

## НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОПОРТУНИСТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ МОСКВЫ

Н.Н. Суворова<sup>1\*</sup>, Ж.В. Зюзина<sup>1</sup>, Л.О. Минушкина<sup>2</sup>, А.А. Рогожина<sup>2</sup>, И.К. Иосава<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## A NEW DIRECTION OF OPPORTUNIST SCREENING FOR FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA IN THE PRIMARY HEALTH CARE SYSTEM IN MOSCOW

N.N. Suvorova<sup>1\*</sup>, Zh.V. Zyuzina<sup>1</sup>, L.O. Minushkina<sup>2</sup>, A.A. Rogozhina<sup>2</sup>, I.K. Iosava<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Polyclinic No 62, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: suvorova\_n\_n@mail.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – оценка распространенности семейной гиперхолестеринемии (СГХС) на выборке населения молодого и среднего возраста, прикрепленного к городской поликлинике Москвы, с использованием возможностей лаборатории первичного звена и Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

**Материалы и методы.** Проведен оппортунистический скрининг СГХС по лабораторной и медицинской информационной базе данных ЕМИАС среди 11 564 человек (женщин – 58%): мужчин в возрасте 18–55 лет и женщин в возрасте 18–60 лет, обратившихся в амбулаторно-поликлинический центр Москвы (обслуживаемое население – 210 000 человек) с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г. Для установления СГХС использовались критерии Голландской сети липидных клиник The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) без проведения генетического тестирования. По лабораторным данным выявлено 189 человек с уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) выше 4,9 ммоль/л. После исключения 6 случаев вторичной гиперхолестеринемии в исследование вошли 183 человека (женщин – 74%), средний возраст 50,1 ± 7,2 года (женщин – 52,5 ± 5,8 года, мужчин – 43,0 ± 8,0 лет,  $p=0,001$ ). Средний уровень ЛПНП составил 5,76 ± 0,55 ммоль/л (у женщин – 5,78 ± 0,55 ммоль/л, у мужчин – 5,71 ± 0,53 ммоль/л,  $p=0,5$ ). В исследуемой группе 37 человек имели уровень ЛПНП выше 6,4 ммоль/л; 61 –отягощенный семейный анамнез ранних атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ); 65 – АССЗ; 49 – цереброваскулярную болезнь (ЦВБ); 13 – ишемическую болезнь сердца (ИБС); 3 – ИБС и ЦВБ; 13 больных – сухожильные ксантомы; 4 молодые женщины – липоидную дугу роговицы. Гиполипидемическую терапию статинами получали 26 (14%) больных.

Оценка вероятности СГХС по критериям DLCN в исследуемой группе проводилась сначала по лабораторным показателям ЛПНП, а затем по рассчитанным с поправкой на гиполипидемическую терапию значениям ЛПНП.

**Результаты.** Оцененная по критериям DLCN без поправки на гиполипидемическую терапию СГХС у 13 больных может расцениваться как определенная (более 8 баллов), у 26 больных – как вероятная (6–8 баллов), у 144 – как возможная (3–5 баллов). Частота определенной/вероятной СГХС составила 1:296. После поправки на гиполипидемическую терапию у 15 больных полученные данные позволили говорить об определенной СГХС, у 35 больных – о вероятной, у остальных 133 больных СГХС могла быть расценена как возможная. Таким образом, частота определенной/вероятной СГХС по шкале DLCN в исследуемой возрастной группе больных после поправки на гиполипидемическую терапию составила 1:231, что сопоставимо с результатами последних исследований по распространенности СГХС.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности СГХС у трудоспособного населения Москвы и подтверждают актуальность оппортунистического скрининга с использованием возможностей лаборатории первичного звена и ЕМИАС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, оппортунистический скрининг, липопротеиды низкой плотности, Голландские критерии липидных клиник DLCN, распространенность.

### Abstract

**Purpose.** To evaluate the prevalence of familial hypercholesterolemia (FHC) in a sample of young and middle-aged population in one Moscow outpatient unit. Data from the primary care laboratory and unified medical information analytical system (UMIAS) were used.

**Materials and methods.** FHC opportunistic screening using UMIAS laboratory and medical information database was done to 11 564 people (female – 58%) aged 18–55 for male and 18–60 for female who visited one Moscow outpatient unit which consulted 210 000 people from September 2017 to October 2018. To determine FHC, the criteria of Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) were used without genetic testing. Laboratory findings identified 189 people as having low-density lipoprotein (LDL) levels above 4.9 mmol/l. After excluding 6 cases of secondary hypercholesterolemia, 183 patients were taken in the trial: female – 74%, mean age 50.1 ± 7.2 (female – 52.5 ± 5.8, male – 43.0 ± 8.0,  $p=0.001$ ). Average LDL level was 5.76 ± 0.55 mmol/l (female – 5.78 ± 0.55, male – 5.71 ± 0.53,  $p=0.5$ ). In the studied group, 37 people had LDL levels above 6.4 mmol/l; 61 – burdened family history of early atherosclerotic cardiovascular

diseases (ASCVD); 65 – ASCVD: 49 – cerebrovascular disease (CVD); 13 – ischemic heart disease (IHD); 3 – IHD and CVD; 13 – tendon xanthomas; 4 young women – lipid corneal arch. Lipid-lowering therapy with statins was prescribed to 26 (14%) patients.

According to DLCN criteria, FHC probability in the studied group was first assessed by LDL laboratory parameters, and then by calculated LDL values adjusted for LDL-lowering therapy.

**Results.** If to be assessed by DLCN criteria without adjustment for LDL-lowering therapy, FHC in 13 patients can be regarded as definite (more than 8 points), in 26 patients – as probable (6–8 points), in 144 – as possible (3–5 points). The rate of definite/probable FHC was 1:296. After adjusting for LDL-lowering therapy, definite familial hypercholesterolemia may be regarded as possible in 15 patients; in 35 patients – as probable, and in the remaining 133 patients – as possible. Thus, the rate of definite/probable FHC by DLCN scale in the studied age group of patients after adjusting for LDL-lowering therapy was 1:231, which is comparable to the results of recent studies on FHC prevalence.

**Conclusion.** The data obtained have demonstrated a high FHC prevalence in working population in Moscow what highlights the need for opportunistic screening among this population using primary care laboratory and UMIAS data.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, opportunistic screening, low-density lipoprotein, Dutch Lipid Clinic Network, DLCN, prevalence.

*Ссылка для цитирования: Суворова Н.Н., Зюзина Ж.В., Мишушкина Л.О., Рогожина А.А., Иосава И.К. Новое направление opportunistic скрининга семейной гиперхолестеринемии в системе первичной медико-санитарной помощи Москвы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 10–15.*

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наиболее распространенное моногенное заболевание преимущественно с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией генов, ответственных за рецепторное поглощение клетками холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Это приводит к стойкому повышению его уровня в крови и сопровождается преждевременным, как правило в молодом возрасте, развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС), а также отложением холестерина в тканях в виде кожных и сухожильных ксантом, периорбитальных ксантелазм, липоидной дуги роговицы и поражения суставов [1, 2]. СГХС диагностируется на основании клинических критериев (наиболее часто используются критерии Голландской сети липидных клиник) с последующим, если имеется возможность, генотипированием – таргетным секвенированием генов рецептора ЛПНП (LDLR), аполипопротеина В (АПОВ), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9) и некоторых других [3].

В Европейских рекомендациях по ведению больных с дислипидемиями СГХС выделяется как категория очень высокого риска. Настороженность в отношении этой группы больных сегодня неслучайна, так как представления о СГХС как о редком заболевании кардинально изменили результаты крупных эпидемиологических исследований, в том числе с верификацией диагноза с помощью генетического тестирования, показавших очень высокую распространенность СГХС – 1:217 [4], 1:216 [4], 1:250 [6]. Основываясь на экстраполяции оценочных значений распространенности СГХС во всем мире насчитывает от 14 до 34 млн человек, еще более высокая распространенность наблюдается в субпопуляциях с эффектом основателя (например, жители Африки голландского происхождения) и может достигать 1:100. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в Кемеровской и Тюменской областях Российской Федерации распространенность определенной/вероятной СГХС составляет 1:108 [7].

Среди лиц с АССЗ распространенность СГХС в 18 раз выше (1:17), чем в общей популяции (1:311), по метаанализу 62 исследований, включивших более 7,3 млн человек (без существенных различий во всех регионах мира, где проводились исследования). Около 15% инфарктов миокарда в возрасте до 55 лет связаны с СГХС.

Несмотря на доступность различных методов клинической диагностики и снижение стоимости генетического тестирования в последние годы, выявляемость СГХС продолжает оставаться чрезвычайно низкой и не превышает 1% [8, 9].

Причиной этого является в первую очередь сложность диагностики заболевания, которое долгое время протекает без симптомов, а также, как показали опросы, плохая осведомленность врачей о заболевании: осведомленность о рекомендациях по СГХС в странах Западной Европы составила 61%, в Японии – 47% [10]. Опрос врачей, проведенный на юге России, показал: несмотря на то что 31% специалистов знают о значительной распространенности СГХС, только 5% осведомлены о ее крайне высоком сердечно-сосудистом риске [11].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС сложно оценить с помощью традиционных инструментов оценки риска. Риск ИБС повышен для всех больных СГХС, но ни один из традиционных методов оценки не позволяет рассчитать 10-летний риск ИБС для данной категории больных. Получены убедительные данные, что использование стандартной оценки по системе SCORE для больных СГХС приводит к недооценке риска [12, 13]. Несмотря на то что факторы риска при СГХС такие же, как и в общей популяции, у данной группы пациентов они усиливаются и время манифестации АССЗ определяется скоростью кумулятивного эффекта и зависит от уровня ЛПНП, поэтому всем пациентам с СГХС требуются изменение образа жизни, долгосрочная гиполипидемическая терапия и динамическое наблюдение, что может существенно снизить риск АССЗ [14–17].

Следствием низкой и несвоевременной выявляемости СГХС (чаще всего заболевание диагностируется уже после первого сердечно-сосудистого события) становится запоздалая и часто неадекватная терапия. Многочисленные исследования показали, что риск раннего развития АССЗ у нелеченых больных с СГХС увеличивается в 10 раз [9, 18], а эффективная ранняя гиполипидемическая терапия значительно улучшает прогноз, снижая риск АССЗ до 70% [19].

Для выявления больных СГХС в настоящее время используется 4 вида скрининга.

1. Универсальный – обследование больших когорт населения, желательно молодых или детей, в том числе

динамический скрининг в 3, 7, 9, 11, 18 лет. Требуется больше ресурсов и финансовых затрат [14].

2. Таргетный — используется при поиске лиц СГХС среди взрослого населения с ранним развитием АССЗ, у мужчин моложе 55 и женщин моложе 60 лет. Наиболее часто применяется у больных в кардиологических и неврологических стационарах и в отделениях сердечно-сосудистой хирургии. Частота выявления СГХС у таких больных самая высокая, но прогностически поздняя [20, 21].

3. Каскадный — наиболее эффективный метод диагностики СГХС. Используется для выявления СГХС у родственников 1-й и более высоких степеней родства индексного пациента. Частью его является генетическое тестирование [22]. Метод дорогостоящий и имеет ограничения в возможности обследования родственников. Впервые примененный в Нидерландах в 1994 г., сегодня метод успешно используется в ряде скандинавских стран, в Испании, Уэльсе и Новой Зеландии. Несмотря на значительные финансовые затраты, проведенный анализ показал, что раннее выявление и успешное лечение СГХС экономически оправданы и для каждого диагностированного случая сохраняют 3,3 года жизни [23].

4. Опportunистический — экономичный перспективный метод, позволяющий охватить не только лиц с АССЗ, но и асимптомные фенотипы СГХС. Метод основан на исследовании уровня липидов крови всех обращающихся в медицинские учреждения первичного звена. Слабая сторона метода — низкая самостоятельная обращаемость обследованных после получения результатов лабораторных анализов с высокими значениями холестерина крови — может устраняться с помощью оповещения первичного звена об этих отклонениях и дальнейшей активной оценки больных с предполагаемой СГХС.

Новая перспективная разновидность опportunистического скрининга — создание системы оповещения о регистрации высокого уровня липидов на уровне клинической лаборатории [24, 25]. Опportunистический скрининг СГХС предполагает также наличие данных персонального и наследственного анамнеза и фенотипических признаков СГХС и может проводиться по электронным медицинским базам и/или с помощью специальных опросников [26]. Его эффективность основана на взаимодействии лаборатории и клинических отделений медицинского медико-санитарного звена. Данный скрининг требует высокой осведомленности медиков о клинической значимости повышенных уровней липидов и высоких рисках развития сердечно-сосудистых осложнений. Опportunистический скрининг может быть дополнен систематическим поиском пациентов с СГХС через электронные информационные базы данных/истории болезни [23].

Врачи первичной медико-санитарной помощи занимают ключевую позицию в раннем обнаружении и лечении СГХС и должны быть обеспечены консультативной помощью со стороны специалистов-липидологов.

Долгосрочная терапия больных СГХС значительно снижает или устраняет избыточный риск возникновения ИБС, сохраняющийся в течение всей жизни больного, снижая тем самым риск в общей популяции [14].

В связи с этим мероприятия, направленные на выявление асимптомных фенотипов СГХС, должны рассматриваться как приоритетные направления в организации здравоохранения.

Таблица 1

Распределение обследованных по возрасту и полу

Возраст, лет	Все, n (%)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
18–19	404 (3,5)	191 (1,65)	213 (1,84)
20–29	2242 (19,4)	1010 (8,7)	1232 (10,65)
30–39	3239 (28,0)	1421 (12,3)	1818 (15,7)
40–49	2687 (23,2)	1122 (9,7)	1565 (13,5)
50–60	2992 (25,9)	1159 (10,0)	1833 (15,8)

Целью исследования была оценка распространенности СГХС на выборке прикрепленного населения городской поликлиники Москвы на основании Голландских критериев The Dutch Lipid Clinic Network с использованием возможностей лаборатории первичного звена и Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы.

#### Материалы и методы

Алгоритм скрининга был разработан с учетом методических рекомендаций «Диагностика кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения» [27]. В исследование включались мужчины в возрасте 18–55 лет, женщины в возрасте 18–60 лет, которые обращались в ГБУЗ «ГП № 62 ДЗМ» (обслуживаемое население — 210 000 человек) с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г. и которым проводилось исследование липидов крови. Всего скринированы 11 564 человека (женщин — 58%). Распределение по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Исследование липидов проводилось в сыворотке венозной крови ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе Siemens Advia 2400 реагентами ADVIA Chemistry (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Первоначальный отбор пациентов для скрининга проводился по данным лабораторной информационной системы. Были отобраны лица, у которых уровень холестерина ЛПНП был выше 4,9 ммоль/л. После удаления дубликатов (оставлялись наивысшие значения ЛПНП) информация передавалась врачу кабинета профилактики, который приступал к анализу медицинской документации (клинических диагнозов и состояний обследованных), используя ЕМИАС. На втором этапе скрининга исключались больные, с высокой вероятностью имевшие дислипидемию вторичного характера. На третьем этапе проводилась оценка вероятности СГХС у отобранных больных по системе критериев Голландской сети липидных клиник (DLCN) без проведения генетического тестирования.

Используемая система оценки данных обследуемого заключается в определении численных показателей — количества баллов по шкале DLCN [28, 29]. Учитывались следующие критерии:

- семейный анамнез ранней ИБС (<55 лет у мужчин, <60 лет у женщин) и/или повышение уровня ЛПНП более 4,9 ммоль/л у родственников 1-й линии (1 балл);
- наличие у обследуемого ранней ИБС, или цереброваскулярной болезни (ЦВБ), или периферического атеросклероза (1 балл); сухожильных ксантом (6 баллов), липоидной дуги роговицы, появившейся в возрасте до 45 лет (4 балла);

Таблица 2

## Средний уровень ЛПНП в обследованных группах

Обследованная группа	Средний возраст, лет	Средний уровень ЛПНП, ммоль/л	Средний уровень ЛПНП с поправкой на статины, ммоль/л
Все обследованные	50,06 ± 7,22	5,76 ± 0,55	6,10 ± 0,83
Мужчины	43,02 ± 8,06	5,71 ± 0,53	6,02 ± 0,81
Женщины	52,49 ± 5,77	5,78 ± 0,55	6,13 ± 0,82
p	0,001	0,5	0,5

- уровень ЛПНП у обследуемого выше 8,5 ммоль/л (8 баллов), 6,5–8,4 ммоль/л (5 баллов), 5,0–6,4 ммоль/л (3 балла).

Генетическое тестирование – выявление носительства известной мутации LDLR, APOB, PCSK9 (8 баллов) – у обследованных больных не проводилось. На больших данных (26 025 человек) было получено, что у больных с уровнем ЛПНП выше 4,9 ммоль/л секвенирование ДНК выявило причинную мутацию СГХС менее чем в 2% случаев. Однако у носителей мутации СГХС был значительно выше риск ИБС [30]. Отсутствие известной мутации не означает отсутствие СГХС, но и выявление носительства мутации в отсутствие остальных критериев делает наличие СГХС лишь возможным.

Если в соответствии с вышеуказанными критериями обследуемый набирал более 8 баллов, СГХС расценивалась как определенная, 6–8 баллов свидетельствовали о вероятной СГХС, 3–5 – о возможной.

Если оценка наличия СГХС производилась уже на фоне гиполлипидемической терапии, вводилась поправка на лечение, которая зависела от типа и суточной дозы гиполлипидемического препарата, применялись рекомендованные поправочные коэффициенты [31].

Поскольку данных ЕМИАС было недостаточно, пациенты вызывались для осмотра (на наличие сухожильных ксантом и липоидной дуги роговицы) и заполнения опросников. У всех собиралась информация об отягощенном семейном анамнезе по повышенному уровню холестерина и ранних АССЗ, также все обследованные были опрошены по поводу приема гиполлипидемических препаратов. ИБС, ЦВБ, периферический атеросклероз были диагностированы на основании данных ЕМИАС или получены при опросе пациента о наличии у него ранее установленных диагнозов.

### Результаты

На первом, лабораторном этапе скрининга было выявлено 189 человек с уровнем ЛПНП выше 4,9 ммоль/л. На втором этапе были исключены 6 больных в связи с подозрением на вторичную гиперлипидемию (у трех имелась хроническая болезнь почек (ХБП) 3–5-й стадии, у двух – декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2-го типа, у одного – СД 2-го типа и ХБП).

В исследование вошли 183 человека (женщин – 74%), средний возраст 50,06 ± 7,22 года. Уровень ЛПНП у обследованных составил в среднем 5,76 ± 0,55 ммоль/л, достоверных различий по уровню ЛПНП у мужчин и женщин не было.

Из 183 человек у 26 (14%) проводилась гиполлипидемическая терапия статинами. 16 (61%) человек принимали аторвастатин в дозах 20 и 40 мг, остальные – розувастатин в дозах 10 и 5 мг. После пересчета ЛПНП с поправкой на

Таблица 3

### Оценка вероятности наличия семейной гиперхолестеринемии по шкале DLCN в обследованной группе

Баллы по шкале DLCN	Количество больных, n (%)	Количество больных с учетом приема статинов, n (%)
3–5	144 (79)	133 (73)
6–8	26 (14)	35 (19)
Более 8	13 (7)	15 (8)

терапию статинами также не было получено достоверных различий у мужчин и женщин (табл. 2).

Уровень ЛПНП превышал 6,4 ммоль/л у 37 человек, 61 человек имел отягощенный семейный анамнез ранних АССЗ, 65 пациентов – анамнез АССЗ. Из них 49 больных (женщин – 36) имели ЦВБ, 16 больных (женщин – 15) – ИБС, 3 женщины – ИБС и ЦВБ, у 13 больных (женщин – 10) при осмотре выявлены сухожильные ксантомы, у 4 молодых женщин определялась липоидная дуга роговицы.

Оценка вероятности СГХС в исследуемой группе проводилась сначала по лабораторным показателям ЛПНП, а затем по рассчитанным с помощью поправочных коэффициентов (поправка на гиполлипидемическую терапию) значениям ЛПНП. Данные по распределению больных представлены в табл. 3.

На основании первичной оценки по критериям DLCN получены данные, позволяющие судить об определенной СГХС у 13 больных, о вероятной – у 26, о возможной – у остальных 144 больных. Средний балл DLCN в исследуемой группе больных составил 4,72 ± 1,49; у мужчин – 4,49 ± 1,30, у женщин – 4,80 ± 1,53. Достоверных различий между мужчинами и женщинами по среднему баллу DLCN не получено (p=0,5). Частота определенной/вероятной СГХС по критериям DLCN в обследованной возрастной группе оказалась 1:296.

После поправки на гиполлипидемическую терапию суммарное количество баллов DLCN увеличилось и данные оценки позволили говорить у 50 больных об определенной/вероятной СГХС, у остальных 133 больных СГХС могла быть расценена как возможная, что составляет 0,43 и 1,15% обследованной общей популяции соответственно.

Таким образом, частота определенной/вероятной СГХС по шкале DLCN в исследуемой возрастной группе больных после поправки на гиполлипидемическую терапию составила 1:231.

### Обсуждение результатов

Семейная гиперхолестеринемия является наиболее частой генетической причиной ранних АССЗ. Отсутствие эффективной стратегии скрининга, обеспечивающей

своевременную постановку правильного диагноза и начало динамического наблюдения и высокоинтенсивной гиполипидемической терапии, приводит к ранней инвалидизации и высокой летальности больных СГХС.

В структуре гиполипидемической терапии обследованных лиц преобладал аторвастатин (61%), остальные принимали розувастатин, что совпадает с данными исследования СГХС, проведенного в выборке пациентов Москвы и Московской области [32]. Проводимая у обследованных стандартная монотерапия низкими дозами статинов (84%) была неэффективна, ни в одном случае терапия не была усилена эзетимибом, что свидетельствует о недостаточном контроле за достижением целевых значений ЛПНП. Возможно, установленный диагноз СГХС поможет в решении этой проблемы, приведет к интенсификации терапии современными гиполипидемическими препаратами, включая ингибиторы PCSK9.

Исследование показало возможности лаборатории первичного звена и ЕМИАС в диагностике СГХС у трудоспособного населения, обслуживаемого городской поликлиникой.

Полученные нами данные по распространенности определенной/вероятной СГХС наиболее близки к данным, полученным в аналогичном по дизайну австралийском исследовании, в котором при проведении оппортунистического скрининга 4943 взрослых лиц лабораторией первичного звена выявлено 106 больных (средний возраст  $53,2 \pm 12,9$  года), имевших уровень ЛПНП выше  $4,9$  ммоль/л, у 16 СГХС расценивалась по критериям DLCN как определенная/вероятная и распространенность в популяции составила 1:250 [24]. Также наши результаты сопоставимы с результатами, полученными в исследовании, проведенном в другом поликлиническом московском центре. Анализировалась та же возрастная группа лиц (мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет), проходивших диспансеризацию. При обследовании 3850 лиц было выявлено 143 человека (женщин – 74%) с уровнем ЛПНП выше  $4,9$  ммоль/л, средний возраст  $52,8 \pm 8,33$  года. Частота определенной/вероятной СГХС по шкале DLCN в обследованной возрастной группе оказалась 1:296 [13]. Превалирование в обследованных на СГХС группах лиц женского пола объясняется их более частым обращением в амбулаторные медицинские учреждения, что подтверждается данными других исследований [17, 32, 33]. В испанском исследовании при проведении 37 440 лабораторных тестов выявлено 846 человек с уровнем ЛПНП более 200 мг/дл, которые в дальнейшем были обследованы в липидной клинике для выявления индексных случаев с последующим проведением семейного каскадного скрининга. В соответствии с критериями DLCN, у 192 человек СГХС была расценена как определенная/вероятная, у 654 – как возможная, что составляет 0,51 и 1,74% в обследованной общей популяции соответственно. Распространенность определенной/вероятной СГХС составила 1:195, что выше по сравнению с распространенностью СГХС в общей популяции (из расчета 1 на 200–300), из чего был сделан вывод, что оппортунистический поиск индексного случая с помощью лабораторного оповещения и централизованного обследования является эффективной стратегией для проведения национального скрининга для диагностики СГХС [34].

Оппортунистический скрининг в системе первичной медико-санитарной помощи с использованием возможностей лаборатории первичного звена и ЕМИАС является высокоэффективным и экономически оправданным методом выявления СГХС.

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2019. – № 1 (34). – С. 5–43. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Yershova A.I. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2019. – № 1 (34). – P. 5–43. In Russian].
2. Ridker P.M., Cook N.R. Cholesterol evaluation in young adults: absence of clinical trial evidence is not a reason to delay screening // *Ann Int Med*. – 2017. – V. 166. – № 12. – P. 901–902.
3. Reeskamp L.F., Tromp T.R., Defesche J.C. et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia // *Eur J Prev Cardiol*. – 2021. – V. 28. – № 8. – P. 875–883.
4. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 // *Eur Heart J*. – 2016. – V. 37. – № 17. – P. 1384–1394.
5. Buchholz E.M., Rodday A.M., Kolor K. et al. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia (1999–2014) // *Circulation*. – 2018. – V. 137. – № 21. – P. 2218–2230.
6. de Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M. et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES) // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – № 11. – P. 1067–1072.
7. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: a substudy of the ESSE-RF // *PLoS One*. – 2017. – V. 12. – № 7. – P. e0181148.
8. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur Heart J*. – 2013. – V. 34. – № 45. – P. 3478–3490.
9. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T. et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. – 2020. – V. 141. – № 22. – P. 1742–1759.
10. Pang J., Sullivan D.R., Harada-Shiba M. et al. Significant gaps in awareness of familial hypercholesterolemia among physicians in selected Asia-Pacific countries: a pilot study // *J Clin Lipidol*. – 2015. – V. 9. – № 1. – P. 42–48.
11. Помогайбо Б.В., Пугачев М.И., Цома В.В. Оценка осведомленности о семейной гиперхолестеринемии среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2020. – № 2. – С. 20–25. [Pomogaibo B.V., Pugachev M.I., Tsoma V.V. Knowledge and awareness

- of familial hypercholesterolaemia among physicians in south regions of Russian Federation // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2020. – № 2. – P. 20–25. In Russian].
12. Langlois M.R., Descamps O.S., van der Laarse A. et al. EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. – 2014. – V. 233. – № 1. – P. 83–90.
  13. Селюцкая Д.Ю., Рыжих Е.Ю., Минушкина Л.О. и др. Скрининг семейной гиперлипидемии в реальной амбулаторной практике // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2019. – № 4. – С. 31–36. [Selyutskaya D.Yu., Ryzhykh E.Yu., Minushkina L.O. et al. Screening for familial hyperlipidemia in real outpatient practice // *Kremlin Medicine Journal*. – 2019. – № 4. – P. 31–36. In Russian].
  14. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // *J Clin Lipidol*. – 2011. – V. 5. – № 3. – P. 133–140.
  15. Galema-Boers A.M., Lenzen M.J., Engelkes S.R. et al. Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy // *J Clin Lipidol*. – 2018. – V. 12. – № 2. – P. 409–416.
  16. Bianconi V., Banach M., Pirro M. et al. Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels // *Trends Cardiovasc Med*. – 2021. – V. 31. – № 4. – P. 205–215.
  17. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2017. – № 2. – С. 5–15. [Ezhov M.V., Sergiyenko I.V., Duplyakov D.V. et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2017. – № 2. – P. 5–15. In Russian].
  18. Descamps O.S., de Meester A., Cheron P. et al. Silent ischaemia in familial hypercholesterolemia // *Atheroscler Suppl*. – 2003. – V. 4. – № 3. – P. 7–8.
  19. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long-term cohort study // *BMJ*. – 2008. – V. 337. – P. a2423.
  20. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation // *Int J Cardiol*. – 2014. – V. 171. – № 3. – P. 309–325.
  21. De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology // *Atherosclerosis*. – 2015. – V. 241. – № 1. – P. 169–175.
  22. Hopkins P.N., Lane S.R. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: clinical management and concerns // *Curr Opin Lipidol*. – 2017. – V. 28. – № 2. – P. 144–151.
  23. Чубыкина У.В., Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2020. – № 2. – С. 43–48. [Chubykina U.V., Afanas'eva O.I., Tmoyan N.A., Ezhov M.V. Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. – 2020. – № 2. – P. 43–48. In Russian].
  24. 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.
  25. Bell D.A., Hooper A.J., Bender R. et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory // *Ann Clin Biochem*. – 2012. – V. 49. – № 6. – P. 534–537.
  26. Safarova M.S., Bailey K.R., Kullo I.J. 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 // *JAMA Cardiol*. – 2016. – V. 1. – № 3. – P. 364–366.
  27. Минушкина Л.О., Зотова И.В., Чумакова О.С. и др. Диагностика сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно генетического происхождения. Учебно-методическое пособие. М., 2018. 207 с. [Minushkina L.O., Zotova I.V., Chumakova O.S. et al. Diagnosis of cardiovascular diseases mainly genetic origin. Educational and methodological manual. Moscow, 2018. 207 p. In Russian].
  28. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Atherosclerosis*. – 2011. – V. 1. – № 217. – P. 3–46.
  29. Dutch Lipid Clinical Network Score (DLCNS) Online Calculator© 2017 FH Australasia Network. Available from: <https://www.athero.org.au/fh/calculator/>.
  30. Khera A.V., Won H.-H., Peloso G.M. et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2016. – V. 67. – № 22. – P. 2578–2589.
  31. Besseling J., Kindt I., Hof M. et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers // *Atherosclerosis*. – 2014. – V. 233. – № 1. – P. 219–223.
  32. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 77–87. [Sergiyenko I.V., Ansheles A.A. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in the Russian population using the example of Moscow City and Moscow Region // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2018. – V. 14. – № 1. – P. 77–87. In Russian].
  33. Блохина А.В., Ершова А.Н., Мешков А.С. и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 4–10. [Blokhhina A.V., Ershova A.N., Meshkov A.S. et al. Lipid clinic is an efficacious model of preventive medicine // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2021. – V. 17. – № 1. – P. 4–10. In Russian].
  34. Gutiérrez-Cortizo E.N., Romero-Jiménez M.J., Rodríguez M.E.M. et al. Detection of familial hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English edn.)*. – 2021. – V. 68. – № 7. – P. 450–457.