛНП на 44,5 %, тогда как в группе плацебо - уменьшение составило 6,2 % [178]. В исследовании F. J. Raal и соавт. подкожное введение эволокумаба в дозировках 140 и 420 мг обусловило снижение концентрации ЛНП на 60–68 % и липопротеина(а) на 32 % по сравнению с плацебо [161].

Оценка эффективности применения алирокумаба при геСГХС проводилась в четырех плацебо-контролируемых исследованиях (78 нед). Все участники получали максимально переносимые дозы статинов; часть пациентов – комбинированную гиполипидемическую терапию. Исследования ODYSSEY FH I–II включали 735 больных с атеросклеротическими ССЗ и

уровнем ХС-ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, либо без них, но с ХС-ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л. Исследования HIGH FH и LONG TERM включали 522 пациента с исходным ХС-ЛНП $\geq 4,1$ и $\geq 1,8$ ммоль/л соответственно. Применение алирокумаба показало хорошие результаты, так к 24-й неделе во всех группах было зарегистрировано падение ХС-ЛНП на 48,8% при применении алирокумаба в дозе 75 или 150 мг и на 55% в дозе 150 мг; одновременно достоверно уменьшались уровни апоВ, не-ЛВП-ХС и Лп(а) по сравнению с плацебо [102, 120, 121, 169]. На территории РФ из класса ингибиторов PCSK9 для детей старше 12 лет с гоСГХС зарегистрирован пока лишь эволокумаб [11, 45]. Препарат блокирует PCSK9-опосредованную деградацию рецепторов ЛНП в гепатоцитах, тем самым увеличивая их плотность на клеточной поверхности и усиливая клиренс циркулирующих частиц ЛНП [115].

Инновационные лекарственные средства:

- ***Мипомерсен (инъекционный препарат).*** Это антисмысловой олигонуклеотид, представляющий собой цепочку из 20 нуклеотидов, комплементарно соединяется с матричной РНК апоВ, блокируя ее трансляцию на рибосомах. За счет угнетения синтеза апоВ препарат вызывает выраженное снижение концентраций общего холестерина, апоВ, триглицеридов, ЛНП, а также подавляет образование и секрецию ЛОНП. Препарат применяют подкожно, после чего он распределяется в печени, где метаболизируется. Среди нежелательных явлений описывают местные реакции, кратковременную астению и миалгии; возможны стеатоз печени и повышение aminотрансфераз. Препарат имеет орфанный статус и в США назначается для терапии гоСГХС только по протоколу REMS с 12-летнего возраста [38, 160, 199]. Visser M.E. с соавт. продемонстрировали, что через 13 нед. терапии зафиксировано уменьшение ЛНП на 22 % и апоВ на 20 %, у одного пациента на 15-й неделе развился обратимый умеренный стеатоз [200]. В РФ препарат не зарегистрирован [45].

- ***Ломитанид (пероральная форма).*** Это ингибитор микросомального транспортного белка триглицеридов, расположенного в эндоплазматическом

ретикулуме гепатоцитов и энтероцитов, переносит триглицериды в ЛОНП (печень) и хиломикроны (кишечник) [38], используется как средство дополнительной терапии при гоСГХС [84]. Через 26 нед лечения препарат снижает уровень ЛНП приблизительно на 50% [45, 149]. Из-за риска жировой болезни печени требуется регулярный контроль трансаминаз [130]. Ретроспективное когортное исследование показало, что у 80% пациентов выраженное ($\approx 68\%$) падение ЛНП позволяет отказаться от афереза липопротеинов [88, 149]. У детей с гоСГХС 20-месячная терапия ломитапидом уменьшала ЛНП в среднем на 58% от исходного уровня, но препарат пока не разрешен для применения у детей [70].

- **Эвинакумаб (инъекционный препарат).** Это ингибитор ANGPTL3 (ангиопоэтин-подобный белок 3) является ключевым регулятором липидного обмена, его блокада уменьшает концентрации ТГ и ЛНП, причем дефицит белка ассоциирован с низким сердечно-сосудистым риском [110, 160]. В США одобрен для пациентов ≥ 12 лет с гоСГХС [93, 110]. В РФ препарат не зарегистрирован [45].

- **Инклисиран (инъекционный препарат).** Препарат подавляет синтез PCSK9, воздействуя на малую интерферирующую РНК, что приводит к снижению уровней ЛНП [4, 164, 170, 193]. Исследования на пациентах с гоСГХС показали, уменьшение ЛНП на 48 % по сравнению с плацебо [159]. Существенным преимуществом является редкий режим введения: 2–3 инъекции в год [170]. Ray К.К. и соавт. сообщили об устойчивом падении ХС ЛНП на 53% спустя 180 дней после двух доз, последующие исследования показали, что двукратное введение препарата с интервалом 6 мес. поддерживает снижение ЛНП до 50 % у пациентов с атеросклеротическими ССЗ на фоне оптимальной гиполипидемической терапии [165]. В педиатрии безопасность и эффективность инклисирана (12–17 лет) изучаются в многоцентровых исследованиях ORION-13 и ORION-16 [166].

- **Бемпедоевая кислота (некслетол, пероральная форма).** Препарат ингибирует АТФ-цитратлиазу, фермент, превращающий цитрат в ацетил-КоА

при внутриклеточном синтезе холестерина, она не активна в скелетных мышцах и может быть альтернативой для пациентов с непереносимостью статинов [4]. В рандомизированном исследовании CLEAR Serenity (n = 345 пациентов с непереносимостью статинов), прием препарата в дозе 180 мг показал снижение ХС ЛНП на 21,4% при профиле безопасности, сопоставимым с плацебо [150]. В исследовании CLEAR Harmony (n = 2230) у пациентов с атеросклеротическими ССЗ и/или гоСГХС добавление бемпедоевой кислоты к максимальной статинотерапии уменьшило ЛНП на 16,5% по сравнению с контролем [163]. В РФ данные о безопасности и эффективности препарата у детей до 18 лет на сегодняшний день отсутствуют.

Трансплантация печени рассматривается как дополнительный терапевтический ресурс у детей с гоСГХС. К оперативному вмешательству прибегают тогда, когда максимальная медикаментозная гиполипидемическая терапия в сочетании с аферезом липопротеинов не позволяет достичь требуемых концентраций ХС ЛНП [22, 45, 138]. Из-за отсутствия базы данных пациентов с трансплантацией печени, реальная частота выполнения этой операции в мире остается неизвестной [114]. После успешной пересадки печени активность рецепторов ЛНП в новом органе восстанавливается, что приводит к быстрому, до 80% от исходного уровня в течение первого месяца, снижению содержания ЛНП и стремительной регрессии кожных и сухожильных ксантом [114, 138]. В Японии 10-летняя выживаемость пациентов после процедуры превышает 70% [114]. В РФ подобное хирургическое лечение при гоСГХС не применяется [45]. Распространению метода препятствуют дефицит донорских органов, высокий риск послеоперационных осложнений и необходимость пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов [138].

Перспективным направлением в терапии СГХС являются **генные технологии** [45, 122]. Поскольку в 85–95 % случаев заболевание связано с патогенными вариантами гена LDLR, восстановление его функции посредством генной коррекции теоретически способно обеспечить стойкое

снижение ЛНП и регресс атеросклеротического поражения при минимальных побочных явлениях [149]. Наиболее точным инструментом молекулярного редактирования в настоящее время считается система CRISPR/Cas-9 [61, 65]. В эксперименте на мышах с точечной мутацией LDLR применение комплекса CRISPR/Cas-9 позволило частично восстановить экспрессию рецептора в гепатоцитах, существенно уменьшить уровни общего холестерина, триглицеридов и ЛНП в плазме, а также снизить площадь уже сформировавшихся атеросклеротических бляшек в аорте на 72% (в контрольной группе регрессии не наблюдалось) [61, 213].

Профилактика

Профилактические меры при СГХС играют решающую роль в снижении вероятности ранних ССО. Поскольку ССЗ атеросклеротического генеза могут реализоваться уже в детском возрасте, оказание специализированной помощи пациентам с СГХС должно носить междисциплинарный характер с обязательным участием врачей различных профилей. Своевременное назначение гиполипидемических средств эффективно уменьшает концентрации ОХС и ЛНП, тем самым понижая риск атеросклероза. Стратегия первичной профилактики предполагает активный поиск лиц с повышенным уровнем липидов [14,9]. Наиболее оптимальным инструментом для такой работы выступает создание специализированных регистров. Формирование отдельной базы данных, охватывающей именно родственников пациентов, даст возможность раннего мониторинга липидного профиля и своевременного проведения профилактических мероприятий [14].

Следовательно, грамотно выстроенная система наблюдения и лечения пациентов с СГХС способствует значительному снижению частоты ССС и увеличению продолжительности жизни этой группы пациентов.

Заключение по обзору литературы

На основании обобщения литературных данных следует отметить, что проблема раннего выявления пациентов с СГХС наблюдается во всем мире.

СГХС является наиболее распространенным наследственным нарушением липидного обмена, диагностика которого зачастую осуществляется на поздних стадиях, что значительно ограничивает возможности своевременного медицинского вмешательства.

Критический уровень смертности в результате ССЗ атеросклеротического генеза сохраняется на высоком уровне в нашей стране на протяжении многих лет. Недостаточность исследований, посвященных оценке распространенности СГХС в популяции российских детей и подростков, низкий уровень выявляемости пациентов, отсутствие эффективных скрининговых программ, обосновывают высокую актуальность разработки обоснованных подходов к внедрению эффективной системы первичного выявления СГХС у детей и подростков, определение тактики ведения и своевременного лечения пациентов с данной патологией. В зависимости от специфики популяции и организационных возможностей системы здравоохранения для своевременного выявления лиц с данной патологией применяются различные стратегии скрининга, включая таргетный, универсальный, каскадный и оппортунистический.

Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации скрининговых программ. Целесообразным является внедрение в педиатрическую практику расширенных программ скрининга СГХС и оптимальным вариантом представляется комбинированный скрининг, представляющий массовое обследование детей определенного возраста с одновременным учетом семейного анамнеза как способа максимально раннего и точного выявления заболевания. Продолжительное проспективное наблюдение за когортой пациентов, у которых патология была диагностирована в раннем возрасте, позволит объективно оценить влияние лечебно-профилактических мероприятий на отдаленные клинические исходы, а также определить, в какой мере такие программы способствуют снижению заболеваемости и смертности от ССЗ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.1. Дизайн исследования и клинический материал

В соответствии с поставленными задачами проведено четыре вида скрининга: универсальный, оппортунистический, каскадный, таргетный (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.1.1. Универсальный скрининг

Универсальный скрининг проводился среди 25 000 детей в период с 01.12.2023г. по 30.11.2024г. на базах двадцати детских городских поликлиник (ДГП) Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ»

Критерии включения:

1. Пациенты в возрасте 9-11 лет обоего пола.
2. Наличие добровольного информированного согласия представителей пациента (родителей/опекунов) на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Наличие острого воспалительного заболевания или обострения хронического заболевания на момент проведения скринингового исследования.

Первый этап универсального скрининга заключался в проведении экспресс-тестирования на определение уровня ОХС в капиллярной крови, 25 000 детям (средний возраст $9,68 \pm 0,74$), среди которых 12443 (49,8%) мальчика и 12557 девочек (50,2%). Распределение пациентов по детским городским поликлиникам представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение 25 000 тысяч детей, прошедших экспресс-тестирование, по детским городским поликлиникам

№	Наименование детской городской поликлиники ДЗМ	Всего		Мальчики		Девочки	
		абс. n=25000	%	абс. n=12443	%	абс. n=12557	%
1	ГБУЗ «ДГП №131 ДЗМ»	2658	10,6	1335	10,7	1323	10,5
2	ГБУЗ «ДГП №30 ДЗМ»	1599	6,4	829	6,7	770	6,1
3	ГБУЗ «ДГП №122 ДЗМ»	1611	6,4	873	7,0	738	5,9
4	ГБУЗ «ДГП №140 ДЗМ»	1468	5,9	765	6,1	703	5,6
5	ГБУЗ «ДГП №94 ДЗМ»	521	2,1	261	2,1	260	2,1
6	ГБУЗ «ДГП №130 ДЗМ»	809	3,2	332	2,7	477	3,8
7	ГБУЗ «ДГП №12 ДЗМ»	824	3,3	416	3,3	408	3,3
8	ГБУЗ «ДГП №23 ДЗМ»	1661	6,7	787	6,3	874	7,0
9	ГБУЗ «ДГП №58 ДЗМ»	1392	5,6	567	4,6	825	6,6
10	ГБУЗ «ДГП №69 ДЗМ»	2110	8,5	1066	8,6	1044	8,3

№	Наименование детской городской поликлиники ДЗМ	Всего		Мальчики		Девочки	
		абс. n=25000	%	абс. n=12443	%	абс. n=12557	%
11	ГБУЗ «ДГП №118 ДЗМ»	2807	11,2	1403	11,3	1404	11,2
12	ГБУЗ «ДГП №15 ДЗМ»	1191	4,8	689	5,5	502	4,0
13	ГБУЗ «ДГП №132 ДЗМ»	1456	5,8	774	6,2	682	5,4
14	ГБУЗ «ДГП №129 ДЗМ»	756	3,0	398	3,2	358	2,8
15	ГБУЗ «ДГП №91 ДЗМ»	500	2,0	230	1,9	270	2,1
16	ГБУЗ «ДГП №52 ДЗМ»	1248	5,0	670	5,4	578	4,6
17	ГБУЗ «ДГП №145 ДЗМ»	980	3,9	500	4,0	480	3,8
18	ГБУЗ «ДГП №42 ДЗМ»	827	3,3	229	1,8	598	4,8
19	ГБУЗ «ДГП №133 ДЗМ»	311	1,2	170	1,4	141	1,1
20	ГБУЗ «ДГП №148 ДЗМ»	271	1,1	149	1,2	122	1,0

Второй этап универсального скрининга был проведен на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ» и включал в себя:

1. Поиск пациентов с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л по результатам экспресс-тестирования.

2. Обзвон родителей пациентов с повышенным уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л с целью приглашения на дообследование в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ».

3. Проведение дифференциальной диагностики для исключения вторичной дислипидемии и других нарушений липидного обмена.

4. СГХС устанавливалась на основании критериев Саймона–Брума и рекомендаций экспертной группы Европейского общества по атеросклерозу, разработанные для выявления геСГХС у детей и подростков в возрасте до 19 лет включительно [167,137] (Таблица 3,4).

Таблица 3 - Критерии Саймона Брума [167]

Определенный диагноз геСГХС ставится, если:	
- ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет; - ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет	
Плюс одно из нижеперечисленного:	
Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);	
и/или	

Позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах LDLR, APOB или PCSK9
Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:
- ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет; - ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет
Плюс одно из нижеперечисленного:
- Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства - до 60 лет; и/или - ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет

Таблица 4 - Модифицированные критерии экспертов ЕОА для диагностики геСГХС у детей и подростков ≤19 лет [137]

Уровень ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гипOLIпидемической диеты в течение 3 месяцев.
Уровень ХС ЛНП ≥ 4 ммоль/л в сочетании с ранним ССЗ (у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет) и/или высоким уровнем ХС ЛНП ($\geq 4,9$ ммоль/л) у родственника первой степени родства.
Уровень ХС ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л в сочетании с генетически подтвержденным диагнозом СГХС у одного из родителей.
Любой уровень ХС ЛНП при подтверждении наличия у ребенка патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах LDLR, APOB или PCSK9, выявленных у одного из родителей с установленным диагнозом геСГХС.

2.1.2. Оппортунистический скрининг

Оппортунистический скрининг проводился среди двух групп пациентов от 0-18 лет.

Первая группа

За период с 1 января 2022 года по 31 августа 2024 года в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой» Департамента здравоохранения города Москвы осуществлялось наблюдение за 1 163 детьми, у которых были выявлены дислипидемии различного генеза.

Критерии включения:

1. Пациенты от 0-18 лет, обоего пола, а также факт направления специалистами педиатрического профиля поликлинического звена пациентов с уровнем ОХС > 5,2 ммоль/л, ЛНП > 3,4 ммоль/л при обращении.

2. Наличие подписанного родителями или иными законными представителями добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Диагностирование гиперхолестеринемии с помощью универсального, каскадного и таргетного скрининга.

Учитывая критерии включения в первую исследуемую группу, вошли 1062 пациента.

Диагноз СГХС также устанавливался по критериям Саймона Брума и рекомендациям ЕОА [137, 167].

Вторая группа

Исследование второй группы было выполнено с использованием базы данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы. По данным ЕМИАС всего с 01.01.2022г. по 01.02.2023г. в поликлиническом звене ДЗМ было проведено определение уровня ОХС у 60 000 детей от 0 до 18 лет. В первичный анализ были включены 5354 (8,9%) ребенка с гиперхолестеринемией (ОХС > 5,2 ммоль/л).

Критерии включения:

1. Пациенты в возрасте 0-18 лет, обоего пола, а также наличие зарегистрированных в базах данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы показателей ОХС $\geq$ 7,5 ммоль/л.

Критерии исключения:

1. Пациенты с уровнем ОХС < 7,5 ммоль/л.

Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и повышения квалификации Великобритании (NICE), проведение скрининга на дислипидемии целесообразно при анализе электронных медицинских карт в

учреждениях первичной медико-санитарной помощи у лиц в возрасте до 30 лет при уровне ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л, а также у лиц старше 30 лет при уровне ОХС ≥ 9 ммоль/л [91]. Учитывая это, оценка случайно выявленных дислипидемий осуществлялась среди пациентов с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л на основании анализа медицинской документации, включающей клинические диагнозы и состояния обследуемых, зарегистрированные в ЕМИАС г. Москвы.

С учетом критериев исключения (уровнем ОХС $<7,5$ ммоль/л) в итоговую выборку второй группы вошли 195 пациентов.

2.1.3. Каскадный скрининг

Каскадный скрининг проводился в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с 01.12.2022 г. по 31.08.2024 г. За данный период под наблюдением находились 1163 ребенка с различными нарушениями липидного обмена. Для первичного анализа были отобраны 411 пациентов (35,2 %), у которых семейная гиперхолестеринемия была подтверждена клинически и/или генетически.

Критерии включения:

1. Дети и подростки от 0 до 18 лет с диагнозом СГХС.
2. Взрослые >18 лет с диагнозом СГХС.
3. Диагностирование у индексных пациентов СГХС с помощью универсального, таргетного и оппортунистического скрининга.
4. Подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Острое заболевание на момент включение в исследование.
2. Вторичная дислипидемия.
3. Диагностирование СГХС с помощью прямого родительско-детского скрининга.

Учитывая критерии включения, в итоговую выборку вошли 364 индексных пациента (средний возраст - $11,93 \pm 4,04$ лет) с верифицированной СГХС, в семьях которых был проведен каскадный скрининг.

Диагноз семейной гиперхолестеринемии устанавливался по критериям Саймона–Брума и рекомендациям ЕОА для пациентов младше 19 лет [137, 167].

У взрослых лиц верификация семейной гиперхолестеринемии осуществлялась на основании голландских критериев Dutch Lipid Clinic Network (DLCNC), при этом диагностическим порогом считался суммарный балл, превышающий 6 [209] (Таблица 5).

Таблица 5 - Критерии голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network), для диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [209]

Критерии	Баллы
1.СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ	
- Родственник первой степени родства с ранним (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$) или - Родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП > 95-го перцентиля	1
- Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или - Дети <18 лет с ХС ЛНП > 95-го перцентиля	2
2.ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ	
У пациента ранняя (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие атеротромботического ишемического инсульта, ТИА или периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$	1
3.ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы в возрасте <45 лет	4
4.УРОВЕНЬ ХС ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5-8,4 ммоль/л	5
5,0-6,4 ммоль/л	3

Критерии	Баллы
• 4,0-4,9 ммоль/л	1
5.АНАЛИЗ ДНК	
Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности LDLR, APOB или PCSK9	
<i>Диагноз ставится на основании суммы баллов: «определенная» СГХС более 8 баллов; «вероятная» СГХС – 6–8 баллов; «возможная» СГХС – 3–5 баллов</i>	

2.1.4. Таргетный скрининг

Таргетный скрининг проводился в период с 01.01.2022г. по 31.12.2024г. на базе детского отделения (поликлиническое, с дневным стационаром на 5 койко-мест и лазаретом на 10 коек) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России) среди воспитанниц ФГКОУ «Московский кадетский корпус «Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации» «МКК ПВ МО РФ» и на базе ФГБУЗ Центральный клинический санаторий для детей с родителями «Малаховка» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУЗ ЦКС «Малаховка» ФМБА России).

Критерии включения:

1. Возраст на момент включения в исследование 11-13 лет.
2. Подписанное законными представителями (родители/опекуны) добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Ранее диагностированные дислипидемии.
2. Прием липидснижающих средств.
3. Наличие хронических заболеваний печени, почек, сахарного диабета, гипотиреоза.

С учетом критериев включения в итоговую выборку вошли 521 ребенок с 11-13 лет (средний возраст составил $12,3 \pm 0,5$), среди которых 108

воспитанниц, обучающихся в ФГКОУ «МКК ПВ МО РФ» и 413 детей из ФГБУЗ ЦКС «Малаховка» ФМБА России (292 мальчика и 121 девочка).

Всем законным представителям участников исследования было предложено заполнить анкету, направленную на выявление отягощенного семейного анамнеза по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям и ГХС среди родственников первой степени родства - родители, сибсы (братья и сестры), второй степени - бабушки, дедушки и третьей степени родства - тети, дяди, прабабушки, прадедушки, двоюродные родственники.

По результатам анкетирования участники были распределены в две группы:

- *Группа 1* – дети с отягощенным семейным анамнезом.
- *Группа 2* – дети без отягощенного семейного анамнеза.

Верификация семейной гиперхолестеринемии осуществлялась согласно диагностическим критериям Саймона-Брума [167].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинический, генеалогический методы

Данный метод исследования применялся при проведении универсального, каскадного, таргетного скрининга, а также при оппортунистическом скрининге в первой группе пациентов.

Общеклинический метод обследования заключался в сборе жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, осмотре с измерением длины/роста и массы тела с последующим расчетом индекса массы тела. Физическое развитие оценивалось по стандартам Всемирной организации здравоохранения (WHO Growth Reference) с использованием программ WHO Anthro (возраст 0–5 лет) [188] и WHO AnthroPlus (старше 5 лет) [189]. Кроме того, осуществлялся осмотр на наличие фенотипических маркеров семейной гиперхолестеринемии (ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы).

Дополнительно отмечали сопутствующие факторы, повышающие атеросклеротический риск: курение (включая электронные испарители), артериальную гипертензию, сахарный диабет, избыточную массу тела или ожирение, а также хроническую болезнь почек.

Генеалогический метод включал детальный сбор семейного анамнеза на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и ГХС у родственников первой, второй и третьей степени родства. Сведения получали в ходе личного разговора с родителями обследуемого ребенка.

Дополнительно, при проведении таргетного скрининга было проведено анкетирование родителей, анкета включала в себя следующие вопросы.

Вопросы анкеты:

1. Имеется ли гиперхолестеринемия у родственников первой, второй или третьей степени родства?
2. Отмечались ли случаи сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз) у родственников первой степени родства до 55 лет (мужчины) и до 60 лет (женщины), а также у родственников второй степени родства до 65 лет?
3. Были ли у родственников первой, второй или третьей степени родства сердечные приступы, требующие госпитализации?
4. Проводилось ли аортокоронарное шунтирование у родственников первой, второй или третьей степени родства?
5. Проводилась ли коронарная ангиопластика или стентирование у родственников первой, второй или третьей степени родства?
6. Были ли случаи внезапной смерти у членов семьи в возрасте до 60 лет?

2.2.2. Лабораторные исследования

Лабораторные методы исследования были применимы в ходе универсального и таргетного скринингов.

1. Экспресс-тестирование на определение уровня ОХС в капиллярной крови при проведении универсального скрининга осуществлялось при

помощи экспресс-анализатора и тест-полосок (MultiCare-In, Италия) на первом этапе исследования. В настоящем исследовании в качестве порогового значения ОХС при экспресс-скрининге использовался уровень $\geq 5,5$ ммоль/л. Это решение было обусловлено необходимостью снижения числа ложноположительных результатов при массовом обследовании, с учетом методологических особенностей экспресс-анализаторов и физиологических колебаний липидного обмена у детей. Выбранный порог обеспечивал оптимальный баланс между чувствительностью и положительной прогностической ценностью при минимизации нагрузки на этап дообследования.

2. Определение липидного спектра сыворотки крови: ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ, проводилось на втором этапе универсального скрининга пациентам с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л по результатам экспресс-тестирования, на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» на анализаторе «Sapphire 400 Premium» (Япония).

В ходе таргетного скрининга определение липидного спектра осуществлялось на базе ФГБУЗ ЦКС «Малаховка» ФМБА России и на базе детского отделения ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России всем пациентам, включенным в исследование на анализаторе «Abbott Architect c4000» (США).

3. Исследование биохимического профиля проводилось для исключения заболевания печени, почек, сахарного диабета.

В ходе второго этапа универсального скрининга пациентам с чистой гиперхолестеринемией и другими формами нарушений липидного обмена проводилось определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), глюкозы, общего билирубина, креатинина на анализаторе «Sapphire 400 Premium» (Япония).

В ходе таргетного скрининга биохимический анализ крови, включающий определение АЛТ, АСТ, глюкозы и креатинина, проводился на

базе ФГБУЗ ЦКС «Малаховка» ФМБА России и на базе детского отделения ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России на анализаторе «Abbott Architect c4000» (США) пациентам с выявленной гиперхолестеринемией (уровень ОХС $>5,2$ ммоль/л) по результатам исследования липидного спектра.

4. Исследование тиреоидного профиля: тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (Т4 св.), осуществлялось в ходе второго этапа универсального скрининга на анализаторе «Mindray CL-1200i» (Китай) пациентам с чистой гиперхолестеринемией и другими формами нарушений липидного обмена для исключения гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита.

Определение ТТГ в ходе таргетного скрининга проводилось на базе ФГБУЗ ЦКС «Малаховка» ФМБА России и детского отделения ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России на анализаторе «Mindray CL-1200i» (Китай) всем пациентам с выявленной гиперхолестеринемией, с целью исключения гипотиреоза.

2.2.3. Инструментальные исследования

В ходе универсального скрининга на втором этапе исследования пациентам с чистой гиперхолестеринемией и другими формами нарушений липидного обмена проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы на аппарате «Simens Acuson NX3» (Германия). Ультразвуковую визуализацию органов брюшной полости выполняли по интегральному протоколу, включавшему:

- 1) оценку паренхимы печени (уровень эхогенности, линейные размеры органа, четкость краев, особенности сосудистого рисунка);
- 2) анализ морфометрии и просвета желчного пузыря;
- 3) характеристику эхоструктуры поджелудочной железы и селезенки.

При сканировании щитовидной железы изучали эхоструктуру правой и левой долей, состояние и размеры перешейка, а также параметры внутриорганной гемодинамики.

2.2.4. Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова» у лиц с подозрением на семейную гиперхолестеринемию, выявленных посредством универсального, оппортунистического или каскадного скрининга. Для анализа брали 2–3 мл венозной крови, собранной в вакуумные пробирки с 0,05-М раствором ЭДТА.

Секвенирование осуществляли методом массового параллельного чтения (платформы Ion S5, GenoLab, Illumina MiSeq) с охватом кодирующих областей 60 ядерных генов, ассоциированных с развитием дислипидемий (ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, AGPAT2, ALMS1, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APON, BSCL2, CAV1, CAV2, CAVIN1, CETP, CH25H, CIDEA, COQ2, CPT2, CREB3L3, GCK, GPD1, GPIHBP1, HNF1A, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LMNA, LMNB2, LPA, LPL, MTTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLIN1, PLTP, PPARA, PPARG, PPP1R17, PYGM, SAR1B, SCARB1, SLCO1B1, SLCO1B3, STAP1).

Полученные чтения выравнивали с референсной последовательностью генома человека (hg19) при помощи автоматизированного программного конвейера. Потенциальная патогенность выявленных вариантов оценивалась по базе gnomAD (v2.1.1).

2.2.5 Статистический анализ

Для обработки данных, включая их систематизацию, статистический анализ, накопление информации, а также для создания визуальных представлений результатов исследования были задействованы различные программные обеспечения. В частности, использовались Microsoft Office Excel 2019, программы SAS JMP PRO версии 17.2 и StatTech v. 4.8.5 (ООО "Статтех", Россия). В ходе исследования применялись следующие статистические методы:

Описательная статистика использовалась для характеристики количественных показателей, для которых рассчитывались средние значения (M) и стандартные отклонения (SD). Для категориальных переменных определяли абсолютные (n) и относительные (%) частоты. В целях количественной оценки эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывали отношение шансов с указанием 95% доверительного интервала (ОШ; 95 % ДИ).

Статистические различия между сравниваемыми группами оценивали при помощи t-теста Стьюдента для независимых выборок, если переменные соответствовали нормальному распределению, его наличие предварительно подтверждали тестом на нормальность. При отклонении распределения от нормального количественные показатели описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1–Q3), а их сравнение осуществляли непараметрическим U-критерием Манна–Уитни. Для анализа различий в частоте категориальных признаков применяли χ^2 -критерий Пирсона.

Оценка эффективности различных стратегий скрининга осуществлялась путем вычисления основных показателей диагностической ценности: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (PPV) и отрицательная прогностическая ценность (NPV).

Прогностическая оценка вероятности целевого события осуществлялась путем построения бинарной логистической регрессии. Диагностическая информативность количественных переменных проверялась посредством ROC-анализа. Оптимальное пороговое значение (cut-off) переменной устанавливали в точке максимального индекса Юдена.

Статистический порог значимости во всех анализах устанавливался на уровне $p < 0,05$, что считалось критерием статистически значимых различий и ассоциаций.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка эффективности применения программы универсального скрининга среди детей 9-11 лет

Реализация универсального скрининга осуществлялась на базах двадцати детских городских поликлиник Департамента здравоохранения города Москвы и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» среди 25 000 детей в период с 01.12.2023 г. по 30.11.2024 г. в 2 этапа. Дизайн исследования универсального скрининга представлен на рисунке 2.

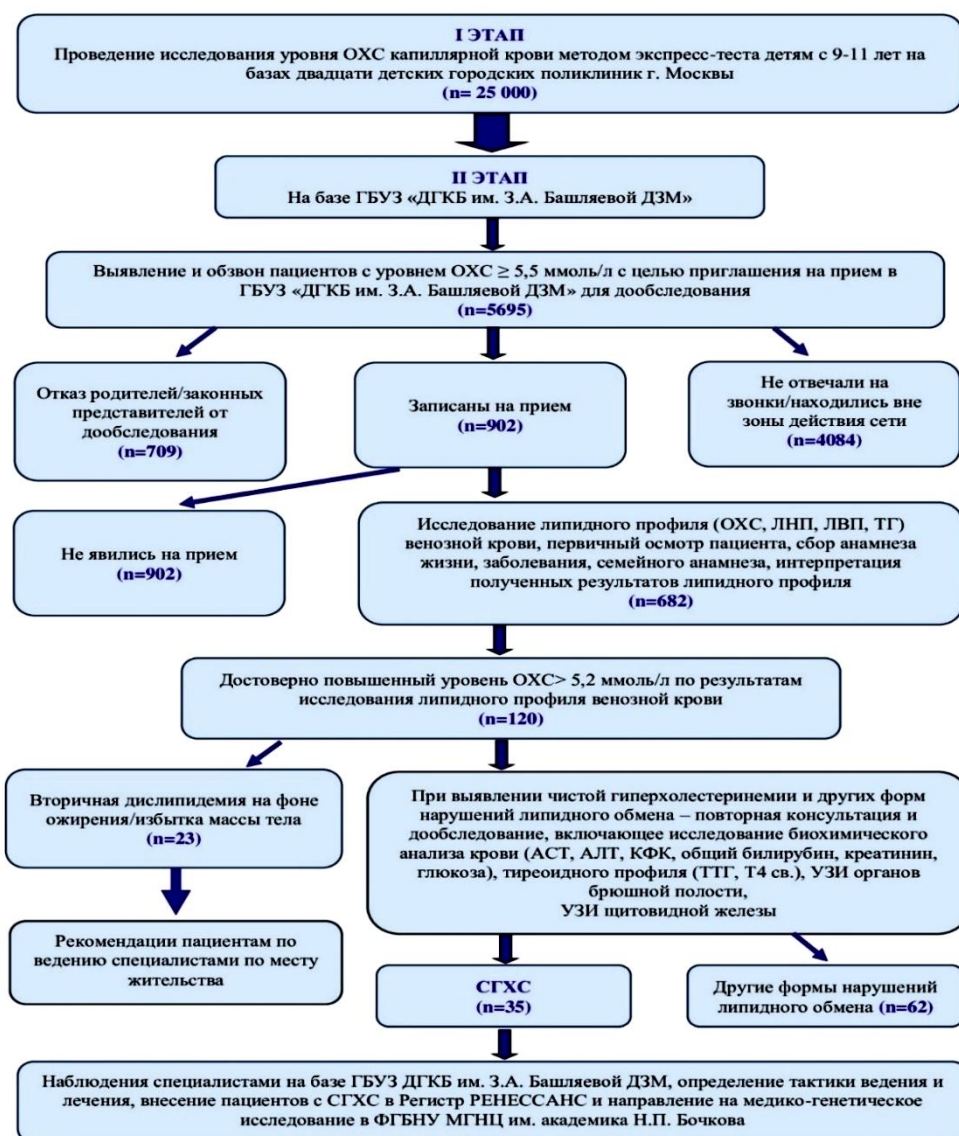


Рисунок 2 - Дизайн проведения универсального скрининга

Примечание: ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ТТГ – тиреотропный гормон, Т4 св. – тироксин свободный, УЗИ – ультразвуковое исследование

На первом этапе было проведено определение уровня ОХС из капиллярной крови методом экспресс-теста 25 000 детям, 12443 мальчика (49,8%) и 12557 девочек (50,2%) с 9-11 лет ($9,68 \pm 0,74$ лет) в поликлиниках г. Москвы.

Определение уровня ОХС проводилось как натощак, так и после еды. Группа пациентов, у которых определение уровня ОХС проводилось натощак включала 12 316 (49,3%) детей, в группе, у которых уровень ОХС определялся после еды - 12 684 (50,7%) детей. Среди обследованных детей показатели ОХС $<5,5$ ммоль/л были выявлены у 10383 (84,3%) детей, обследованных натощак и у 8922 (70,3%) детей, у которых показатели определялись после еды. Было отмечено, что в случае, если у ребенка анализ проводился после еды, то более часто регистрировалось значение уровня ОХС $\geq 5,5 - 7,5$ ммоль/л, что в 1,9 раз превышает показатели, полученные у детей натощак (3590 детей и 1855 соответственно). Показатели уровня ОХС $> 7,5$ ммоль/л в группе, сдававших после еды превосходили более чем в 2 раза показатели, полученные у детей натощак (172 ребенка и 78 соответственно) (Рисунок 3).

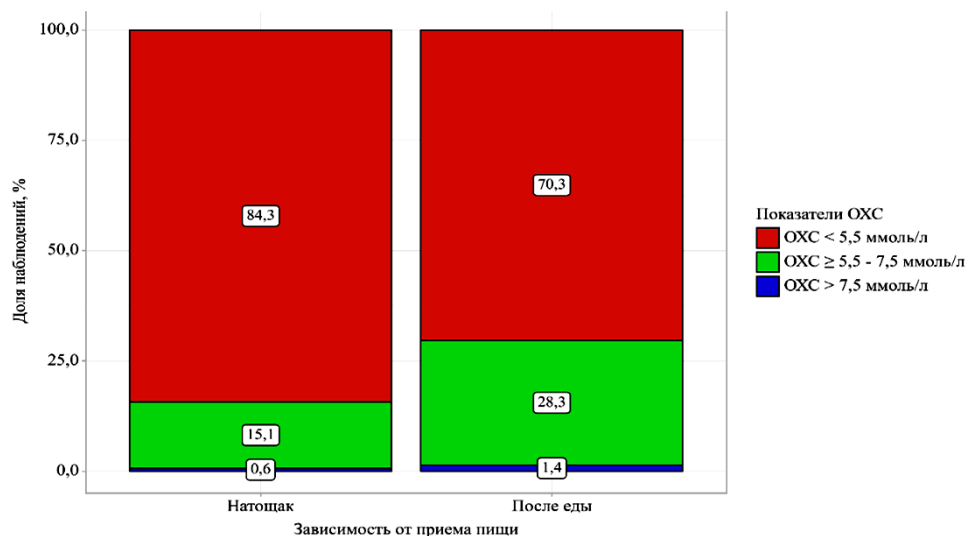


Рисунок 3 - Распределение показателей уровня ОХС в зависимости от приема пищи

Сопоставление показателей ОХС у пациентов, проходивших экспресс-тестирование натошак, и у обследованных после еды выявило статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Анализ показателей уровня ОХС в зависимости от приема пищи

Показатель	Нормы уровня ОХС	Количество детей, у которых определялся уровень ОХС в зависимости от приема пищи		p
		Натошак	После еды	
Уровень ОХС	ОХС $< 5,5$ ммоль/л	10383 (84,3%)	8922 (70,3%)	$< 0,001$
	ОХС $\geq 5,5$ - 7,5 ммоль/л	1855 (15,1%)	3590 (28,3%)	
	ОХС $> 7,5$ ммоль/л	78 (0,6%)	172 (1,4%)	

Анализируя показатели уровня ОХС среди 25 000 обследуемых детей в зависимости от пола следует отметить, что 12 443 (49,8%) были мужского пола, среди них у 9464 (76,1% от общего количества мальчиков) уровень ОХС был менее 5,5 ммоль/л. У 2826 (22,7%) мальчиков уровень ОХС находился в пределах $\geq 5,5 - 7,5$ ммоль/л и у 153 мальчиков (1,2%) уровень ОХС был более 7,5 ммоль/л. Также среди обследованных было выявлено 12 557 (50,2% от общего количества детей) представителей женского пола. Среди девочек ОХС $< 5,5$ ммоль/л наблюдался у 9841 (78,4%), у 2619 (20,9%) был выявлен ОХС $\geq 5,5 - 7,5$ ммоль/л и у 97 (0,8%) девочек уровень ОХС был более 7,5 ммоль/л. При анализе показателей уровня ОХС в зависимости от пола, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение показателей общего холестерина среди участников скрининга в зависимости от пола

Показатель	Нормы уровня ОХС	Пол		p
		Мужской	Женский	
Уровень ОХС	ОХС $< 5,5$ ммоль/л	9464 (76,1%)	9841 (78,4%)	$< 0,001$
	ОХС $\geq 5,5$ - 7,5 ммоль/л	2826 (22,7%)	2619 (20,9%)	

Показатель	Нормы уровня ОХС	Пол		p
		Мужской	Женский	
Уровень ОХС	ОХС > 7,5 ммоль/л	153 (1,2%)	97 (0,8%)	<0,001

Таким образом, на первом этапе при анализе результатов экспресс-тестирования было выявлено 5695 (22,78%) детей с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л. Все законные представители детей были информированы о результатах обследования специалистами поликлинического звена и необходимости проведения дополнительного обследования при уровне ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л.

На втором этапе осуществлялась систематизация полученных результатов поиска пациентов с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л с последующим обзвоном их законных представителей с целью приглашения на дообследование. По результатам обзвона, родители/опекуны 709 (12,4%) детей отказались от дополнительного обследования по различным причинам, представители 4084 (71,7%) детей сбрасывали звонки/находились вне зоны действия сети, в связи с чем только 902 (15,8%) ребенка были записаны на прием. Среди 902 записанных на прием, на очный прием явились 682 ребенка, что составляло 75,6% от записанных детей и 11,9% от всех детей с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л (Рисунок 4).

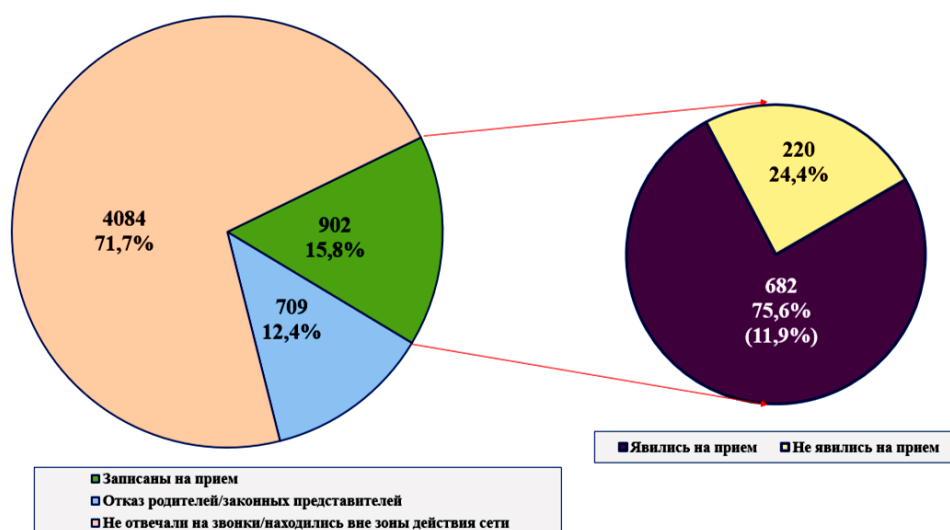


Рисунок 4 - Результаты обзвона родителей/опекунов с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л

Всем пациентам, которые пришли на прием (n=682), было проведено: исследование липидного профиля (ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ) венозной крови, первичный осмотр пациента, сбор анамнеза жизни, заболевания, семейного анамнеза, интерпретация полученных результатов липидного профиля.

По результатам исследования липидного профиля венозной крови у 120 детей (17,5% от осмотренных и 2,1% от всех детей с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л по результатам экспресс теста) была выявлена дислипидемия. Среди 120 детей с выявленной дислипидемией у 35 детей (5,1% от осмотренных и 0,6% от всех детей с уровнем ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л) установлена чистая гиперхолестеринемия. У 23 (3,4% и 0,4% соответственно) детей была выявлена вторичная дислипидемия на фоне ожирения. Другие нарушения липидного обмена были диагностированы у 62 детей, что составляет 9,1% и 1,1% соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 - Результаты липидного профиля и диагностики (n=682)

Группа (n)	ОХС (ммоль/л) (M $\pm$ SD)	ЛНП (ммоль/л) (M $\pm$ SD)	ЛВП (ммоль/л) (M $\pm$ SD)	ТГ (ммоль/л) (M $\pm$ SD)
Чистая гиперхолестеринемия (n = 35)	6,62 $\pm$ 1,12	4,84 $\pm$ 1,07	1,21 $\pm$ 0,19	1,11 $\pm$ 0,18
Вторичная дислипидемия на фоне ожирения (n = 23)	5,75 $\pm$ 0,23	3,40 $\pm$ 0,44	1,33 $\pm$ 0,18	1,13 $\pm$ 0,21
Другие нарушения липидного обмена (n = 62)	5,72 $\pm$ 0,35	3,51 $\pm$ 0,33	1,42 $\pm$ 0,21	0,87 $\pm$ 0,18
Здоровые дети (n = 562)	4,48 $\pm$ 0,56	2,58 $\pm$ 0,34	1,36 $\pm$ 0,12	0,85 $\pm$ 0,34

По результатам исследования липидного профиля пациенты были разделены на четыре группы:

- В первой группе детей с чистой гиперхолестеринемией (n = 35) средний уровень ОХС составил 6,62 $\pm$ 1,12 ммоль/л, ЛНП – 4,84 $\pm$ 1,07 ммоль/л, ЛВП –

$1,21 \pm 0,19$ ммоль/л, ТГ – $1,11 \pm 0,18$ ммоль/л, что является характерным для пациентов с СГХС;

- Во второй группе детей со вторичной дислипидемией на фоне ожирения ($n = 23$) средние уровни показателей липидного профиля были сопоставимы: ОХС $5,75 \pm 0,23$ ммоль/л, ЛНП $3,40 \pm 0,44$ ммоль/л, ЛВП $1,33 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ $1,13 \pm 0,21$ ммоль/л;

- В третьей группе (другие нарушения липидного обмена $n=62$) средний уровень ОХС составил $5,72 \pm 0,35$ ммоль/л, ЛНП $3,51 \pm 0,33$ ммоль/л, ЛВП $1,42 \pm 0,21$ ммоль/л, ТГ $0,87 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно;

- В четвертой группе пациентов, у которых не было выявлено отклонений в показателях липидного профиля (здоровые дети $n=562$) средний уровень ОХС $4,48 \pm 0,56$ ммоль/л, ЛНП $2,58 \pm 0,34$ ммоль/л, ЛВП $1,36 \pm 0,12$ ммоль/л, ТГ $0,85 \pm 0,34$ ммоль/л.

Пациентам со вторичной дислипидемией на фоне ожирения были даны рекомендации по ведению специалистами по месту жительства, а пациенты с чистой гиперхолестеринемией и другими формами нарушений липидного обмена направлены на дообследование, включающее исследование биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, КФК, общий билирубин, креатинин, глюкоза), тиреоидного профиля (ТТГ, Т4 свободный), УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы.

По результатам дополнительного обследования пациентов с чистой гиперхолестеринемией и другими нарушениями липидного обмена ($n = 97$) вторичная дислипидемия исключена. Средние значения показателей биохимического анализа для данной группы: АЛТ $18,2 \pm 3,8$ Ед/л, АСТ $19,4 \pm 4,1$ Ед/л, КФК $120,8 \pm 22,1$ Ед/л, общий билирубин $11,7 \pm 4,3$ мкмоль/л, креатинин $40,3 \pm 8,3$ мкмоль/л, глюкоза $4,7 \pm 0,3$ ммоль/л. Средние значения тиреоидного профиля в данной группе составляли: ТТГ $2,3 \pm 0,7$ мкМЕ/мл, Т4 свободный $13,9 \pm 2,8$ пмоль/л. По результатам УЗИ органов брюшной полости и УЗИ щитовидной железы, значимых отклонений выявлено не было.

Таким образом, по результатам универсального скрининга выявлено 35 детей с СГХС (по критериям Саймона–Брума и критериям экспертов европейского общества по атеросклерозу (ЕОА)). Все пациенты с СГХС были направлены на молекулярно-генетическое исследование в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», по результатам которого было выявлено 19 (54,3%) пациентов с мутацией в гене *LDLR*.

Пациенты с клинически/генетически подтвержденной СГХС были внесены в регистр РЕНЕССАНС. Назначение гиполипидемической терапии осуществлялось в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по семейной гиперхолестеринемии 2018 г. Среди детей с другими формами нарушений липидного обмена проводилась коррекция липидного профиля с помощью диетотерапии и организация профилактической работы с целью предотвращения возможных сердечно-сосудистых осложнений.

3.2 Оценка эффективности применения оппортунистического скрининга, в том числе основанного на результатах поиска пациентов с гиперхолестеринемией в электронных медицинских картах и базах данных лабораторий

Анализ эффективности оппортунистического скрининга выполнялся в когорте детей и подростков, наблюдающихся на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» и обратившихся за амбулаторной помощью в поликлинические подразделения ДЗМ по данным ЕМИАС г. Москвы.

Согласно результатам опубликованных исследований, теоретическая частота встречаемости всех дислипидемий среди детского населения - 2-10% [51], что составляет ~57 134–285 671 случаев на 2 856 714 млн. детей, проживающих в г. Москва.

На долю первичных дислипидемий приходится 45 720 случаев (1,6%) от 2 856 714 млн детей, проживающих в г. Москва, среди которых можно выделить:

- семейная гиперхолестеринемия - частота встречаемости составляет 1:250 человек [60], что предполагает ее наличие у 11 426 (0,4%) детей от 2 856 714 млн;

- семейная комбинированная дислипидемия (СКД) диагностируется с частотой 1:100 человек [137], что соответствует 28 567 (1%) предполагаемых случаев от 2 856 714 млн;

- частота ситостеролемии (ССЛ) - 1:200000 [111], поэтому ожидаемое количество детей с данной патологией составляет 14 (0,0004%) от 2 856 714 млн;

- семейная гипертриглицеридемия (СГТГ) наблюдается с частотой 1:500 [26], что соответствует 5 713 (0,2%) случаям от 2 856 714 млн.

На долю встречаемости возможных вторичных дислипидемий приходится примерно 30% (~ 17 140 - 85 701 всех случаев) [26].

Первая группа включала 1062 пациента от 0 до 18 лет, наблюдавшихся с дислипидемией на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с уровнем ОХС > 5,2 ммоль/л, ЛНП > 3,4 ммоль/л при обращении, которые были направлены специалистами педиатрического профиля. В ходе исследования среди данной когорты пациентов была проведена репрезентативная выборка, которая позволила выделить 374 пациента с первичной дислипидемией (35,2% от выявленных), 286 (26,9%) пациентов со вторичной дислипидемией и 402 (37,9%) ребенка с дислипидемией смешанного генеза (Рисунок 5).

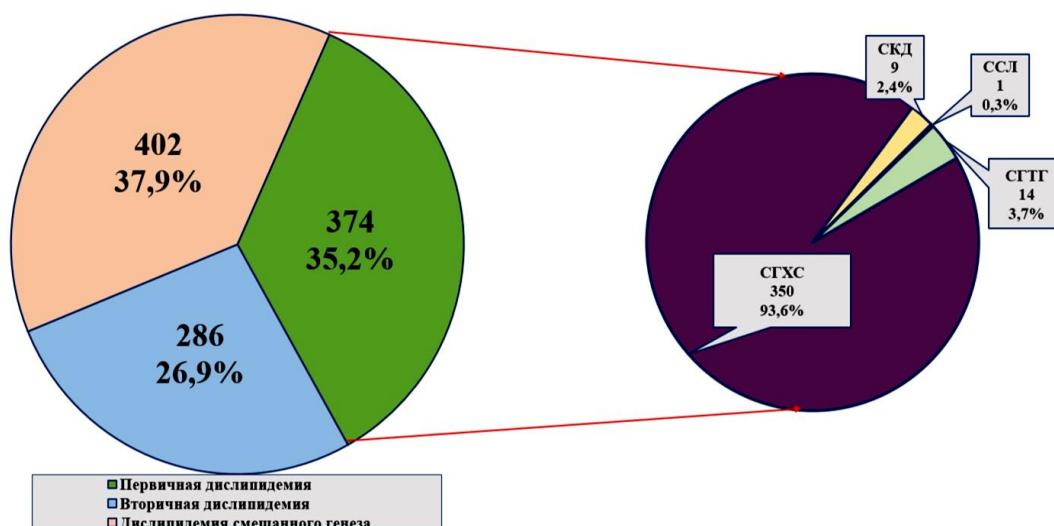


Рисунок 5 - Структура выявленных дислипидемий

Примечание: СГХС - семейная гиперхолестеринемия, СКД - семейная комбинированная дислипидемия, ССТ - ситостеролемиа, СГТГ – семейная гипертриглицеридемия

На основании критериев Саймона Брума и критериев экспертов Европейского общества по атеросклерозу [137, 167] в структуре первичных дислипидемий было выявлено 350 детей с СГХС, что составляет 93,6% от всех первичных дислипидемий и 32,9% от общего числа выявленных дислипидемий. Из них у 349 детей - гетерозиготная СГХС и у одного пациента - гомозиготная СГХС. СКД была обнаружена у девяти пациентов (2,4% от первичных дислипидемий, 0,8% от всех дислипидемий). У одного ребенка диагностирована ситостеролемиа (0,3% от первичных дислипидемий и 0,1% от всех дислипидемий). Семейная гипертриглицеридемия выявлена у четырнадцати пациентов (3,7% от первичных дислипидемий и 1,3% от всех дислипидемий).

Оценка показателей среднего значения ОХС и ЛНП проводилась среди пациентов с СГХС (n=350), вторичной дислипидемией (n=286) и дислипидемией смешанного генеза (n=402) (Таблица 9).

Таблица 9 - Распределение показателей уровня ОХС и ЛНП (n=1038)

Группа (n)	ОХС (ммоль/л) (M ± SD)	ЛНП (ммоль/л) (M ± SD)
СГХС (n = 350)	7,02 ± 1,79	5,13 ± 1,41
Вторичная дислипидемия (n = 286)	5,69 ± 0,40	3,69 ± 0,24
Дислипидемия смешанного генеза (n = 402)	5,68 ± 0,40	3,65 ± 0,18

По результатам оценки показателей ОХС и ЛНП пациенты были разделены на три группы:

1. В группе детей с СГХС (n = 350) средний уровень ОХС составил $7,02 \pm 1,79$ ммоль/л, ЛНП – $5,13 \pm 1,41$ ммоль/л, что является характерным и статистически значимым для пациентов с СГХС ($p < 0,001$);

2. В группе детей со вторичной дислипидемией (n = 286) средние уровни ОХС и ЛНП профиля были $5,69 \pm 0,40$ ммоль/л и $3,69 \pm 0,24$ ммоль/л соответственно;

3. В группе детей с дислипидемией смешанного генеза (n=402) средний уровень ОХС составил $5,68 \pm 0,40$ ммоль/л, ЛНП $3,65 \pm 0,18$ ммоль/л, соответственно.

При выявлении СГХС пациенты направлялись на молекулярно-генетическое исследование в «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». В ходе проведенного исследования было выявлено, что у 88 детей (25,1%) обнаружены мутации, приводящие к развитию семейной гиперхолестеринемии. Среди них 18 пациентов (20,5%) имели мутацию в гене АРОВ в гетерозиготном состоянии, в то время как у 70 пациентов (79,5%) были выявлены мутации в гене LDLR. Из них у 69 детей была гетерозиготная форма СГХС, а у одного пациента – гомозиготная форма.

Таким образом, по результатам оппортунистического скрининга в первой группе было выявлено 262 ребенка с СГХС по критериям Саймона

Брума и критериям экспертов Европейского общества по атеросклерозу [137, 167] и 88 детей с молекулярно-генетическим подтверждением диагноза СГХС.

Анализируя этиологические факторы вторичных дислипидемий в исследуемой выборке, были выделены основные нозологические группы заболеваний, которые являлись наиболее частыми причинами их возникновения (Таблица 10). При этом было отмечено, что наиболее распространенной причиной вторичных дислипидемий в данной когорте пациентов, является ожирение, что составляет 60,8% (95% ДИ: 54,9 – 66,5) случаев. Значительную долю также занимают белково-энергетическая недостаточность и сахарный диабет, на которые приходится 10,1% (95% ДИ: 6,9 – 14,2) и 6,6% (95% ДИ: 4,0 – 10,2) соответственно. Остальные факторы встречаются реже, но также вносят определенный вклад в развитие вторичных дислипидемий у детей.

Таблица 10 - Нозологическая структура причин вторичной дислипидемии в первой группе пациентов

Причины вторичных дислипидемий	Абсолютное количество (n=286)	Относительная доля (%)	95% ДИ
Ожирение	174	60,84%	54,9 – 66,5
Белково-энергетическая недостаточность	29	10,14%	6,9 – 14,2
Сахарный диабет	19	6,64%	4,0 – 10,2
Билиарные дисфункции	13	4,54%	2,4 – 7,6
Лекарственно-индуцированная дислипидемия	9	3,15%	1,4 – 5,9
Аутоиммунный тиреоидит	9	3,15%	1,4 – 5,9
Инфекционные заболевания	8	2,8%	1,2 – 5,4
Гипотиреоз	7	2,45%	1,0 – 5,0
Заболевания печени	4	1,4%	0,4 – 3,5
Нефротический синдром	2	0,7%	0,1 – 2,5
Целиакия	2	0,7%	0,1 – 2,5
Дерматозы	2	0,7%	0,1 – 2,5
Ревматологические заболевания	2	0,7%	0,1 – 2,5
Синдром Клайнфельтера	1	0,35%	0,0 – 1,9
Синдром Барде-Бидля	1	0,35%	0,0 – 1,9
Онкологические заболевания	1	0,35%	0,0 – 1,9
Галактоземия	1	0,35%	0,0 – 1,9
Болезнь Вильсона	1	0,35%	0,0 – 1,9
Гипопитуитаризм	1	0,35%	0,0 – 1,9

Во *вторую группу* было включено 60 000 детей в возрасте от 0 до 18 лет. Отбор пациентов с гиперхолестеринемией осуществлялся на основе данных, полученных из электронных медицинских карт и баз данных ЕМИАС г. Москвы. Для этого использовались результаты анализа уровня ОХС, полученные при обращении за медицинской помощью в поликлиники ДЗМ по различным причинам.

Анализ структуры случайно выявленных дислипидемий среди детей и подростков проводили на основании результатов исследования уровня ОХС, при этом, учитывая отсутствие результатов ЛНП в базе данных. Отбор респондентов проводился среди лиц с повышенной концентрацией ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л. Распределение показателей ОХС в исследуемой выборке представлено в таблице 11.

Таблица 11 - Распределение показателей общего холестерина среди пациентов второй группы

Уровень ОХС	Абсолютное количество (n=60 000)	Относительная доля (%)
ОХС $\leq 4,4$ ммоль/л	40 061	66,8%
ОХС в диапазоне 4,41-5,2 ммоль/л	14 585	24,3%
ОХС в диапазоне 5,21-7,49 ммоль/л	5159	8,6%
ОХС в диапазоне 7,5-8,5 ммоль/л	117	0,2%
ОХС в диапазоне 8,51-9,5 ммоль/л	44	0,07%
ОХС $> 9,5$ ммоль/л	34	0,06%

На основании полученных результатов следует отметить, что из 60 000 исследуемых электронных медицинских карт в базах данных ЕМИАС у 5354 детей (8,9% от всех пациентов данной когорты, 0,2% от 2 856 714 млн.) была выявлена гиперхолестеринемия (уровень ОХС $> 5,2$ ммоль/л).

Высокий уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль /л наблюдался у 195 детей (3,6% от выявленных дислипидемий, 0,3% от всех детей (60 000)). Среди них по данным медицинской документации ЕМИАС всего 37 детей (18,9% от

пациентов с высоким уровнем ОХС, 0,69% от всех пациентов с дислипидемией) были с диагнозом СГХС.

Вторичная дислипидемия была выявлена у 133 детей (68,2% и 2,5% соответственно). У 23 детей дислипидемия была неуточненная (11,8% и 0,4% соответственно). Также у двух пациентов был диагноз дефицит лизосомной кислой липазы (1% и 0,04% соответственно).

Основные этиологические факторы вторичной дислипидемии в исследуемой выборке представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Нозологическая структура причин вторичной дислипидемии во второй группе пациентов

Причины вторичных дислипидемий	Абсолютное количество (n=133)	Относительная доля (%)	95% ДИ
Сахарный диабет	39	29,3%	21,8 – 37,8
Нефротический синдром	28	21,1%	14,5 – 29,0
Аутоиммунный тиреоидит	12	9,0%	4,7 – 15,2
Хроническая болезнь почек	10	7,5%	3,7 – 13,4
Острый лимфобластный лейкоз	7	5,3%	2,1 – 10,5
Лекарственно-индуцированная дислипидемия	6	4,5%	1,7 – 9,6
Гипотиреоз	6	4,5%	1,7 – 9,6
Ревматологические заболевания	5	3,8%	1,2 – 8,6
Синдром Иценко-Кушинга	4	3,0%	0,8 – 7,5
Злокачественные новообразования головного мозга	3	2,3%	0,5 – 6,5
Заболевания печени	3	2,3%	0,5 – 6,5
Беременность	3	2,3%	0,5 – 6,5
Апластическая анемия	2	1,5%	0,2 – 5,3
Ожирение	1	0,7%	0,0 – 4,1
Болезнь Нимана-Пика	1	0,7%	0,0 – 4,1
Остеосаркома	1	0,7%	0,0 – 4,1
Желчнокаменная болезнь	1	0,7%	0,0 – 4,1
Иммунодефицит	1	0,7%	0,0 – 4,1

Анализ полученных данных о вторичных дислипидемиях у детей выявил, что наиболее частыми причинами среди пациентов с высоким уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л являются сахарный диабет - 29,3% (95% ДИ: 21,8 – 37,8) и нефротический синдром - 21,1% (95% ДИ: 14,5 – 29,0). Значительная доля случаев связана с аутоиммунным тиреоидитом - 9,0% (95% ДИ: 4,7 – 15,2)

и хронической болезнью почек - 7,5% (95% ДИ: 3,7 – 13,4). Острый лимфобластный лейкоз, лекарственно-индуцированная дислипидемия и гипотиреоз встречаются реже, составляя 5,3% (95% ДИ: 21,1 – 10,5), 4,5% и 4,5% соответственно (95% ДИ: 1,7 – 9,6). Другие состояния, такие как ревматологические заболевания, синдром Иценко-Кушинга, злокачественные новообразования головного мозга, заболевания печени и беременность, имеют меньшую распространенность, варьируя от 3,8% до 2,3%. Редкие причины в данной группе, включая апластическую анемию, ожирение, болезнь Нимана-Пика, остеосаркому, желчнокаменную болезнь и иммунодефицит, составляют менее 1,5% каждого.

3.3 Оценка эффективности применения программы каскадного скрининга, направленного на выявление СГХС среди родственников индексного пациента

С целью изучения эффективности каскадного скрининга, ориентированного на выявление семейной гиперхолестеринемии (СГХС) у родственников индексного пациента I–II степени родства, на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» в период с 01.12.2022 г. по 31.08.2024 г. проведено наблюдение за 1163 детьми (0–18 лет) с дислипидемиями различной этиологии. Первоначальный анализ охватил 411 пациентов (35,2 % от общей выборки), у которых диагноз СГХС подтвержден клинически и/или молекулярно-генетически.

В качестве индексных пациентов были отобраны 364 ребенка с верифицированной семейной гиперхолестеринемией. Данные пациенты были выявлены в ходе оппортунистического (350 случаев, 96,1 %), универсального (10 случаев, 2,7%) либо таргетного (4 случая, 1,1%) скрининга. Мутации ответственные за развитие семейной гиперхолестеринемии были выявлены у 102 пациентов, при этом у 83 (81,4 %) обнаружена гетерозиготная мутация в гене LDLR, у 18 (17,6 %) — гетерозиготная мутация в гене APOB, и у 1 ребенка

(0,9 %) — гомозиготная мутация в гене LDLR. Необходимо отметить, что 47 детей были исключены из последующего анализа вследствие несоответствия критериям включения. Данное исключение обусловлено тем, что указанные дети либо находились под наблюдением в качестве членов семей индексных пациентов, либо были идентифицированы посредством прямого родительско-детского скрининга.

Реализация каскадного скрининга позволила выявить 581 (22,8%) родственников индексных пациентов с впервые диагностированной определенной/вероятной СГХС, из них 43 (7,4%) ребенка и 538 (92,6%) — взрослых членов семей. Также было выявлено 104 родственника со вторичной дислипидемией.

Распределение впервые диагностированных пациентов с СГХС по степени родства:

- Первая степень — 406 обследованных (69,88 %), среди них 363 (89,4 %) были родителями и 43 (10,6 %) — братья, сестры.
- Вторая степень — 132 человека (22,72 %) – бабушки и дедушки.
- Третья степень — 43 пациента (7,4 %) - тети, дяди, прабабушки, прадедушки, а также двоюродные бабушки и дедушки.

Молекулярно-генетический анализ подтвердил наличие патогенного варианта гена LDLR у 45 родственников (7,7 % от всех новых случаев), включая девять (20%) детей. Результаты каскадного скрининга представлены на рисунке 6.

Таким образом, на каждого пробанда с определенной СГХС приходилось в среднем 1,6 новых случаев СГХС.

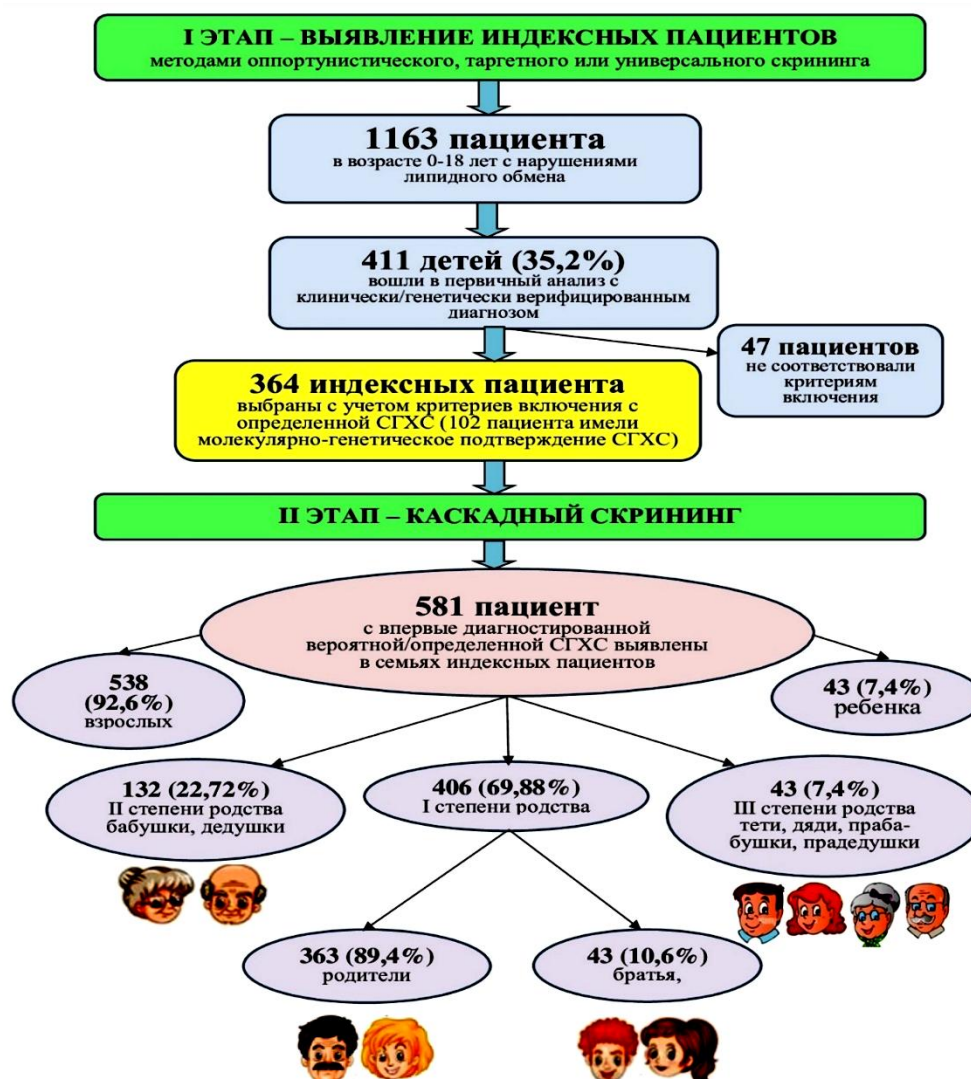


Рисунок 6 - Дизайн исследования каскадного скрининга

Распределение вновь выявленных пациентов в зависимости от возраста представлено на рисунке 7.

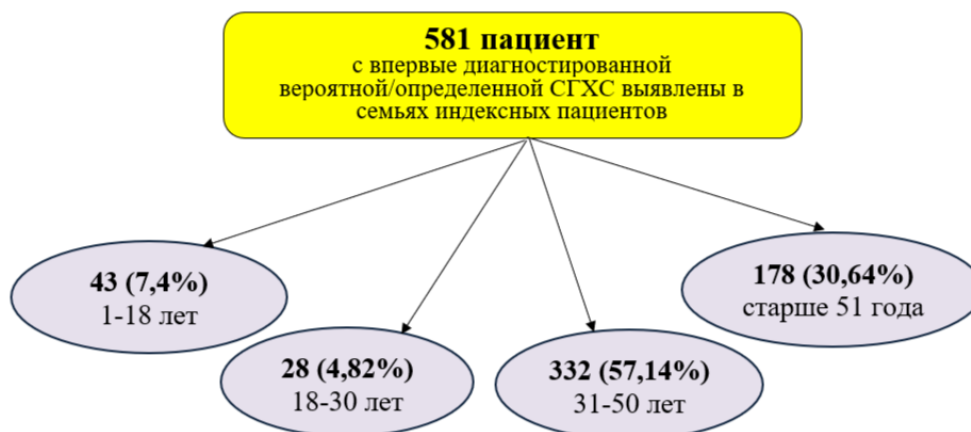


Рисунок 7 - Характеристика возрастной категории выявленных пациентов с СГХС

Оценка семейного анамнеза по ССЗ проводилась среди всех известных родственников индексных пациентов (n=2543), в числе которых были 2202 (86,6%) взрослых родственника и 341 (13,4%) детей. По распределению на группы по степени родства - 698 (27,4%) были родственниками I степени родства (родители), 341 (13,4%) – I степени родства (брат/сестра), 1353 (53,2%) – II степени родства и 151 (5,9%) – III степени родства.

В ходе анализа было выявлено, что 211 (8,3%) родственников погибли в результате острых сердечно-сосудистых событий (Таблица 13).

Таблица 13 - Родственники индексных пациентов, погибшие в результате острых сердечно-сосудистых событий

Возраст	Абсолютное количество (n=211)	Относительная доля (%)
24-30 лет	8	3,79
31-40 лет	32	15,17
41-50 лет	68	32,23
50-65 лет	103	48,81

Следует отметить, что из 211 погибших родственников 17 (8,06 %) относились к I степени родства, 120 (56,87 %) — к II степени и 74 (35,07 %) — к III степени родства. Повторное сердечно-сосудистое событие стало причиной смерти 24 человек (11,37 %) из данной когорты.

Перенесли острые сердечно-сосудистые события, но остались живы 143 (5,6%) родственника (Таблица 14).

Таблица 14 - Родственники индексных пациентов, перенесшие острые сердечно-сосудистые события

Возраст	Абсолютное количество (n=143)	Относительная доля (%)
18-23 лет	2	1,4
24-30 лет	4	2,8
31-40 лет	24	16,78
41-50 лет	39	27,27
50-65 лет	74	51,75

При этом было установлено, что среди 143 родственников 27 человек (18,88%) были I степени родства, 88 (61,54%) родственников - II степени родства, и 28 (19,58%) - III степени родства. Повторные острые сердечно-сосудистые события перенесли 18 человек (12,59 %) и остались живы.

Диагностированная ишемическая болезнь сердца была выявлена у 16 (0,6%) родственников: с 31 года до 40 лет у 4 человек (25%), с 40 лет до 50 лет - 7 (43,75%), с 51 до 65 лет – 5 (31,25%). О наличии атеросклеротического поражения сосудов сообщили 14 (0,5%) родственников, из них у 1 (7,14%) было обнаружено в возрасте 26 лет, с 31 до 40 лет у 7 человек (50%), с 41 до 50 лет – 4 (28,57%), с 51 до 65 лет у 2 родственников (14,29%).

В результате анализа семейного анамнеза было выявлено, что 71 (2,8%) родственников подвергались оперативному вмешательству. Аортокоронарное шунтирование было проведено 32 родственникам (45,1%), в числе которых 8 (25%) – с 31 до 40 лет, 9 (28,1%) с 41 до 50 лет, 15 (46,9%) – с 41 до 65 лет. Из них 5 человек (15,6%) - I степени родства, 22 (68,8%) - II степени родства и 5 (15,6%) - III степени родства. Стентирование коронарных сосудов перенесли 35 родственников (49,3%). В возрасте с 24 до 30 лет – 1 родственник (2,86%), с 31 до 40 лет – 8 (22,86%), с 41 до 50 лет – 12 (34,28%), с 51 до 65 лет – 14 (40%). I степени родства были 19 (54,28%) человек, 15 (42,86%) - II степени родства, 1 (2,86%) - III степени родства. Также были выделены 4 родственника (5,6%) I степени родства, которые перенесли как аортокоронарное шунтирование, так и стентирование коронарных сосудов.

Все пациенты с впервые диагностированной СГХС были взяты под наблюдение врача-липидолога и получили соответствующую терапию.

3.4. Оценка эффективности применения таргетного скрининга, направленного на выявление пациентов с гиперхолестеринемией среди детей с семейным анамнезом, отягощенным по ранним ССЗ и/или высокой общей концентрацией факторов риска ССЗ

В исследовании приняли участие 521 ребенок в возрасте от 11 до 13 лет. Средний возраст участников составил $12,3 \pm 0,5$ года. Среди них было 108 девочек из ФГКОУ «МКК ПВ МО РФ» и 413 детей из ФГБУЗ ЦКС «Малаховка» ФМБА России, включая 292 мальчика и 121 девочку. У всех участников были определены антропометрические показатели (Таблица 15).

Таблица 15 - Характеристика исследуемой выборки

Параметр	Значение ($M \pm SD$)	% (n)
Возраст (лет)	$12,5 \pm 0,5$	100% (521)
Нормальная масса тела (от -1 до +1 SDS индекса массы тела)	$0,04 \pm 0,5$	79,7% (415)
Дефицит массы тела легкой степени (от -1 до -2 SDS индекса массы тела)	$-1,47 \pm 0,3$	6,5% (34)
Дефицит массы тела средней степени (< -2 SDS индекса массы тела)	$-2,1 \pm 0,2$	1,0% (5)
Избыточная масса тела (от +1 до +2 SDS индекса массы тела)	$1,42 \pm 0,3$	10,2% (53)
Ожирение ($> +2$ SDS индекса массы тела)	$2,18 \pm 0,2$	2,7% (14)

На первом этапе исследования было проведено анкетирование родителей (опекунов) всех участников для выявления семейного анамнеза ССЗ атеросклеротического генеза и гиперхолестеринемии по вопросам анкеты, представленных в главе 2.2.1.

По результатам обработки анкетных данных участники были разделены на 2 группы: *первая* - дети с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям или гиперхолестеринемии и *вторая* - дети без отягощенного семейного анамнеза. Результаты представлены на рисунке 8.

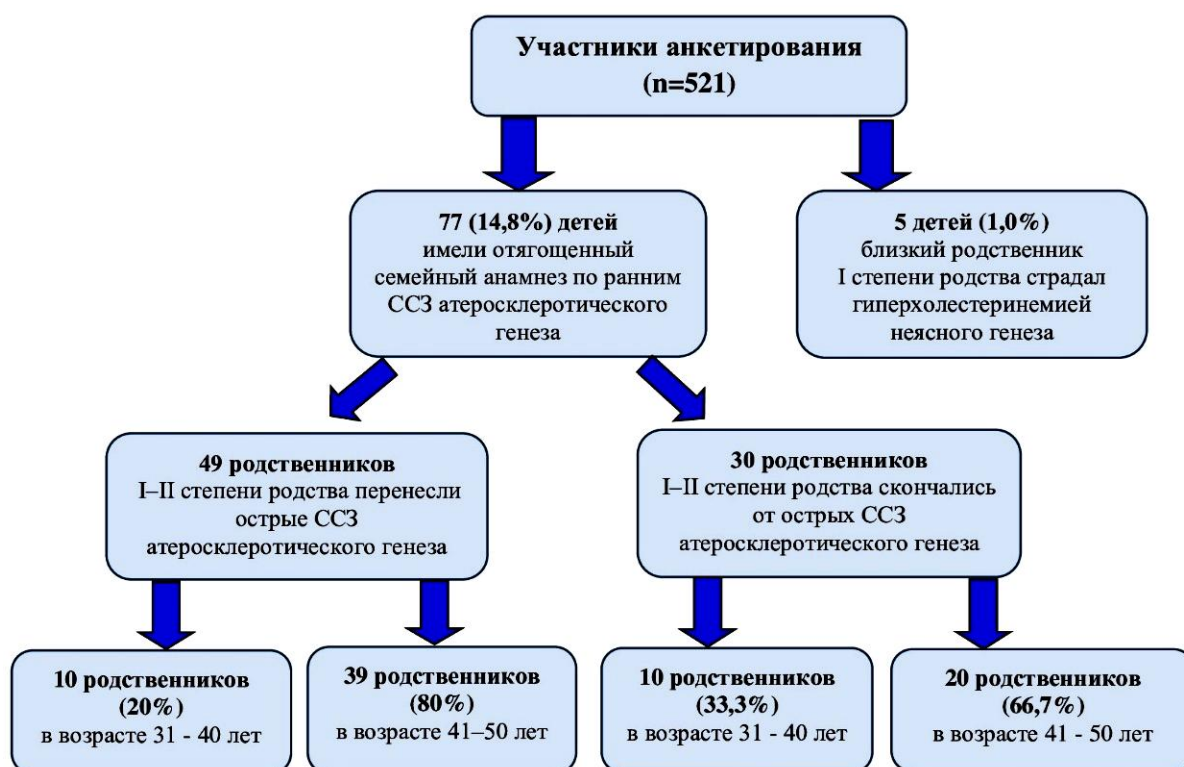


Рисунок 8 - Результаты анкетирования участников исследования

На следующем этапе все участники (n=521) прошли исследование липидного профиля, включающее определение уровней ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ, средние показатели представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Результаты липидного профиля и диагностики СГХС (n = 521)

Группа (n)	ОХС (ммоль/л) (M ± SD)	ЛНП (ммоль/л) (M ± SD)	ЛВП (ммоль/л) (M ± SD)	ТГ (ммоль/л) (M ± SD)
С отягощенным анамнезом (n = 77)	4,30 ± 0,8	2,60 ± 0,7	1,38 ± 0,2	0,80 ± 0,2
Без отягощенного анамнеза (n = 444)	4,45 ± 0,7	2,50 ± 0,5	1,34 ± 0,2	1,10 ± 0,3
Вероятная СГХС, с отягощенным анамнезом (n = 5)	6,70 ± 0,4	4,90 ± 0,3	1,45 ± 0,2	0,90 ± 0,2
Вероятная СГХС, без отягощенного анамнеза (n = 10)	6,80 ± 0,5	4,80 ± 0,4	1,50 ± 0,3	1,00 ± 0,3

Пациенты с вероятной СГХС, как с отягощенным анамнезом, так и без него, демонстрируют значительно повышенные уровни ОХС и ЛНП по сравнению с группами без диагноза СГХС. Это соответствует характерным биохимическим маркерам заболевания. Таким образом, результаты липидного профиля подтверждают диагностическую значимость критериев Саймона-Брума для верификации вероятной СГХС и подчеркивают важность учета анамнеза при оценке липидных показателей у пациентов.

У детей с выявленной гиперхолестеринемией (ОХС > 5,2 ммоль/л или ЛНП > 3,4 ммоль/л) выполнялось дополнительное обследование для исключения вторичных дислипидемий, включающее: определение уровня глюкозы (для исключения сахарного диабета); ТТГ (для исключения гипотиреоза); печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина (для исключения заболеваний печени и почек).

По результатам дополнительного обследования детей с выявленной гиперхолестеринемией ($n = 15$), учитывая средние значения показателей для этой группы: глюкоза $4,2 \pm 0,2$ ммоль/л, ТТГ $1,7 \pm 0,6$ мкМЕ/мл, АЛТ $16,7 \pm 4,2$ Ед/л, АСТ $19,3 \pm 5,7$ Ед/л, креатинин $100,0 \pm 8,6$ мкмоль/л - вторичная дислипидемия была исключена. У всех детей с выявленной гиперхолестеринемией ($n = 15$) отмечены нормальные значения SDS индекса массы тела.

Проведение таргетного скрининга позволило выявить 5 детей с вероятной семейной гиперхолестеринемией согласно критериям Саймона-Брума [167], имеющих отягощенный семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, а также 10 детей с вероятной СГХС без наличия отягощенного семейного анамнеза.

3.5. Сравнительный анализ эффективности программ первичного выявления семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков

В ходе проведенного сравнительного статистического анализа эффективности применения различных видов скрининга были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, положительной (PPV) и отрицательной (NPV) прогностической ценности. Оценка предсказательной ценности проводилась методом ROC-анализа.

Для оценки эффективности *универсального скрининга* была разработана модель прогнозирования семейной гиперхолестеринемии в зависимости от уровня ОХС капиллярной крови по результатам экспресс-теста в поликлиники ($n=25\ 000$). В данной модели медиана уровня ОХС с интерквартильным размахом у пациентов с СГХС ($n=35$) составила 6,5 (6,05;7,3), в группе пациентов без СГХС - 4,8 (4,0;5,4), демонстрируя, что уровень ОХС у пациентов с СГХС был статистически значимо выше ($p < 0,001$) (Рисунок 9).

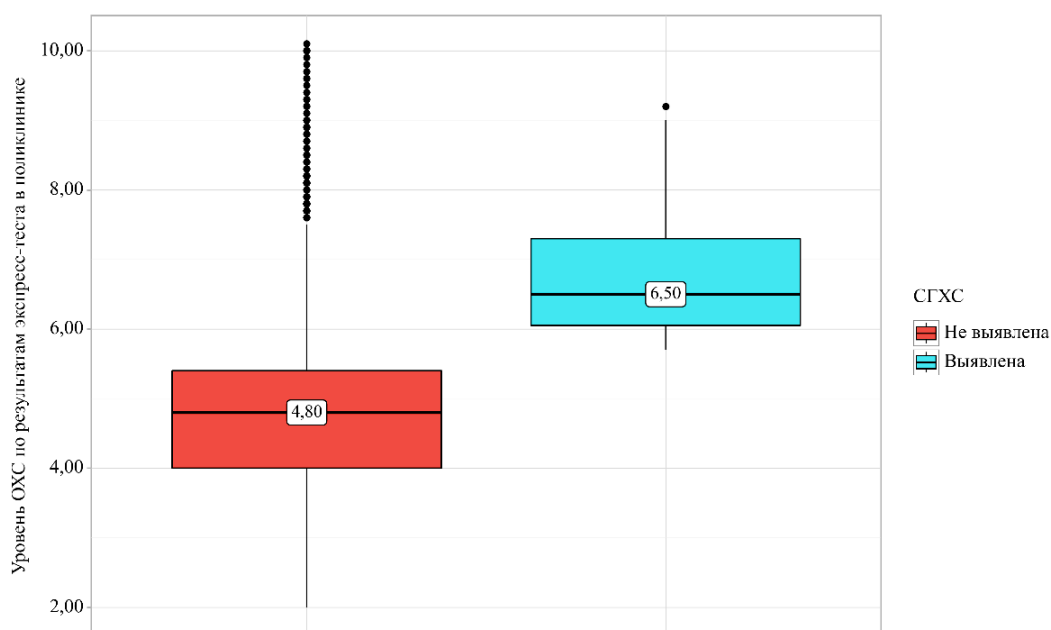


Рисунок 9 - Анализ уровня ОХС по результатам экспресс-тестирования в поликлиниках в зависимости от наличия СГХС

При оценке эффективности универсального скрининга чувствительность составила 100%, при отсутствии ложноотрицательных результатов, специфичность – 82,6%, тогда как положительная прогностическая ценность (PPV) составила всего 0,8%, что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей прошедших только экспресс-тестирование на определение уровня ОХС капиллярной крови, однако отрицательная прогностическая ценность (NPV) была максимальной – 100%, то есть при уровне ОХС $< 5,5$ ммоль/л определенным методом экспресс-теста вероятность заболевания практически исключается. Полученные данные демонстрируют, что реализация универсального скрининга среди детей 9-11 лет с помощью проведения экспресс-тестирования на уровень ОХС не позволяет выявить в выборке все случаи СГХС и обладает низкой эффективностью.

По результатам оценки предсказательной ценности уровня ОХС, как предиктора СГХС при универсальном скрининге с помощью ROC – анализа была получена следующая кривая (Рисунок 10).

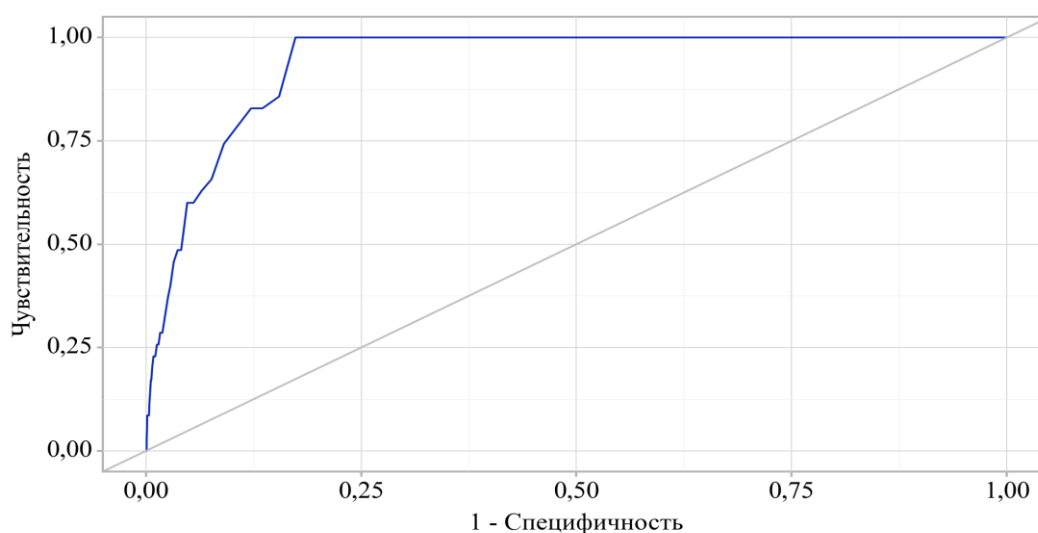


Рисунок 10 - ROC-кривая для ОХС как диагностического критерия СГХС при универсальном скрининге

Согласно представленным данным, уровень ОХС капиллярной крови по результатам экспресс-тестирования в поликлинике является статистически значимым предиктором СГХС (AUC = 0,940; 95% ДИ: 0,886 – 0,995, $p < 0,001$).

Анализ дискриминационной способности уровня ОХС капиллярной крови представлен в таблице 18.

Таблица 18 - Анализ дискриминационной способности уровня ОХС

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
6,50	60,0	95,2	1,7	99,9
...	...	...	...	...
5,70	100,0	82,6	0,8	100,0
...	...	...	...	...
4,90	100,0	51,7	0,3	100,0

Оптимальный пороговый уровень ОХС, определенный в точке cut-off с максимальным индексом Юдена, составил 5,7 ммоль/л. Показатели ОХС, равные данному значению или превышающие его, интерпретировались как предиктор наличия СГХС.

Для оценки эффективности *оппортунистического скрининга* нами было разработано 2 модели прогнозирования СГХС.

- Прогностическая модель 1 методом определения ОХС и ЛНП, где ЛНП расценивался как диагностический критерий СГХС. Число наблюдений составило 1062.
- Прогностическая модель 2 разработана для определения вероятности СГХС в зависимости от уровня ОХС по данным ЕМИАС г. Москвы. Число наблюдений составило 5354 (все пациенты с гиперхолестеринемией).

В *первой модели* медиана уровня ЛНП с интерквартильным размахом у пациентов с СГХС составила 4,67 (4,25;5,42). В группе пациентов без СГХС данные показатели составили 3,66 (3,50;3,81) соответственно. При оценке наличия СГХС в зависимости от уровня ЛНП были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Рисунок 11).

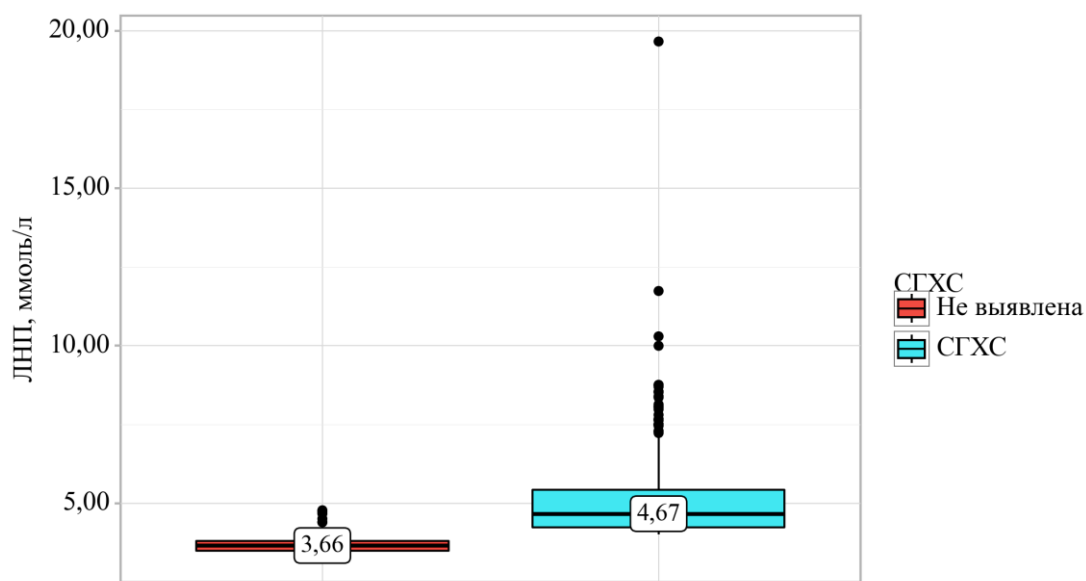


Рисунок 11 - Анализ уровня ЛНП как диагностического критерия СГХС при оппортунистическом скрининге в первой группе пациентов

Во *второй модели* медиана уровня ОХС с интерквартильным размахом у пациентов с СГХС составила 8,09 (7,69;8,95). В группе пациентов без СГХС данные показатели составили 5,60 (5,37;5,98) соответственно. При оценке наличия СГХС в зависимости от уровня ОХС также были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Рисунок 12).

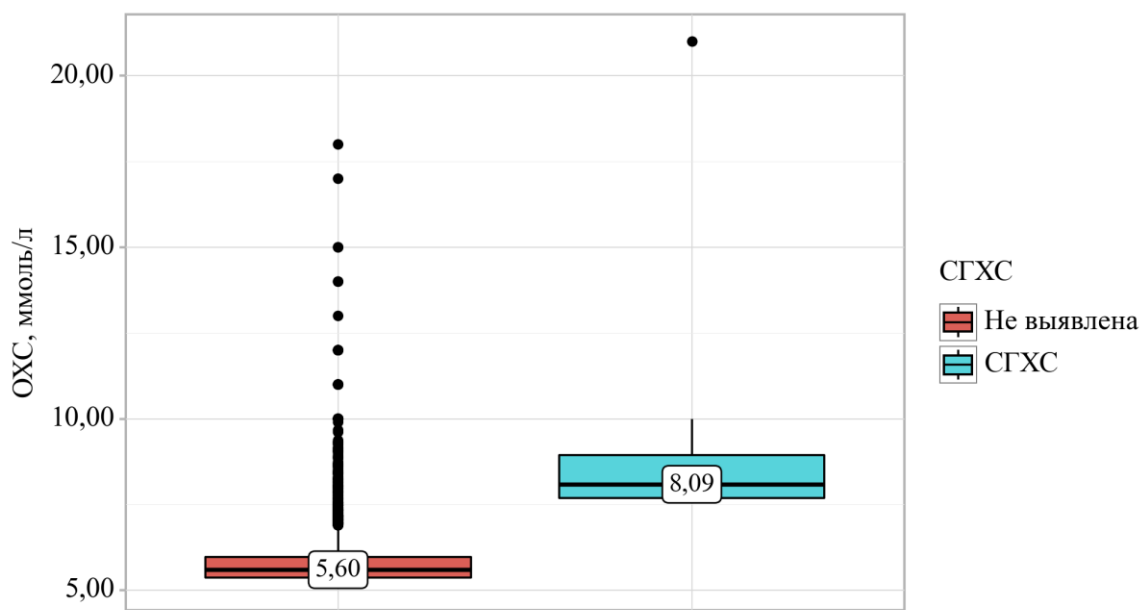


Рисунок 12 - Анализ уровня ОХС как диагностического критерия СГХС при оппортунистическом скрининге во второй группе пациентов

Анализ *первой модели* оппортунистического скрининга, среди пациентов, обратившихся в медицинские учреждения или диагностические лаборатории по различным причинам, показал высокие показатели эффективности: чувствительность – 100%, при отсутствии ложноотрицательных результатов, специфичность – 97,8%, положительная прогностическая ценность - 95,6% и отрицательная прогностическая ценность - 100%.

По результатам оценки предсказательной ценности уровня ЛНП, как предиктора СГХС при оппортунистическом скрининге в первой группе с помощью ROC – анализа была получена следующая кривая (Рисунок 13).

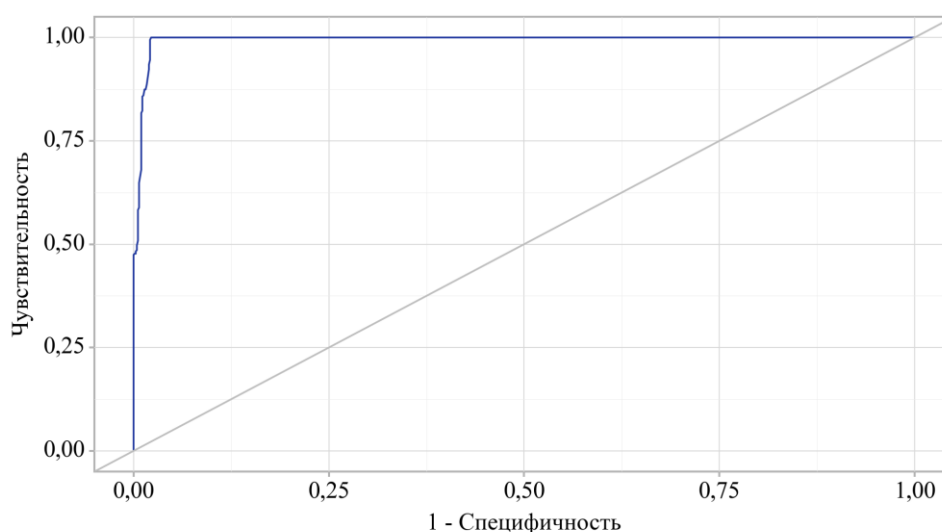


Рисунок 13 - ROC-кривая для ЛНП как диагностического критерия СГХС при оппортунистическом скрининге в первой модели

Согласно представленным данным, уровень ЛНП является статистически значимым предиктором СГХС в первой модели оппортунистического скрининга ($AUC = 0,994$; 95% ДИ: 0,989 – 1,000; $p < 0,001$).

Анализ дискриминационной способности уровня ЛНП представлен в таблице 19.

Таблица 19 - Анализ дискриминационной способности уровня ЛНП

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
4,67	50,9	99,4	97,8	80,5
...	...	...	...	...
4,01	100,0	97,8	95,6	100,0
...	...	...	...	...
3,67	100,0	52,4	50,8	100,0

Оптимальный пороговый уровень ЛНП, определенный в точке cut-off с максимальным индексом Юдена, составил 4,01 ммоль/л. Показатели ЛНП, равные данному значению или превышающие его, интерпретировались как предиктор наличия СГХС.

Анализ *второй модели* оппортунистического скрининга среди пациентов по данным базы ЕМИАС г. Москвы также показал высокую чувствительность и специфичность 100% и 97,2% соответственно, однако положительная прогностическая ценность данного метода оказалась низкой (20,1 %), что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей с СГХС, у кого оценивался только показатель уровня ОХС $\geq 7,5$ ммоль /л.

По результатам оценки предсказательной ценности уровня ОХС, как предиктора СГХС при оппортунистическом скрининге во второй группе с помощью ROC – анализа была получена следующая кривая (Рисунок 14).

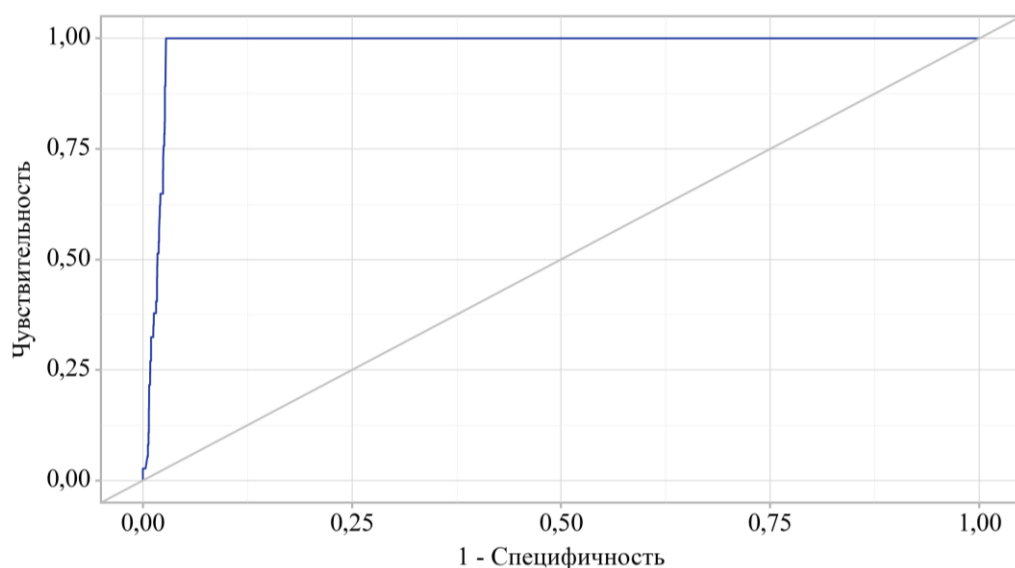


Рисунок 14 - ROC-кривая для ОХС как диагностического критерия СГХС при оппортунистическом скрининге во второй модели

Согласно представленным данным, уровень ОХС является статистически значимым предиктором СГХС во второй модели оппортунистического скрининга ($AUC = 0,983$; 95% ДИ: 0,954 – 1,000; $p < 0,001$).

Анализ дискриминационной способности уровня ОХС представлен в таблице 20.

Таблица 20 - Анализ дискриминационной способности уровня ОХС

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
8,09	51,4	98,3	17,0	99,7
...	...	...	...	...
7,56	100,0	97,2	20,1	100,0
...	...	...	...	...
5,61	100,0	50,7	1,4	100,0

Оптимальный пороговый уровень ОХС, определенный в точке cut-off с максимальным индексом Юдена, составил 7,56 ммоль/л. Показатели ОХС, равные данному значению или превышающие его, интерпретировались как предиктор наличия СГХС.

По результатам статистического анализа эффективности применения *каскадного скрининга* было выявлено, что *каскадный скрининг* также обладает высокими показателями специфичности и чувствительности: чувствительность 100%, специфичность 94,7%, PPV 84,8 %, NPV 100%, 95% ДИ: 0,992 – 1,000, а точность 95,9%.

$$\text{Чувствительность } Se = \frac{581}{581+0} = 1 \text{ или } 100\%$$

$$\text{Специфичность } Sp = \frac{1858}{1858+104} = 0,946993 \text{ или } 94,7\%$$

Положительная прогностическая ценность

$$PPV = \frac{581}{581+104} = 0,8481752 \text{ или } 84,8\%$$

Отрицательная прогностическая ценность

$$NPV = \frac{1858}{1858+0} = 1 \text{ или } 100\%$$

$$\text{Точность } Accuracy = \frac{581+1858}{581+1858+104+0} = 0,9591034 \text{ или } 95,9\%$$

В дополнении к другим видам скрининга, каскадный скрининг обеспечивает еще большую эффективность в выявлении СГХС не только у детей, но и у их родственников.

На следующем этапе исследования была проведена *оценка эффективности таргетного и комбинированного скрининга* (таргетный скрининг плюс биохимическое исследование). Результаты исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Чувствительность, специфичность, PPV и NPV методов скрининга СГХС (n = 521)

Метод	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
Таргетный скрининг	33,3	85,8	6,5	97,7
Комбинированный скрининг (таргетный + биохимическое исследование)	100	85,8	17,2	100

Таргетный скрининг продемонстрировал относительно низкую чувствительность (33,3%) в выявлении вероятных случаев СГХС у детей, что связано с пропуском пациентов без выраженного семейного анамнеза. Специфичность таргетного подхода составила 85,8%, а положительное прогностическое значение – всего 6,5%, отражая низкую долю действительно больных среди выявленных при одном анкетировании (с учетом низкой распространённости СГХС в популяции). Отрицательное прогностическое значение таргетного скрининга было высоким (97,7%), то есть при отсутствии отягощённого анамнеза вероятность СГХС у ребенка крайне мала. Сочетание таргетного скрининга с исследованием липидного профиля подразумевающий использование как анкетирования, так и биохимического обследования, обеспечивает 100% чувствительность. При этом специфичность комбинированного подхода сопоставима с таргетным и составляет 85,8%, так как включение анкетирования приводит к ложноположительным результатам у детей с отягощенным анамнезом, но без гиперхолестеринемии. Положительная прогностическая ценность комбинированного скрининга составляет 17,2%, превышая таковое для одного лишь таргетного скрининга. Отрицательная прогностическая ценность комбинированного метода, напротив, достигает максимальных значений, так как отрицательный результат сразу по двум критериям (отсутствие отягощенного семейного анамнеза и нормальный липидный профиль) практически исключает наличие СГХС (Рисунок 15).

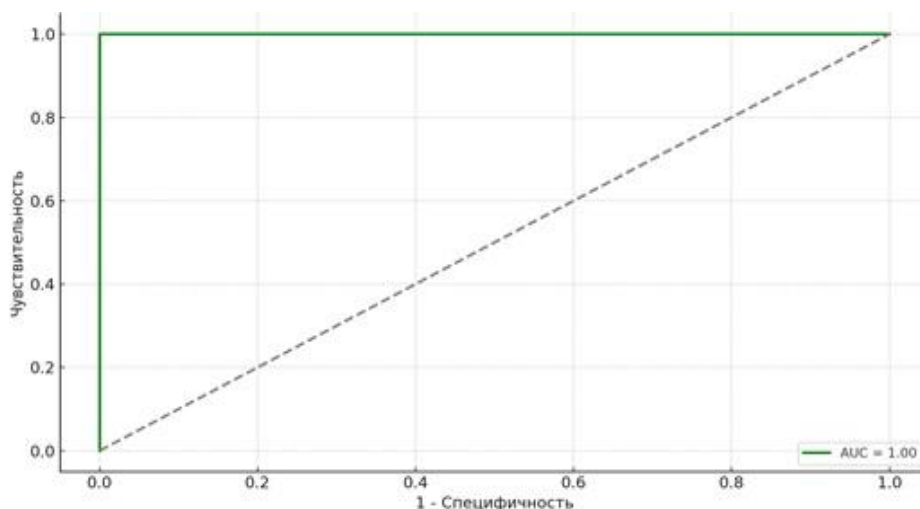


Рисунок 15 - ROC-кривая для сочетанного скрининга (анамнез + ЛНП)

Полученные данные демонстрируют, что сочетанное применение таргетного скрининга с биохимическими показателями повышает дискриминационную способность модели до максимального значения ($AUC = 1,00$). Это указывает на наличие независимой диагностической ценности семейного анамнеза даже при высокоинформативных биохимических показателях.

Показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности четырех методов скрининга СГХС представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности, PPV и NPV четырех методов скрининга СГХС

Метод	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
Универсальный скрининг (n=25 000)	100,0	82,6	0,8	100,0
Оппортунистический скрининг модель 1 (ЛНП изолированно) (n=1062)	100,0	97,8	95,6	100,0

Метод	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (%)	NPV (%)
Опportunистический скрининг модель 2 (ОХС) (n=5354)	100,0	97,2	20,1	100,0
Каскадный скрининг (n=364)	100,0	94,7	84,8	100,0
Таргетный скрининг (анамнез) (n=521)	33,3	85,8	6,5	97,7
Таргетный скрининг + ОХС и ЛНП (n=521)	100,0	85,8	17,2	100,0

Анализируя полученные результаты чувствительности, специфичности, PPV и NPV, четырех методов скрининга СГХС следует отметить, что самые высокие показатели эффективности были выявлены при проведении опportunистического скрининга среди пациентов, направленных специалистами педиатрического профиля поликлинического звена с уже известными показателями ОХС и ЛНП (чувствительность 100%, специфичность 97,8%), оптимальный пороговый уровень ЛНП, определенный в точке cut-off с максимальным индексом Юдена, составил 4,01 ммоль/л. Показатели ЛНП, равные данному значению или превышающие его, интерпретировались как предиктор наличия СГХС. Каскадный скрининг не является самостоятельным методом диагностики, однако учитывая высокую специфичность и чувствительность (100% и 94,7% соответственно) данного метода может успешно дополнять другие виды скрининга, увеличивая количество вновь выявленных пациентов в 1,6 раз. Универсальный скрининг характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью (100%), тогда как положительная прогностическая ценность (PPV) данного метода оказалась крайне низкой (0,8%), что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей, прошедших только экспресс-тестирование. Таргетный скрининг показал низкую чувствительность (33,3%), и положительную прогностическую ценность (6,5%), что отражает низкую

долю истинных положительных результатов среди детей с отягощенным анамнезом, тогда как отрицательная прогностическая ценность таргетного скрининга близка к 98%, то есть при отсутствии отягощенного анамнеза вероятность заболевания практически исключается.

Таким образом, для ранней диагностики СГХС разработана модель интеграции универсального, оппортунистического и каскадного скринингов, которая показала свою эффективность.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эффективность *универсального скрининга* существенно зависит от уровня информированности родителей о рисках ССЗ, связанных с гиперхолестеринемией атеросклеротического генеза, а также от их приверженности к выполнению медицинских рекомендаций. Доля выявленных случаев СГХС среди детей, прошедших экспресс-тестирование составила 0,14%. Несмотря на широкий охват пациентов, уровень доходимости на дополнительное обследование липидного профиля после диагностики гиперхолестеринемии методом экспресс-теста составил лишь 11,9%, что обусловлено низкой осведомленностью и недостаточной мотивацией родителей.

С учетом распространенности СГХС в популяции (1:250) предполагаемое количество пациентов при проведении универсального скрининга 25 000 детей должно было составлять 100 человек.

В реальной практике было выявлено 35 пациентов с СГХС, что практически в 3 раза меньше ожидаемого количества.

Положительная прогностическая ценность (PPV) данного метода оказалась крайне низкой (0,8 %), что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей, прошедших только экспресс-тестирование.

Однако, при проведении дополнительного исследования ОХС и ЛНП венозной крови на втором этапе, были выявлены все случаи СГХС (5,1%) среди пациентов, прошедших II этап, что подтверждает высокую прогностическую ценность диагностики ОХС и ЛНП венозной крови.

Таким образом, повышение информированности родителей о семейной гиперхолестеринемии и ее последствиях, а также о важности своевременной коррекции, является ключевым фактором для увеличения эффективности универсального скрининга и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей.

В префектуре Кагава (Япония) в 2018–2019 гг. реализовали программу тотального липидного скрининга, охватившую 15 665 школьников 9–10-летнего возраста. После исключения случаев вторичной дислипидемии 67 детей с концентрацией ЛНП $\geq 3,63$ ммоль/л направили на молекулярно-генетическое исследование. У 41 испытуемого были идентифицированы патогенные варианты, обуславливающие семейную гиперхолестеринемию (36 мутаций гена LDLR, 4 — PCSK9, одна — APOB) [141]. В 2020–2021 гг. сопоставимое эпидемиологическое исследование было проведено в двух административных районах округа Тайдун (о. Тайвань). В выборку включили учащихся 4-х классов 30 начальных школ. Обследовано 600 детей (295 мальчиков и 305 девочек). Определяли концентрации ОХС и ЛВП, после чего рассчитывали показатель ХС неЛВП. В соответствии с полученными значениями детей распределили на три категории:

- нормальные уровни ХС неЛВП ($< 3,11$ ммоль/л) – 331 ребенок (55,2 %);
- пограничные значения ($3,11–3,73$ ммоль/л) – 174 ребёнка (29,0 %);
- повышенные концентрации ($\geq 3,76$ ммоль/л) – 95 детей (15,8 %).

Результаты показали высокую информативность универсального липидного скрининга для раннего выявления лиц, предрасположенных к преждевременным сердечно-сосудистым осложнениям [210].

При проведении *оппортунистического скрининга* первичные формы дислипидемий в первой и второй группе пациентов (35,2% и 18,9% соответственно) превышают популяционные 1,6%, что указывает на отбор наследственных случаев.

Эффективность оппортунистического скрининга в первой группе пациентов, которая оценивалась при спорадическом определении показателей уровня ОХС и ЛНП у пациентов, обратившихся в медицинские учреждения или диагностические лаборатории по различным причинам, позволила выявить все случаи СГХС ($n=350$) – 32,9% от числа всех пациентов с гиперхолестеринемией.

При выявлении СГХС при помощи анализа пациентов с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л по данным базы ЕМИАС г. Москвы положительная прогностическая ценность данного метода оказалась низкой (20,1 %), что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей с СГХС, у кого оценивался только показатель уровня ОХС $\geq 7,5$ ммоль /л. Учитывая распространенность СГХС 1:250, предполагаемое количество пациентов при проведении в группе 60 000 детей должно было составлять 240 человек. В реальной практике было выявлено 37 пациентов, что практически в 6 раз меньше ожидаемого количества.

Интеграция исследования липидного профиля, в стандартные профилактические осмотры, наряду с внесением данных о семейном анамнезе в ЕМИАС для всех пациентов, у которых проводится исследование липидного профиля, позволит своевременно идентифицировать лиц с повышенным риском ССЗ.

Вторичные дислипидемии в первой группе пациентов, где оценивались все пациенты с уровнем ОХС $> 5,2$ ммоль/л и ЛНП 3,4 ммоль/л были связаны в большинстве случаев с ожирением (60,8%; 95% ДИ: 54,9-66,5), белково-энергетической недостаточностью (10,1%; 95% ДИ 6,9-14,2) и сахарным диабетом (6,6%; 95% ДИ: 4,0-10,2).

Вторичные дислипидемии во второй группе пациентов с высоким уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л были связаны в большинстве случаев с сахарным диабетом (29,3%; 95% ДИ: 21,8-37,8), нефротическим синдромом (21,1%; 95% ДИ: 14,5-29,0) и аутоиммунным тиреоидитом (9,0%; 95% ДИ: 4,7-15,2).

Опportunистический скрининг в других странах проводился на основании показателей ЛНП. Примером является опportunистический скрининг, проведенный в 2021 г. в провинции Уэльва (Испания), охвативший 37 440 человек, которым при рутинных лабораторных исследованиях оценивали липидный профиль. Согласно шкале DLCN СГХС была верифицирована у 846 обследованных (2,2 %): «вероятная» СГХС — у 654 (1,74 %), «определенная» — у 192 (0,51 %) [106]. В Австралии сходное

исследование проводилось в 2010–2011 гг. на базе частной лаборатории «St John of God Pathology», обслуживающей ~ 500 000 жителей. За год зарегистрировано 99 467 измерений ЛНП у 84 823 пациентов, направленных в основном терапевтами (91,8 %), а также кардиологами (3,2 %) и другими специалистами (5,0 %). Значения ЛНП > 5 ммоль/л выявлены у 3 124 человек (3,7 %), у 260 из них (0,3 %) была выявлена вторичная дислипидемия [67]. В Чешской Республике с 1998 г. действует программа MedPed, одобренная ВОЗ и внедренная более чем в тридцати странах. Опыт показал, что наибольшую диагностическую эффективность обеспечивает комбинация оппортунистического и каскадного скрининга [195]. Российские данные касаются лишь взрослого контингента. С использованием инфраструктуры лабораторий первичного звена и системы ЕМИАС обследовано 11 564 пациента (58 % женщин) в возрасте 18–55 лет для мужчин и 18–60 лет для женщин, прикрепленных к амбулаторно-поликлиническому центру Москвы. Без учета гиполипидемической терапии по шкале DLCN выявлено: «определенная» СГХС (> 8 баллов) — у 13 пациентов, «вероятная» (6–8 баллов) — у 26, «возможная» (3–5 баллов) — у 144. Суммарная частота первых двух категорий составила 1:296. После коррекции на прием статинов и других диагноз «определенная» СГХС подтвержден у 15 человек, «вероятная» — у 35, тогда как у 133 обследованных заболевание отнесено к «возможной» СГХС [52].

Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность **каскадного скрининга** для выявления новых больных СГХС. Среди 2543 родственников было выявлено 581 (22,8%) пациентов с вероятной/определенной СГХС. На одного индексного пациента с определенной СГХС выявлено 1,6 новых случаев, среди которых 12,22% вновь выявленных пациентов в возрасте до 30 лет и 57,14% — в возрасте до 50 лет. Ключевым фактором эффективности каскадного скрининга является способ информирования родственников пробанда. Максимальная диагностическая отдача достигается при непосредственном

контакте медицинского специалиста с членами семьи, относящимися к группе повышенного риска развития СГХС. Однако в большинстве государств законы о защите конфиденциальной информации запрещают врачу самостоятельно обращаться к родственникам индексного пациента, тем самым ограничивая применение данного подхода.

Важно подчеркнуть, что каскадный метод не может применяться изолированно, но при интеграции с другими видами скрининга демонстрирует высокую эффективность.

По данным «Центра липидологии для детей» Республики Татарстан, на каждого индексного больного приходится в среднем три новых подтвержденных случая СГХС, выявленных по схеме «ребенок-родитель» [43] — один из наиболее высоких показателей, полученных при каскадном скрининге.

Для сравнения: в популяции африканеров (южноафриканцев европейского и индийского происхождения) с частотой СГХС 1:80 вследствие эффекта основателя коэффициент выявляемости составил 1,6 новых случая на одного пробанда [158]. Австралийские исследователи сообщают о соотношении 2:1 [68], а бразильская программа, охватившая 125 индексных лиц, обнаружила 234 родственника с СГХС (1,8 случая) [117]. Минимальные значения зарегистрированы в Великобритании (0,4–0,7) [109] и Турции (0,4) [124] новых пациентов на одного пробанда. Несмотря на ряд методических и организационных ограничений, каскадный скрининг продолжает рассматриваться как высокоэффективный и экономически обоснованный метод выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией. По этой причине данный подход официально интегрирован в национальные программы ранней диагностики ведущих по выявляемости стран — Нидерландов, Норвегии и Дании [101, 198].

Максимальная диагностическая отдача достигается при его комбинировании с другими формами липидного скрининга:

- с оппортунистическим скринингом — в Нидерландах и Норвегии [101,198];

- с таргетным скринингом — в Дании и Чешской Республике [195];

- с универсальным скринингом — в Словении [183].

В ходе *таргетного скрининга* вероятная СГХС была диагностирована у 15 детей из пяти пациентов с отягощенным семейным анамнезом и 10 пациентов без отягощенного семейного анамнеза.

Исследование демонстрирует, что применение таргетного скрининга характеризуется экономической эффективностью и методологической простотой. Интеграция анализа семейного анамнеза в педиатрическую практику позволяет оптимизировать лабораторно-диагностические ресурсы, концентрируя их на пациентах с повышенной вероятностью патологии. Тем не менее, при ориентации на только на семейный анамнез возможен пропуск значительного количества случаев СГХС. Результаты проведенного нами исследования показывают, что у $\sim 2/3$ детей с диагнозом СГХС, не было данных об отягощенном семейном анамнезе, следовательно, при применении исключительно таргетного скрининга данная группа пациентов осталась бы недиагностированной. Полученный результат согласуется с литературными данными: несмотря на преимущества таргетного скрининга, его изолированное использование не обеспечивает адекватную идентификацию большинства случаев СГХС у детей без явных анамнестических указаний на наличие заболевания в семье [126,101].

Комплексная стратегия, сочетающая таргетный скрининг и биохимическое обследование, дополняет преимущества каждого из них, благодаря чему практически исключается пропуск пациентов с СГХС. На практике данный алгоритм целесообразно реализовывать последовательно. Сначала при первичном визите ребенка или в ходе профилактического осмотра проводится опрос, позволяющий оценить данные семейного анамнеза и тем самым сформировать группу повышенного риска. На втором этапе всем детям, особенно лицам из данной когорты, выполняют лабораторное

исследование липидного профиля. Данная модель обеспечивает высокую чувствительность метода при незначительном снижении специфичности. Недостатками указанного подхода являются сложность организационных процедур и расширение финансовых затрат, поскольку оба этапа скрининга фактически распространяются на всю детскую популяцию.

Полученные нами данные согласуются с современными международными руководствами и результатами зарубежных исследований, подчеркивающими приоритетность раннего выявления СГХС у детей в рекомендациях европейских и североамериканских экспертных сообществ [79, 101].

ВЫВОДЫ

1. Программа универсального скрининга среди детей 9–11 лет, основанная на экспресс-определении общего холестерина в капиллярной крови, позволяет охватить широкую популяцию, но демонстрирует низкую результативность из-за ограниченной доходимости до этапа лабораторного подтверждения. Положительная прогностическая ценность метода составляет 0,8%, несмотря на высокую чувствительность (100%), что указывает на необходимость его применения только в составе комбинированной модели с обязательным последующим дообследованием.

2. Оппортунистический скрининг, реализуемый как прицельный поиск случаев гиперхолестеринемии среди пациентов с уже выполненными биохимическими исследованиями, показал высокую эффективность: чувствительность 100%, специфичность 97,8%, AUC 0,994 для ЛНП $\geq 4,01$ ммоль/л. Метод позволяет оперативно идентифицировать как случаи СГХС, так и другие формы дислипидемий, при этом наиболее результативен при наличии показателей ОХС и ЛНП и доступа к электронным медицинским базам данных.

3. Каскадный скрининг среди родственников индексных пациентов подтвердил свою высокую эффективность в раннем выявлении СГХС: на одного индексного пациента приходилось 1,6 новых случая заболевания. Чувствительность метода составила 100%, специфичность — 94,7%, точность — 95,9%. Метод особенно информативен при наличии генетической верификации у пробанда и демонстрирует значимую диагностическую ценность у родственников I–II степени родства.

4. Таргетный скрининг, ориентированный на выявление гиперхолестеринемии у детей с семейной отягощенностью по ранним сердечно-сосудистым событиям, продемонстрировал ограниченную чувствительность (33,3%) и низкую положительную прогностическую ценность (6,5%). Это свидетельствует о его недостаточной эффективности в

изолированном применении и определяет его вспомогательную роль в рамках комплексной диагностики.

5. Сравнительный анализ диагностических стратегий показал, что максимальную эффективность обеспечивает комбинированное применение оппортунистического и каскадного скринингов, при условии их дополнения универсальным подходом для расширения охвата. Таргетный скрининг может быть полезен как начальный фильтр при наличии убедительного семейного анамнеза, но требует биохимической и/или генетической верификации.

6. Разработанная модель ранней диагностики СГХС, основанная на интеграции универсального, оппортунистического и каскадного скринингов, доказала свою применимость в реальных условиях педиатрической практики. Она позволяет существенно повысить выявляемость СГХС, своевременно начать терапию и рекомендована к внедрению в амбулаторно-поликлиническую и стационарную практику.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для врачей первичного звена:

1. При выявлении общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л или ЛНП $\geq 4,0$ ммоль/л у ребенка необходимо:
 - собрать семейный анамнез по ССЗ (до 55 лет у мужчин, до 65 лет у женщин);
 - назначить расширенный липидный профиль;
 - при наличии подозрения на СГХС – направить к педиатру-эндокринологу или кардиологу, при возможности – в липидологический центр.
2. Использовать возможности оппортунистического скрининга: обращать внимание на гиперхолестеринемию при любых обращениях и результатах анализов, включая диспансеризацию.

Для стационаров и диспансерных центров:

3. При установлении диагноза СГХС у пациента рекомендуется проведение каскадного скрининга среди родственников первой и второй степени родства с последующим включением в регистр.
4. В учреждениях с доступом к базе ЕМИАС или аналогичным системам — внедрить алгоритмы автоматического поиска детей с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и отсутствием диагноза.

Для региональных и муниципальных органов здравоохранения:

5. Универсальный скрининг среди детей 9–11 лет целесообразен при обеспеченной маршрутизации, возможности повторного обследования и информированности родителей.
6. Рекомендуется включение маршрута диагностики СГХС в региональные порядки оказания медпомощи, с определением центров координации, ответственности и механизмов дообследования.
7. Необходимо обеспечить обучение врачей первичного звена по теме наследственных дислипидемий и стандартов выявления СГХС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для оптимизации программ скрининга необходимы дальнейшие исследования. Перспективными направлениями являются оценка экономической целесообразности массового скрининга СГХС, а также внедрение молекулярно-генетического тестирования для подтверждения диагноза и расширение каскадного скрининга в семьях. Длительное наблюдение за пациентами, выявленными в детстве, поможет оценить влияние раннего вмешательства на долгосрочные клинические результаты и эффективность подобных программ в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СГХС - семейная гиперхолестеринемия

геСГХС – гетерозиготная форма СГХС

гоСГХС – гомозиготная форма СГХС

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СКД - семейная комбинированная дислипидемия

ССЛ - ситостеролемиа

СГТГ - семейная гипертриглицеридемия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ОХС - общий холестерин

ХС ЛНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС неЛВП - холестерин нелипопротеинов высокой плотности

ЛНП - липопротеины низкой плотности

ЛВП - липопротеины высокой плотности

ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛНПР - ЛНП-рецептор

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

PPV – положительная прогностическая ценность

NPV - отрицательная прогностическая ценность

Se – чувствительность

Sp - специфичность

ROC-анализ - Receiver Operating Characteristic - рабочая характеристика приемника

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

PDAY - Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth

SAFEHEART - SpAnish Familial hypErcHolEsterolaemiA cohoRt sTudy

DLCNC - Голландские критерии Dutch Lipid Clinic Network

SBR - Британские критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Абрамова Т. О. Семейная гиперхолестеринемия/ Т.О. Абрамова// ГЕНОКАРТА. Генетическая энциклопедия. – 2020. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Semejnaya_giperholesterinemiya (дата обращения: 23.02.2025)
- 2.Аничков, Н. Н. Об изменениях аорты кролика при экспериментальном холестериновом стеатозе/ Н.Н. Аничков // Вклад. Путь. Анат. – 1913. – Т. 56, № 2. – С. 379–404.
- 3.Близнюк, С. А. Оценка распространенности семейной гиперхолестеринемии среди лиц с различными категориями риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Близнюк Светлана Александровна, 2020. – 159 с.
- 4.Близнюк, С. А. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь / С. А. Близнюк, М. Г. Бубнова, М. В. Ежов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 247-252. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2532
- 5.Бойцов, С. А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя/ С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, Е.В. Шляхто [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 143–152. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
- 6.Бурлуцкая, А. В. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике: систематический обзор/А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль, А.В. Статова [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 3. – DOI: 10.17513/spno.33515.
- 7.Гайсенок, О.В. Скрининг семейной гиперхолестеринемии среди пациентов в возрасте до 40 лет, подвергнутых дуплексному сканированию сонных артерий, по данным локального регистра/ О.В. Гайсенок, П.А. Курносов, А.С. Леонов,

- Д.А. Затеищikov// Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, №9. - С. 37-41. – DOI: 10.26442/terarkh201890937-41.
- 8.Галимова, Л. Ф. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике/ Л.Ф. Галимова, А.И. Садыкова, Е.С. Слaстникова, Н.Э. Усова//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №. 3. – С. 191-196. DOI: [10.15829/1728-8800-2020-2348](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348).
 - 9.Ежов, М.В. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС)/ М.В. Ежов, С.А. Близнюк, Н.А. Тмоян [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2019. - 5. – С. 7-13.
 - 10.Ежов, М.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации/ М.В. Ежов, В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко// Российский кардиологический журнал. -2023.- Т. 28, № 5.- С. 5471.- DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
 - 11.Ежов, М.В. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии/ М.В. Ежов, С.С. Бажан, А.И. Ершова [и др.]// Атеросклероз.- 2019.- Т. 15,№ 1. -С. 58–98.
 - 12.Емельянчик, В. С. Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии / В. С. Емельянчик, С. Ю. Никулина, Е. Ю. Емельянчик, А. В. Протопопов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 115-120. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5294
 - 13.Емельянчик, Е.Ю. Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование/ Е.Ю. Емельянчик, А.М. Моисеева, В.С. Емельянчик// CardioСоматика.- 2024.- Т. 15, № 1.- С. 19–30.- DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>.
 - 14.Зарипова, Ю.Р. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике / Ю.Р. Зарипова, О.Л. Иго, Е.Г. Михайловская [и др.]// Вопросы практической

- педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 127–132. - DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-127-132.
15. Захарова, И.Н. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант / И.Н. Захарова, И.М. Османов, И.И. Пшеничникова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 17. – С. 294–299. - DOI: [10.21518/2079-701X-2021-17-294-299](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299).
 16. Ишевская, О.П. Серия редких клинических случаев наблюдения пациентов с семейной гиперхолестеринемией / О.П. Ишевская, А.М. Намитоков, С.В. Кручинова, Е.Д. Космачёва // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S3. – С. 53–59.
 17. Карпов, Ю.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2. – С. 5–16.
 18. Концева, А.В. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации / А.В. Концева, Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 393–401. - DOI: [10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401).
 19. Курбанисмаилова, П.М. Проблема выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией / П.М. Курбанисмаилова, А.Б. Попова, Н.Ю. Драненко, И.В. Сергиенко // Клиническая практика. – 2017. – № 3 (31). – С. 61–69.
 20. Кухарчук, В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 1, № 38. – С. 7–42.
 21. Кухарчук, В.В., Малышев, П.П., Мешков, А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и

- терапии / В.В. Кухарчук, П.П. Малышев, А.Н. Мешков // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 76–83.
22. Леонтьева, И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 118–128. - DOI: [10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128).
23. Леонтьева, И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 27–40. - DOI: [10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40).
24. Леонтьева, И.В. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 71–80. - DOI: [10.21508/1027-4065-2017-62-4-71-80](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-71-80).
25. Маль, Г.С. Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы / Г.С. Маль, А.М. Смахтина // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 9, № 32. – С. 43–51. - DOI: [10.24412/2311-1623-2021-32-43-51](https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51).
26. Мамедов, М.Н. Вторичная гиперлипидемия: особенности проявления при различных соматических заболеваниях / М.Н. Мамедов, А.К. Каримов // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 105–110. - DOI: [10.17116/profmed202124031105](https://doi.org/10.17116/profmed202124031105).
27. Мешков, А.Н. Кросссекционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников / А.Н. Мешков, А.И. Ершова, С.А. Шальнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 24–32. DOI: [10.20996/1819-6446-2020-02-17](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17).

28. Мешков, А.Н. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика / А.Н. Мешков, П.П. Малышев, В.В. Кухарчук // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 9. – С. 23–28.
29. Мураталиев, Т.М. Семейная гиперхолестеринемия: современные принципы диагностики и лечения (Часть 1) / Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 51–56.
30. Мураталиев, Т.М. Научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и оптимизации лечения больных семейной гиперхолестеринемией / Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова [и др.] // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2018. – № 3. – С. 5–11.
31. Ойноткинова, О.Ш. Семейная гиперхолестеринемия / О.Ш. Ойноткинова // Вестник терапевта. – 2017. – 10(22). - URL: <https://journaltherapy.ru/wp-content/uploads/2018/10/09.11.17-LRK.pdf> (дата обращения: 21.01.2025).
32. Павлова А.В., Асекритова А.С., Кылбанова Е.С., Местникова С.С. «Определенная» наследственная семейная гиперхолестеринемия в Якутии. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2022. № 4 (29). С. 51-58.
33. Приказ Минздрава России № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». - URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=477456> (дата обращения: 16.12.2024).
34. Пупыкина, В.В. Сравнительная эффективность универсального, таргетного и комбинированного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей 11–13 лет / В.В. Пупыкина, И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский Совет. – 2025. – № 11. – С. 220–227. - DOI: [10.21518/ms2025-284](https://doi.org/10.21518/ms2025-284).
35. Пшеничникова, И.И. Программы предотвращения сердечно-сосудистого риска у пациентов с семейной гиперхолестеринемией / И. И. Пшеничникова,

- М. В. Ежов, В. В. Пупыкина, И. Н. Захарова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2024. – № 4(57). – С. 15-25. – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2024.04.0002. – EDN FVANXB.
36. Пшеничникова, И.И. Детско-родительский каскадный скрининг – эффективный инструмент раннего выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией / И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина, М.В. Ежов, И.Н. Захарова // Медицинский Совет. – 2025. – № 1. – С. 150–154. DOI: [10.21518/ms2025-005](https://doi.org/10.21518/ms2025-005).
37. Пшеничникова, И.И. Блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб – перспективное средство коррекции липидного профиля у детей с семейной гиперхолестеринемией / И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, И.Н. Трунина, В.В. Пупыкина, М.В. Ежов // Медицинский Совет. – 2025. – № 1. – С. 187–194. DOI: [10.21518/ms2025-058](https://doi.org/10.21518/ms2025-058).
38. Пшеннова, В.С. Семейная гиперхолестеринемия / В.С. Пшеннова // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 272–276. DOI: [10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276](https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276).
39. Рожкова, Т.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в амбулаторной практике / Т.А. Рожкова, М.Ю. Зубарева // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 74–75.
40. Садыкова, Д.И. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение / Д.И. Садыкова, Л.Ф. Галимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 119–123.
41. Садыкова, Д.И. Оценка толщины комплекса интима–медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией / Д.И. Садыкова, Л.Ф. Галимова, И.В. Леонтьева, Е.С. Сластникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 152–154. DOI: [10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154).
42. Садыкова, Д.И. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей / Д.И. Садыкова, Л.Ф. Галимова, Е.С. Сластникова // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 124–128.

43. Садыкова, Д.И. Семейная гиперхолестеринемия: каскадный скрининг по пути «ребенок–родитель» / Д.И. Садыкова, Л.Ф. Галимова, Е.С. Слестникова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – Т. 4. – С. 342–345. – DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201303.
44. Садыкова, Д.И. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте / Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 16–21.
45. Садыкова, Д.И. Семейная гиперхолестеринемия у детей: современное состояние проблемы / Д.И. Садыкова, К.Р. Салахова, Л.Ф. Галимова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 231–240. – DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2576>.
46. Сафарова, М.С. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС) / М.С. Сафарова, И.В. Сергиенко, М.В. Ежов [и др.] // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2014. – Т. 3. – С. 7–15.
47. Ежов, М.В. Семейная гиперхолестеринемия / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.Е. Колмакова [и др.] – Москва: ООО «Патисс», 2021. – 84 с.
48. Семейная гиперхолестеринемия. Клинические рекомендации/ Национальное общество по изучению атеросклероза// Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. - 51 с.
49. Сергиенко, И.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. – М., 2017.
50. Симерзин, В.В. Инновационные технологии диагностики и лечения экстремальных семейных гиперхолестеринемий / В.В. Симерзин, О.В. Фатенков, И.В. Гаглоева [и др.]// Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 4 (4). – С. 23–30.

- 51.Смирнов, В.В. Синдром гиперлипидемии у детей и подростков: патогенез, клиника, лечение / В.В. Смирнов, А.А. Накула // Лечащий врач. – 2016. – № 6. – С. 16.
- 52.Суворова, Н.Н. Новое направление оппортунистического скрининга семейной гиперхолестеринемии в системе первичной медико-санитарной помощи Москвы / Н.Н. Суворова, Ж.В. Зюзина, Л.О. Минушкина [и др.]// Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 1. – С. 10–15.
- 53.Хрипунова, А.А. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в российской популяции / А.А. Хрипунова, О.И. Боева, А.Р. Джанибекова [и др.] // Терапия. – 2020. – № 5 (39). – С. 147–156.
- 54.Чубыкина У.В. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией / У. В. Чубыкина, О. И. Афанасьева, Н. А. Тмоян, М. В. Ежов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 2(39). – С. 43-48. – DOI 10.34687/2219-8202.jad.2020.02.0006.
- 55.Чубыкина, У.В. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС / У.В. Чубыкина, М.В. Ежов, Т.А. Рожкова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 1. – С. 5–18. – DOI: [10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001](https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001).
- 56.Шахтшнейдер, Е.В. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай / Е.В. Шахтшнейдер, Д.Е. Иванощук, К.В. Макаренкова [и др.]// РКЖ. – 2017. – № 6 (146). – С. 178–179. – DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179.
- 57.Abdul-Razak, S. Diagnostic performance of various familial hypercholesterolaemia diagnostic criteria compared to Dutch lipid clinic criteria in an Asian population / S. Abdul-Razak, R. Rahmat, A. Mohd Kasim [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 264. – DOI: 10.1186/s12872-017-0694-z.
- 58.Abou Khalil, Y. APOE molecular spectrum in a French cohort with primary dyslipidemia / Y. Abou Khalil, O. Marmontel, J. Ferrières [et al.]// Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 10. – P. 5792. – DOI: [10.3390/ijms23105792](https://doi.org/10.3390/ijms23105792).

- 59.Ahmad, Z. Low Prevalence of Mutations in Known Loci for Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in a Multiethnic Patient Cohort / Z. Ahmad, B. Adams-Huet, C. Chen [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2012. – Vol. 5, № 6. – P. 666–675.
- 60.Akiyamen, L.E. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis / L.E. Akiyamen, J. Genest, S.D. Shan [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, № 9. – P. e016461. – DOI: 10.1136/bmjopen-2017-0164.
- 61.Alnouri, F. New trends and therapies for familial hypercholesterolemia / F. Alnouri, R.D. Santos // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 22. – P. 6638. – DOI: [10.3390/jcm11226638](https://doi.org/10.3390/jcm11226638).
62. Alonso, R. Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: a clinical practice experience / R. Alonso, O. Muñoz-Grijalvo, J.L. Díaz-Díaz [et al.] // *J Clin Lipidol*. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 584–592. – DOI: 10.1016/j.jacl.2021.04.011.
- 63.Alonso, R. Barriers to early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: current perspectives on improving patient care / R. Alonso, L. Perez de Isla, O. Muñoz-Grijalvo, P. Mata // *Vasc Health Risk Manag*. – 2020. – Vol. 16. – P. 11–25. – DOI: [10.2147/VHRM.S192401](https://doi.org/10.2147/VHRM.S192401).
- 64.Anagnostis, P. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials / P. Anagnostis, K. Vaitis, P. Kleitsioti [et al.] // *Endocrine*. – 2020. – Vol. 69, № 2. – P. 249–261. – DOI: [10.1007/s12020-020-02302-8](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02302-8).
- 65.Asmamaw, M. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-mediated genome editing / M. Asmamaw, B. Zawdie // *Biologics*. – 2021. – Vol. 15. – P. 353–361. – DOI: 10.2147/BTT.S326422.
- 66.Beheshti, S.O. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects / S.O. Beheshti, C.M. Madsen, A. Varbo, B.G.

- Nordestgaard // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75, № 20. – P. 2553–2566. – DOI: [10.1016/j.jacc.2020.03.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057).
67. Bell, D.A. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory / D.A. Bell, A.J. Hooper, R. Bender R [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 49, № 6. – P. 534–537. – DOI: [10.1258/acb.2012.012002](https://doi.org/10.1258/acb.2012.012002).
68. Bell, D.A. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience / D.A. Bell, J. Pang, S. Burrows [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 239, № 1. – P. 93–100. – DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.036](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.036).
69. Benn, M. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication / M. Benn, G.F. Watts, A. Tybjaerg-Hansen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 97, № 11. – P. 3956–3964.
70. Ben-Omran, T. Real-World outcomes with lomitapide use in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia / T. Ben-Omran, L. Masana, G. Kolovou [et al.] // *Adv Ther*. – 2019. – Vol. 36, № 7. – P. 1786–1811. – DOI: [10.1007/s12325-019-00985-8](https://doi.org/10.1007/s12325-019-00985-8).
71. Berberich, A.J. A modern approach to dyslipidemia / A.J. Berberich, R.A. Hegele // *Endocr Rev*. – 2022. – Vol. 43, № 4. – P. 611–653. – DOI: [10.1210/endrev/bnab037](https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037)
72. Berenson G.S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study/ G.S. Berenson, S.R. Srinivasan, W. Bao [et al.]// *N Engl J Med*. -1998.- Vol. 338, №23.- P.1650–1656.- DOI: [10.1056/NEJM199806043382302](https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382302).
73. Besseling, J. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia—Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014)/ J. Besseling, B. Sjouke, J.J. Kastelein // *Atherosclerosis*. – 2015.- Vol.241.- 597–606.
74. Braamskamp M. 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)/M. Braamskamp, G. Langslet, B.W. McCrindle [et al.]//Circulation. -2017.- Vol.136, №4.- P.359–366.
- 75.Braamskamp M.J. Patients with familial hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD then their affected parents/ M.J. Braamskamp, D.M.Kusters, H.J. Avis [et al.]//Circulation.- 2013.- Vol.128, Suppl 22.- A17837.
- 76.Cao Y.X. Improvement of definite diagnosis of familial hypercholesterolemia using an expanding genetic analysis/ Y.X. Cao, D. Sun, H.H. Liu [et al.]//JACC Asia. 2021;1(1):82–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.04.001>.
- 77.Cardiovascular diseases. In: World Health Organization: Official website. - URL: [https://www.who.int/health-topics/ cardiovascular-diseases#tab=tab_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1) (дата обращения: 25.03.2025)
- 78.Casula, M. Refinement of the diagnostic approach for the identification of children and adolescents affected by familial hypercholesterolemia: Evidence from the LIPIGEN study / M. Casula, M. Gazzotti, M.E. Capra; LIPIGEN Group and the LIPIGEN Paediatric Group [et al.] // Atherosclerosis. – 2023. – Vol. 385. – P. 117231. – DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2023.117231](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117231)
- 79.Catapano, A.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 39. – P. 2999–3058. – DOI: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272)
- 80.Chora, J.R. The clinical genome resource (ClinGen) familial hypercholesterolemia variant curation expert panel consensus guidelines for LDLR variant classification / J.R. Chora, M.A. Iacocca, L. Tichý [et al.] // Genet Med. – 2022. – Vol. 24, № 2. – P. 293–306. – DOI: [10.1016/j.gim.2021.09.012](https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.012)
- 81.Civeira, F.; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolaemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolaemia / F. Civeira; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolaemia // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 173, № 1. – P. 55–68

82. Clinical Trial NCT05638022. Pilot Project of Familial Hypercholesterolemia Screening in Newborns in the Czech Republic (CzeCH-IN) // Clinical Trials Registry. – 2022. – URL: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/nct05638022> (дата обращения: 15.02.2025)
83. Cuchel, M. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance / M. Cuchel, F.J. Raal, R.A. Hegele [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44, № 25. – P. 2277–2291. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad197
84. Cuchel, M. Microsomal transfer protein inhibition in humans / M. Cuchel, D.J. Rader // Curr Opin Lipidol. – 2013. – Vol. 24. – P. 246–250
85. D’Erasmus, L. Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Update for 2020 / L. D’Erasmus, A. Di Costanzo, M. Arca // Curr Opin Lipidol. – 2020. – Vol. 31. – P. 56–61
86. Di Taranto, M.D. Genetic heterogeneity of familial hypercholesterolemia: repercussions for molecular diagnosis / M.D. Di Taranto, G. Fortunato // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 3224. – DOI: [10.3390/ijms24043224](https://doi.org/10.3390/ijms24043224)
87. Dron, J.S. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants / J.S. Dron, R.A. Hegele // Curr Opin Lipidol. – 2017. – Vol. 28. – P. 161–169
88. Erasmo, L. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy / L. Erasmo, A.B. Cefalu, D. Noto [et al.] // Adv Ther. – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 1200–1210. – DOI: [10.1007/s12325-017-0531-x](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0531-x)
89. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128 Suppl 5. – P. S213–S256. – DOI: [10.1542/peds.2009-2107C](https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C)
90. Fahed, A.C. Familial hypercholesterolemia: The lipids or the genes? / A.C. Fahed, G.M. Nemer // Nutrition & Metabolism. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 23

91. Familial hypercholesterolaemia: identification and management/National Institute for Health and Care Excellence (NICE)// London. - 2019.- PMID: 31944643.
92. Ference, B.A. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham, K.K. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 32. – P. 2459–2472. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
93. Fiorentino, R. Treatment of dyslipidaemia in children / R. Fiorentino, F. Chiarelli // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 9. – P. 1078. – DOI: 10.3390/biomedicines9091078.
94. Fredrickson, D.S. Editorial: a system for phenotyping hyperlipoproteinemia / D.S. Fredrickson, R.S. Lees // *Circulation*. – 1965. – Vol. 31, № 3. – P. 321–327.
95. Fricaudet, M. Performance assessment of salivary screening in familial hypercholesterolemia in children / M. Fricaudet, P. Di-Filippo, P. Mouli [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2021. – Vol. 331. – P. E183. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.558.
96. Fularski, P. Unveiling familial hypercholesterolemia-review, cardiovascular complications, lipid-lowering treatment and its efficacy / P. Fularski, J. Hajdys, G. Majchrowicz [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 1637. – DOI: 10.3390/ijms25031637.
97. Futema, M. Comparison of the mutation spectrum and association with pre and post treatment lipid measures of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries / M. Futema, U. Ramaswami, L. Tichy [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2021. – Vol. 319. – P. 108–117. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.008.
98. Futema, M. Genetic testing for familial hypercholesterolemia-past, present and future / M. Futema, A. Taylor-Beadling, M. Williams, S.E. Humphries // *J. Lipid Res.* – 2021. – Vol. 62. – P. 100139. – DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100139.
99. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 720–721.

100. George, R. Aligning Policy to Promote Cascade Genetic Screening for Prevention and Early Diagnosis of Heritable Diseases / R. George, K. Kovak, S.L. Cox // *J Genet Couns.* – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 388–399.
101. Gidding, S.S. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations / S.S. Gidding, A. Wiegman, U. Grosej [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2022. – Vol. 29, № 18. – P. 2301–2311. - DOI: 10.1093/eurjpc/zwac200.
102. Ginsberg, H.N. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher / H.N. Ginsberg, D.J. Rader, F.J. Raal [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 473–483.- DOI:10.1007/s1055 016-6685.
103. Goldberg, A.C. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients / A.C. Goldberg, P.N. Hopkins, P.P. Toth [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology.* – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 133–140.
104. Goldstein, J.L. Familial Hypercholesterolemia: Identification of a Defect in the Regulation of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity Associated with Overproduction of Cholesterol / J.L. Goldstein, M.S. Brown // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1973. – Vol. 70, № 10. – P. 2804–2808.
105. Gujral J. Pediatric Dyslipidemia/ J. Gujral// *StatPearls.*- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585106> (дата обращения: 21.04.2025)
106. Gutiérrez-Cortizo, E.N. Detection of Familial Hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program / E.N. Gutiérrez-Cortizo, M.J. Romero-Jiménez, M.E.M. Rodríguez [et al.]// *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 68, № 7. – P. 450–457. - DOI: 10.1016/j.endien.2021.11.017.
107. Harada-Shiba, M. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia / M. Harada-Shiba, H. Arai, S. Oikawa [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2012. – Vol. 19, № 12. – P. 1043–1060.- DOI: 10.5551/jat.14621.

- 108.Hauguel-Moreau, M. Prevalence of familial hypercholesterolaemia in patients presenting with premature acute coronary syndrome / M. Hauguel-Moreau, V. Aïdan, H. Hergault [et al.] // Arch Cardiovasc Dis. – 2022. – Vol. 115, № 2. – P. 87–95. - DOI: 10.1016/j.acvd.2021.11.005.
- 109.Henderson, R. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia / R. Henderson, M. O’Kane, V. McGilligan [et al.] // J Biomed Sci. – 2016. – Vol. 23. – Art. 39.- DOI: 10.1186/s12929-016-0256-1.
- 110.Hermel, M. Monoclonal antibodies, gene silencing and gene editing (CRISPR) therapies for the treatment of hyperlipidemia-the future is here / M. Hermel, M. Lieberman, L. Slipczuk [et al.] // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P.459.- DOI: 10.3390/pharmaceutics15020459.
- 111.Hooper, A.J. Clinical utility gene card for: Sitosterolaemia / A.J. Hooper, D.A. Bell, R.A. Hegele, J.R. Burnett // Eur. J. Hum. Genet. – 2017. – Vol. 25, № 4. – DOI: 10.1038/ejhg.2016.187.
- 112.Hui, L. Breastfeeding in infancy and lipid profile in adolescence / L. Hui, M.E. Kwok, A.E. Nelson [et al.] // Pediatrics. – 2019. – Vol. 143, № 5. – P. 1–8. – DOI: 10.1542/peds.2018-3075.
- 113.Humphries, S.E. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? / S.E. Humphries, G. Norbury, S. Leigh [et al.] // Curr. Opin. Lipidol. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 362–368.
- 114.Ishigaki, Y. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia / Y. Ishigaki, N. Kawagishi, Y. Hasegawa [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 121–127. – DOI: 10.5551/jat.RV17029.
115. Ito, M.K. PCSK9 inhibition with monoclonal antibodies: modern management of hypercholesterolemia / M.K. Ito, R.D. Sanros // J. Clin. Pharmacol. – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 7–32. – DOI: 10.1002/jcph.766.
- 116.Ito, M.K. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia / M.K. Ito, G.F. Watts // Drugs. – 2015. – Vol. 75, № 15. – P. 715–724. – DOI: 10.1007/s40265-015-0466-y.

- 117.Jannes, C.E. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects / C.E. Jannes, R.D. Santos, P.R. de Souza Silva [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 238, № 1. – P. 101–107. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009.
- 118.Jia, X. CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? / X. Jia, S.S. Virani // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, № 7. – Article e012352. – DOI: 10.1161/JAHA.119.012352.
- 119.Kamar, A. The digenic causality in familial hypercholesterolemia: revising the genotype-phenotype correlations of the disease / A. Kamar, A. Khalil, G. Nemer // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – Article 572045. – DOI: 10.3389/fgene.2020.572045.
- 120.Kastelein, J.J. ODYSSEY FH I and FH II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia / J.J. Kastelein, H.N. Ginsberg, G. Langslet [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 43. – P. 2996–3003. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
- 121.Kastelein, J.J. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia / J.J. Kastelein, G.K. Hovingh, G. Langslet [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 195–203. – DOI: 10.1016/j.jacl.2016.12.004.
- 122.Kesavan, G. Innovations in CRISPR-Based Therapies / G. Kesavan // *Mol. Biotechnol.* – 2023. – Vol. 65, № 2. – P. 138–145. – DOI: 10.1007/s12033-021-00411-x.
- 123.Khachadurian, A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia / A.K. Khachadurian // *Am. J. Med.* – 1964. – Vol. 37, № 3. – P. 402–407.
- 124.Kose, E. Cascade screening and treatment of children with familial hypercholesterolemia in Turkey / E. Kose, M. Kose, S.I. Ozturk [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 33, № 10. – P. 1251–1256. – DOI: 10.1515/jpem-2020-0234.

- 125.Kreissl, A. Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children: first year results / A. Kreissl, N. Walleczek, P.R. Espina [et al.]// BMC Pediatr. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 208. – DOI: 10.1186/s12887-019-1586-4.
- 126.Kusters, D.M. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe / D.M. Kusters, C. de Beaufort, K. Widhalm [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2012. – Vol. 97. – P. 272–276. – DOI: 10.1136/archdischild-2011-300081.
- 127.Kusters, D.M. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia / D.M. Kusters, H.J. Avis, E. de Groot [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 312. – P. 1055–1057. – DOI: 10.1001/jama.2014.8892.
- 128.Kusters, D.M. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia / D.M. Kusters, A. Wiegman, J.J. Kastelein, B.A. Hutten // Circ. Res. – 2014. – Vol. 114, № 2. – P. 307–310. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301430.
- 129.Lampropoulou, M. Association between serum lipid levels in Greek children with dyslipidemia and Mediterranean diet adherence, dietary habits, lifestyle and family socioeconomic factors / M. Lampropoulou, M. Chaini, R. Rigopoulos [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1–15. – DOI: 10.3390/nu12061600.
- 130.Langslet, G. Thirty percent of children and young adults with familial hypercholesterolemia treated with statins have adherence issues / G. Langslet, A.K. Johansen, M.P. Bogsrud [et al.] // Am. J. Prev. Cardiol. – 2021. – Vol. 6. – P. 100180. – DOI: 10.1016/j.ajpc.2021.100180.
- 131.Langsted, A. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study / A. Langsted, P.R. Kamstrup, M. Benn [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2016. – Vol. 4, № 7. – P. 577–587. – DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30042.
- 132.Lázaro, P. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia / P. Lázaro, L. Pérez de Isla, G.F. Watts [et al.] // J. Clin. Lipidol. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 260–271. – DOI: 10.1016/j.jacl.2017.01.002.

- 133.Lee, C.J. 2022 Consensus statement on the management of familial hypercholesterolemia in Korea / C.J. Lee, M. Yoon, H.J. Kang [et al.] // Korean J. Intern. Med. – 2022. – Vol. 37, № 5. – P. 931–944. – DOI: 10.3904/kjim.2022.121.
- 134.Loaiza, N. Taking one step back in familial hypercholesterolemia: STAP1 does not alter plasma LDL (Low-Density Lipoprotein) cholesterol in mice and humans / N. Loaiza, M.L. Hartgers, L.F. Reeskamp [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2020. – Vol. 40, № 4. – P. 973–985. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313470.
- 135.Louter, L. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences / L. Louter, J. Defesche, J. Roeters van Lennep // Atheroscler. Suppl. – 2017. – № 30. – P. 77–85. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.019.
- 136.Luirink, I.K. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia / I.K. Luijck, A. Wiegman, D.M. Kusters [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 381, № 16. – P. 1547–1556. – DOI: 10.1056/NEJMoa181645.
- 137.Mach, F. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.]; ESC Scientific Document Group // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111–188. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 138.Mainieri, F. Recent advances on Familial Hypercholesterolemia in children and adolescents / F. Mainieri, V.M. Tagi, F. Chiarelli // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 1043. – DOI: 10.3390/biomedicines10051043.
- 139.Marks, D. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia / D. Marks, M. Thorogood, H.A.W. Neil [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 168, № 1. – P. 1–14.
- 140.Martin, A.C. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia / A.C. Martin, S.S. Gidding, A. Wiegman [et al.] // J. Lipid Res. – 2017. – Vol. 58, № 9. – P. 1765–1776. – DOI: 10.1194/jlr.S074039.
- 141.Matsunaga, K. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan / K. Matsunaga, A. Mizobuchi, H. Ying Fu [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2022. – Vol. 29, № 6. – P. 839–849. – DOI: 10.5551/jat.62780.

142. McGill, H.C. Jr. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth / H.C. McGill Jr., C.A. McMahan, G.T. Malcom [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, № 1. – P. 95–106. – DOI: 10.1161/01.ATV.17.1.95.
143. Mirzaee S., Choy K.W., Doery J.C.G. et al. The tertiary hospital laboratory; a novel avenue of opportunistic screening of familial hypercholesterolemia // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2019. – V. 23. – P. 100354.
144. Močnik, M. Lipid biomarkers and atherosclerosis old and new in cardiovascular risk in childhood / M. Močnik, N. Marčun Varda // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2237. – DOI: 10.3390/ijms24032237.
145. Mosca, S. Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents / S. Mosca, G. Araújo, V. Costa [et al.] // *J. Nutr. Metab.* – 2022. – P. 4782344. – DOI: 10.1155/2022/4782344.
146. Motazacker, M.M. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia / M.M. Motazacker, J. Pirruccello, R. Huijgen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. - №33(11). – P.1360-1366. - DOI: 10.1093/eurheartj/ehs010.
147. Müller, C. Hypercholesterolemia, Angina Pectoris / C. Müller Xanthomata // *Acta Med Scand.* – 1938. - № 95(S89). – P. 75-84.
148. Mundal, L.J. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia / L.J. Mundal, J. Igland, M.B. Veierød [et al.] // *Heart.* - 2018. - Vol. 104. - P. 1600–1607. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312706
149. Mytilinaiou, M. Familial Hypercholesterolemia: new horizons for diagnosis and effective management/ M. Mytilinaiou, I. Kyrou, M. Khan [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2018. - №9.- P.1–29. - DOI: 10.3389/fphar.2018.00707.
150. Napoli, C. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study / C. Napoli, C.K. Glass, J.L. Witztum [et al.] // *Lancet.* - 1999. - Oct 9. - №;354(9186). –P.1234-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02131-5.

151. Nishikawa, R. A resuscitated case of acute myocardial infarction with both familial hypercholesterolemia phenotype caused by possibly oligogenic variants of the PCSK9 and ABCG5 genes and type I CD36 deficiency /R. Nishikawa, M. Furuhashi, M. Hori [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2022. - №29(4). – P.551–557. - DOI: 10.5551/jat.58909.
152. Nordestgaard, B.G. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries [et al.] // Eur Heart J. – 2013. - №34(45). - P.3478-90. - DOI: 10.1093/eurheartj/eh273.
153. Nurmohamed, N.S. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4 / N.S. Nurmohamed, A.M. Navar, J.J. Kastelein // J Am Coll Cardiol. – 2021. - Mar 30. - №77(12). P.1564-1575. - DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.079. PMID: 33766264.
154. Oosterveer, D.M. Clinical and genetic factoris influencing cardiofascular risk in patients with familial hypercholesterolemia / D.M. Oosterveer, J. Versmissen, A.F. Schinkel [et al.]//Clin Lipidol. -2010. -V. 5. - P. 189–97.
155. Pan, J. Association of carotid atherosclerosis with lipid components in asymptomatic low-income Chinese: a population-based cross-sectional study /J. Pan, J. Liu, H. Wang [et al.] //Front Neurol. – 2020. - №11. – P. 276. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00276>.
156. Pérez, de Isla L. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) / de Isla L. Pérez, R. Alonso, N. Mata [et al.] //Circulation. – 2017. - №135(11). – P.21332144. - DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
157. Pijlman, A.H. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands / A.H. Pijlman, R. Huijgen, S.N. Verhagen [et al.] //Atherosclerosis. – 2010. - №209(1). – P.189-194.- doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014.

- 158.Raal, F.J. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia in South Africa: The Wits FIND-FH Program / F.J. Raal, E.M. Bahassi, B. Stevens [et al.] *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2020. – Nov. - №40(11). – P.2747-2755. - DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315040.
- 159.Raal, F.J. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia /F.J. Raal, D. Kallend, K.K. Ray [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. - №16,382(16). – P.1520–1530. - DOI:10.1056/ NEJMoa1913805.
- 160.Raal, F.J. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia /F.J. Raal, R.S. Rosenson, L.F. Reeskamp [et al.] // *N Engl J Med.*- 2020. - №383(8). - P.711–720. - DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.
- 161.Raal, F.J. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, place controlled trial /F.J. Raal, E.A. Stein, R. Dufour [et al.] // *Lancet.* 2015/. - №385(9965). – P.331-40. - DOI:10.1016 S0140-6736(14)61399.
- 162.Rader, D.J. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment / D.J. Rader, J. Cohen, H.H. Hobbs // *J Clin Invest.* – 2003. - №111. –P. 1795–803. - DOI: 10.1172/JCI18925.
- 163.Ray, K.K. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol / K.K. Ray, H.E. Bays, A.L. Catapano [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019/ №380(11). – P.1022-32. - DOI:10.1056/NEJMoa1803917.
- 164.Ray, K.K., Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol / K.K. Ray, U. Landmesser, L.A. Leiter [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017/ - №376. – P.1430-40. -DOI:10.1056/NEJMoa1615758.
- 165.Ray, K.K. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomiz Clinical Trial /K.K. Ray, R.M. Stoekenbroek, D. Kallend [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2019/ - №4(11). – P.1067-75. - DOI:10.1001/jamacardio.2019.3502.
- 166.Reijman, M.D. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial

- hypercholesterolaemia / M.D. Reijman, A. Schweizer, A.L.H. Peterson [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2022. - №29(9). P.1361–1368. - DOI:10.1093/ eurjpc/zwac025.
167. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group // BMJ. 1991. V. Oct. 303(6807). P. 893-896.
168. Ritchie, S.K. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: The CARDIAC project / S.K. Ritchie, E.C. Murphy, C/ Ice [et al.] // Pediatrics. - 2010. – Aug. - №126(2). – P.260-265. - DOI: 10.1542/peds.2009-2546.
169. Robinson, J.G. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events / J.G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf [et al.] // N Engl J Med. – 2015/ - №372(16). – P.1489-99. DOI:10.1056/NEJMoa1501031.
170. Roch, V.Z. Present, and future of Familial Hypercholesterolemia management / VZ Roch, R. Past Santos // Methodist Debaque Cardiovasc J. – 2021. - №17(4). – P.28–35. - DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.887>.
171. Safarova, M.S. Association of a family history of coronary heart disease with initiation of statin therapy in individuals at intermediate risk: post hoc analysis of a randomized clinical trial / M.S. Safarova, K.R. Bailey, I.J. Kullo // JAMA Cardiol. – 2016. – V. 1. – № 3. – P. 364–366. - DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0227.
172. Sanin, V. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study / V. Sanin, R. Schmieder, S. Ates [et al.] // European Journal of Public Health. – 2022. – T. 32. – №. 3. – C. 422-428. DOI: 10.1093/eurpub/ckac007.
173. Sanin, V. Nie zu früh: Screening auf familiäre Hypercholesterinämie / V. Sanin, H. Schunkert // MMW-Fortschritte der Medizin. – 2025. – T. 167. – №. 5. – C. 56-59. - DOI:10.1007/s15006-025-4744-7.
174. Santos, R.D. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia / R.D. Santos, A. Ruzza, G.K. Hovingh [et al.] // N Engl J Med. – 2020. - №383(14). – P. 1317–1327. - DOI:10.1056/ NEJMoa2019910.

- 175.Schefelker, J.M. Screening and management of dyslipidemia in children and adolescents / J.M. Schefelker, A.L. Peterson // J Clin Med. – 2022. - №11(21). – P.6479. - DOI: 10.3390/jcm11216479.
- 176.Seidah, N.G. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Inhibitors in the Treatment of Hypercholesterolemia and other Pathologies / N.G. Seidah // CPD. - 2013. - № 19(17). P. 3161-3172.- DOI: 10.2174/13816128113199990313.
- 177.Setia, N. Familial Hypercholesterolemia: Cascade Screening in Children and Relatives of the Affected / N. Setia, R. Saxena, J.P.S. Sawhney [et al.] // Indian J Pediatr. – 2018. – May. - №85(5). - P.339-343. -DOI: 10.1007/s12098-017-2589-5.
- 178.Soutar, A.K. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia / A.K. Soutar, R.P. Naoumova // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. – 2007. - №4(4). – P. 214-225. - DOI: 10.1038/ncpcardio0836.
- 179.Stefanutti, C. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties / C. Stefanutti, U. Julius // Atheroscler Suppl. – 2013. - №14. P.19-27. - DOI: 10.1016/j.atherosclerosisissup.2012.10.021.
- 180.Stewart, J.. Hyperlipidemia / J. Stewart, T. McCallin, J. Martinez [et al.] // Pediatr Rev. – 2020. – Aug. - №41(8). – P. 393-402. - DOI:10.1542/pir.2019-0053.
- 181.Sturm, A.C. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel / A.C. Sturm, J.W. Knowles, S.S. Gidding [et al.] // J Am CollCardiol. – 2018. - №72(6). – P. 662–680. - DOI: 10.1016/j. jacc.2018.05.044.
- 182.Susekov, A.V. Ezetimibe cholesterol absorption inhibitor, new possibilities in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis / A.V. Susekov, N.B. Gornyakova, M.Y. Zubareva [et al.] // Terapevticheskiy arkhiv. – 2005. - №77(8). – P. 24—9. (in Russian).
- 183.Sustar, U. Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations / U. Sustar, O. Kordonouri, M. Mlinaric [et al.] //Genetics in Medicine. - 2022. - T. 24. - №. 10. - C. 2103-2111. - DOI: 10.1016/j.gim.2022.06.010.

184. Tada, H. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease / H. Tada, M.A. Kawashiri, A. Nomura [et al.] // J Clin Lipidol. – 2018. - №6. – P.1436–1444. - DOI:10.1016/j.jacl.2018.08.006.
185. Tada, H. Familial Hypercholesterolemia: a narrative review on diagnosis and management strategies for children and adolescents / H. Tada, M. Takamura, M. Kawashiri // Vasc Health Risk Manag. – 2021. - №17. – P. 59–67. - DOI: [10.2147/VHRM.S266249](https://doi.org/10.2147/VHRM.S266249).
186. Taylo, A. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project / A. Taylor, D. Wang, K. Patel [et al.] // Clin Genet. – 2009. - № 77(6). – P. 572-580. - DOI:10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x.
187. Teramoto, T. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan / T. Teramoto, J. Sasaki, S. Ishibashi [et al.] // JAT. – 2013. - № 20(6). – P. 517-523. - DOI: 10.5551/JAT.15792
188. The WHO Child Growth Standards. Body mass index-for-age (BMI-for-age), World Health Organization: website. – URL: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age> (дата обращения: 03.04.2025)
189. The WHO Child Growth Standards. Growth reference 5–19 years. BMI-for-age, 2007 World Health Organization: website. – URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> (дата обращения: 03.04.2025)
190. Thompson, G.R. HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis / G.R. Thompson // Atherosclerosis. – 2008. №198. – P.247-55. - DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009.
191. Thongtang, N. Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices / N. Thongtang, R. Sukmawan, E.J.B. [et al.] // Preventive Medicine Reports. – 2022. – P. 27. - DOI:10.1016/j.pmedr.2022.101819.

192. Toft-Nielsen, F. Familial hypercholesterolemia prevalence among ethnicities-
systematic review and meta-analysis / F. Toft-Nielsen, F. Emanuelsson, M. Benn //
Front Genet. – 2022. - №13. – P. 840-797. DOI: 10.3389/fgene.2022.840797.
193. Tomlinson, B. Role of PCSK9 Inhibitors in patients with Familial
Hypercholesterolemia / B. Tomlinson, N.G. Patil, M. Fok [et al.] // Endocrinol
Metab (Seoul). – 2021. - №36(2). – P. 279–295. DOI:10.3803/ EnM.2021.964.
194. Umans-Eckenhausen, M.A.W. Review of first 5 years of screening for familial
hypercholesterolaemia in the Netherlands / M.A.W. Umans-Eckenhausen, J.C.
Defesche, E.J.G. Sijbrands [et al.] // The Lancet. – 2001. - №357(9251). P. 165-168.
- DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03587-X.
195. Urbanová, Z. Hyperlipoproteinemie u dětí [Hyperlipoproteinemia in children] / Z.
Urbanová // Vnitr Lek. – 2016.- Fall. - №62(11). – P.882-886. - Czech. PMID:
28128574.
196. Vaclová, M., Freiburger T, Schwarzová L, Tichý L, Vrablík M, Česka R. MedPed -
realita péče o familiární hypercholesterolemie v největším centru [MedPed - the
reality of familial hypercholesterolemia care at the biggest center] / M. Vaclová, T.
Freiberger, L. Schwarzová [et al.] // Vnitr Lek. – 2018. – Winter. - №64(1). – P. 38-
42. Czech. PMID: 29498874.
197. Vaduganathan, M. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass
for future health / M. Vaduganathan, G.A. Mensah, J.V. Turco [et al.] // J Am Coll
Cardiol. – 2022. - №80(25). – P.2361–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2022. 11.005.
198. Vallejo-Vaz, A. J. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia
care in over 60 countries-The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies
Collaboration (FHSC) / A.J. Vallejo-Vaz, M. De Marco, CAT. Stevens [et al.]
//Atherosclerosis. - 2018. - T. 277. - C. 234-255. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.
2018.08.051.
199. Visser, M.E. Antisense oli gonucleotides for the treatment of dyslipidaemia / M.E.
Visser, J.L. Witztum, E.S. Stroes [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. - №33. – P. 1451—
8. 14.

200. Visser, M.E. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia / M.E. Visser, F. Akdim, D.L. Tribble [et al.] // *J Lipid Res.* – 2010. – №51(5). – P.1057–1062. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M002915>.
201. Vrablík, M. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project / M. Vrablík, M. Vaclová, L. Tichý [et al.] // *Physiological research.* – 2017. – T. 66. – C. S1-S9. DOI: 10.33549/physiolres.933600.
202. Wald, D.S. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care / D.S. Wald, J.P. Bestwick, J.K. Morris [et al.] // *N Engl J Med.* -2016 - №375(17). – P.1628–1637. – DOI:10.1056/NEJMoa1602777.
203. Watts, G.F. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation / G.F. Watts, S. Gidding, A.S. Wierzbicki [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2014. - Feb 15. - №171(3). - P.309-25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24418289.
204. Watts, G.F. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia / G.F. Watts, D.R. Sullivan, N. Poplawski [et al.] // *Atheroscler Suppl.* – 2011. - V. 12. - P. 221–63. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosisissup.2011.06.001.
205. Wiegman, A. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment / A. Wiegman, S.S. Gidding, G.F. Watts [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. - №36(36). – P. 2425–2437. - DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
206. Williams, L.A. Nutritional management of pediatric dyslipidemia / L.A. Williams, D.P. Wilson // In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc.; 2000. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395582/> (дата обращения: 15.02.2025)
207. Williams, R.R. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics / R.R. Williams, S.C. Hunt, M.C. Schumacher [et al.] // *Am J Cardiol.* - 1993. - № 72(2). – P.171-176. - DOI: 10.1016/0002-9149(93)90155-6.

208. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial Hypercholesterolemia (FH): Report of a WHO Consultation, Paris, France: World Health Organization; 1997.
209. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia. Report of a second WHO consultation // Geneva: World Health Organization; 1999.
210. Yu, C.H. School-based universal screening for hypercholesterolemia in children / C.H. Yu, Lai J. Cheng-Yen, C.H. Lin // *Pediatr Neonatol.* – 2022. – Jul. № 63(4). – P. 355-360. - DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.12.013.
211. Yu-Poth, S. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis / S. Yu-Poth, G. Zhao, T. Etherton [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1999. - № 69(4). – P. 632–646. - DOI: [10.1093/ajcn/69.4.632](https://doi.org/10.1093/ajcn/69.4.632).
212. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet.* – 2004. - № 364. - P. 937. - DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
213. Zhao, H. In Vivo AAV-CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia / H. Zhao, Y. Li, L. He [et al.] // *Circulation.* – 2020. № 141(1). – P. 67–79. – DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042476](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042476).
214. Zubieliënė, K. Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities / K. Zubieliënė, G. Valterytė, N. Jonaitienė [et al.] // *A Literature Analysis. Medicina (Kaunas).* - 2022. - Nov.17, 58(11). - p.1665. - DOI: [10.3390/medicina58111665/](https://doi.org/10.3390/medicina58111665/)
215. Zuurbier, L.C. Successful genetic screening and creating awareness of familial hypercholesterolemia and other heritable dyslipidemias in the Netherlands / L.C. Zuurbier, J.C. Defesche, A. Wiegman // *Genes (Basel).* -2021. - №12. –P. 1168. - DOI: [10.3390/genes12081168](https://doi.org/10.3390/genes12081168).