

Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0006

© У. В. Чубыкина, О. И. Афанасьева, Н. А. Тмоян, М. В. Ежов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Чубыкина Ульяна Валериевна, Афанасьева Ольга Ильинична, Тмоян Нарек Арамаисович, Ежов Марат Владиславович. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 43–49. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0006

Абстракт

Семейная гиперхолестеринемия является самым распространенным моногенным заболеванием, связанным с преждевременным развитием ишемической болезни сердца. Осведомленность об эффективности, значимости и доступности скрининговых программ, направленных на идентификацию индексных пациентов и их родственников с семейной гиперхолестеринемией, может привести к существенному снижению бремени сердечно-сосудистых заболеваний. Раннее выявление, инициация адекватной гиполипидемической терапии и контроль за пациентами с семейной гиперхолестеринемией на базе липидных центров приведут к снижению смертности и инвалидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, оппортунистический скрининг, универсальный скрининг, таргетный скрининг, липидные центры, регистр семейной гиперхолестеринемии, липопротеид(а).

Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia

U. V. Chubykina, O. I. Afanasyeva, N. A. Tmoyan, M. V. Ezhov

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Familial hypercholesterolemia is the most common monogenic disease associated with the premature development of coronary heart disease. Awareness of the effectiveness, significance, and availability of screening programs aimed at identifying index patients and their relatives with familial hypercholesterolemia can lead to a significant decrease in the burden of cardiovascular disease. Early detection, initiation of adequate lipid-lowering therapy and monitoring of patients with familial hypercholesterolemia based on lipid centers will lead to decrease in mortality and disability from cardiovascular diseases.

Keywords: familial hypercholesterolemia, cascade screening, opportunistic screening, universal screening, targeted screening, lipid centers, register of familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a).

Введение

Несмотря на значительно возросший интерес, семейная гиперхолестеринемия (СГХС) по-прежнему остается недооцененным, плохо диагностируемым и не подверженным лечению распространенным фактором риска преждевременного развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

СГХС является аутосомно-доминантным моногенным заболеванием, которое характеризуется повышением уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и обусловлена, чаще всего, наличием патогенных мутаций в гене рецептора ЛПНП (*LDLR*), апобелка В (*APOB*) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (*PCSK9*), также встречаются и редкие формы

с аутосомно-рецессивным типом наследования [2]. В настоящее время распространенность гетерозиготной СГХС (геСГХС) оценивается как 1 на 250 человек, что соответствует почти 30 миллионам человек во всем мире [3]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), в Кемеровской и Тюменской областях распространенность определенной и вероятной СГХС составляет 1 на 108 человек [4]. Предположительно, число пациентов с СГХС в нашей стране может превышать 1 миллион [4].

Хорошо известно, что СГХС обуславливает развитие атеросклероза и, как следствие, преждевременную манифестацию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Воздействие высоких концентраций ХС ЛПНП в течение жизни приводит к развитию атеросклеротического поражения в раннем возрасте [5, 6]. В клинической практике СГХС недооценена, и часто диагноз верифицируют только после манифестации сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Время манифестации ССЗ определяется скоростью кумулятивного эффекта и зависит от уровня ХС ЛПНП и наличия других факторов риска [7]. Так, в случаях гомозиготной СГХС, которая опосредована наследованием двух мутантных аллелей в одном из генов и характеризуется крайне высоким уровнем ХС ЛПНП, ССЗ развиваются в возрасте до 20 лет, и, как правило, больные не доживают до 30 лет [8]. Предполагаемый риск развития преждевременного ССЗ у пациентов с геСГХС, которая обусловлена наследованием одной мутантной аллели в одном из трех генов, в 20 раз выше, чем у населения в целом [9], а ССО в течение жизни в 3,9 раза более вероятны, чем у пациентов с аналогичными факторами риска без СГХС [10]. Таким образом, геСГХС влечет за собой значительно больший риск развития ИБС, который, по оценкам, по меньшей мере на 30% выше у женщин в возрасте 60 лет и на 50% выше у мужчин в возрасте 50 лет по сравнению с лицами без СГХС [11]. В России продолжительность жизни у мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин – 62 года [12]. Эти данные свидетельствуют о необходимости ранней диагностики СГХС посредством внедрения в рутинную клиническую практику скрининговых программ и инициации гиполипидемической терапии в молодом возрасте.

Скрининг на семейную гиперхолестеринемию

Крайне высокий риск развития ССЗ, обусловленный СГХС, требует раннего выявления. В настоящее время СГХС диагностируется в менее чем в 1% случаев, за исключением нескольких стран, в которых проводились активные программы скрининга [5]. Для поиска пациентов с СГХС применяются 4 вида скрининга: универсальный, оппортунистический, таргетный и каскадный. Для выявления индексных

пациентов (первых диагностированных пациентов в семье), используют первые три.

Универсальный скрининг направлен на обследование широких слоев населения с целью выявления новых случаев СГХС, в идеале – у лиц моложе 20 лет или до начала полового созревания [13]. International FH Foundation рекомендует проведение скрининга в возрасте от 5 до 10 лет [6], American College of Endocrinology предлагает проводить динамический скрининг детей в возрасте 3, 9, 11 и 18 лет [14], Словения является единственной страной, которая на сегодняшний день успешно внедрила программу универсального скрининга СГХС для детей 5 лет в рутинную клиническую практику [15]. Как выявление индексного пациента (ребенка) методом универсального скрининга, так и проведение обратного каскадного скрининга родителей и родственников, являются наиболее целесообразными и эффективными методами диагностики СГХС. Так, в Великобритании проведено проспективное исследование более чем 10 000 детей в возрасте от одного до двух лет, у которых при иммунизации взят образец крови на липидный профиль и проведено генетическое тестирование на 48 мутаций, ассоциированных с СГХС [16]. В качестве порогового значения для верификации СГХС определен уровень ОХ, соответствующий 95-му перцентилю в совокупности с выявленной мутацией, или 99-й перцентиль без диагностированной мутации. На каждые 1000 обследованных выявлено восемь больных СГХС (четыре ребенка и четыре родителя). Таким образом, скрининг детей и родителей рассматривается как простой, эффективный и практичный метод обследования населения на наличие СГХС [16].

Оппортунистический (возможностный) скрининг основан на исследовании липидов крови (скорректированных по полу и возрасту) у взрослых и детей, обращающихся в медицинские учреждения первичного звена. Данный метод требует более высокой осведомленности медицинских работников о значимости повышенных уровней ХС у пациентов с высоким риском развития ССО, наследственного и персонального анамнеза, фенотипических знаков СГХС. Оппортунистический скрининг может быть дополнен систематическим поиском пациентов с СГХС через электронные истории болезни. Так, в клинике Мейо (США) разработан алгоритм электронного фенотипирования для быстрой идентификации СГХС [17]. Из 131 000 жителей графства Ольмстед было идентифицировано 5992 пациента с первичной гиперлипидемией (средний возраст 52 ± 13 лет, 42% мужчин, ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л), триглицериды < 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) [17]. Метод электронного фенотипирования эффективен как для постановки диагноза, так и для динамической оценки достижения целевых уровней ХС ЛПНП.

Таргетный (прицельный) скрининг направлен в первую очередь на поиск лиц с СГХС среди

взрослых с преждевременным развитием ССЗ (мужчины в возрасте менее 55 лет, женщины – менее 60 лет). Наиболее часто индексные случаи СГХС выявляются в кардиологических и неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии [18]. В 2019 году опубликован метаанализ, который объединил данные 22 исследований и включил 31 436 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которые поступили в отделение интенсивной терапии. Распространенность геСГХС составила 7,3% (95% ДИ: 5,3–10,0%) у пациентов в возрасте до 60 лет и увеличилась до 13,7% (95% ДИ: 8,2–22,0) у пациентов в возрасте до 45 лет [19]. Таким образом, 1 из 21 пациента с ОКС имеет геСГХС, и эта распространенность увеличивается до 1 из 7 у пациентов в возрасте \leq 45 лет. Эти результаты подчеркивают важность таргетного (прицельного) скрининга на наличие СГХС в отделениях интенсивной терапии, в особенности среди лиц молодого возраста.

Каскадный скрининг – наиболее эффективный способ выявления пациентов с СГХС, который способствует проведению профилактических мероприятий, включающих изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ССЗ, а также назначение адекватной лекарственной терапии, снижающей уровень ХС в крови и предотвращающей развитие сосудистых катастроф. Данный метод используется для диагностики родственников первой (родители, сибсы, дети) и более высоких степеней родства от индексного пациента с СГХС. Цикл повторяется (каскадом) для каждого родственника с диагнозом СГХС, тем самым расширяя количество обнаруженных потенциальных объектов. Концентрация ХС ЛПНП обычно превышает двукратный уровень у лиц с СГХС, по сравнению с их незатронутыми родственниками. Родственники первой, второй и третьей степени родства будут иметь вероятность СГХС на 50%, 25% и 12,5% соответственно. Впервые попытки внедрения и систематического использования каскадного скрининга предприняты в Нидерландах в 1994 году, в настоящее время данный алгоритм успешно работает в Дании, Норвегии, Испании, Уэльсе и Новой Зеландии. Программа каскадного скрининга в Нидерландах выявила в среднем 8 родственников с СГХС для каждого индексного случая, было идентифицировано более 28 000 лиц с СГХС и почти 23 000 родственников, что значительно увеличивает долю пациентов с диагностированной СГХС и получающих гиполипидемическую терапию [20]. Данная стратегия тестирования основана на аутосомно-доминантном пути наследования СГХС. В семьях, где выявлена мутация, вызывающая заболевание, генетическое тестирование также может быть частью каскадного скрининга. В настоящее время ограниченные данные свидетельствуют о том, что генетический анализ может добавить дополнительную ценность для клинического каскадного скрининга. Поскольку степень выраженности

гиперхолестеринемии (ГХС) у пациентов с СГХС разная, приблизительно 20% лиц с мутациями *LDLR* и умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП, остаются не диагностированными [20]. Из этого следует, что включение генетического тестирования в каскадный скрининг может улучшить частоту выявления СГХС. Также о пользе этого метода говорят данные программы SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) в Испании, где проведение генетического скрининга способствовало идентификации пациентов с СГХС в более молодом возрасте (средний возраст – 49,5 лет), увеличению приверженности больных гиполипидемической терапии и, соответственно, уменьшению возраста начала такой терапии [5]. Несмотря на разработку различных программ для диагностики пациентов с СГХС, данные американского регистра CASCADE FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia) показывают значительную временную задержку между выявлением ГХС (любой этиологии) (медиана возраста на момент постановки диагноза – 39 лет) и постановкой диагноза СГХС (47 лет) [21]. Эти данные свидетельствуют о необходимости строгого учета пациентов с СГХС, их динамического наблюдения с контролем параметров липидного профиля и приверженности гиполипидемической терапии. Глобальная программа скрининга в Нидерландах показала, что каскадные стратегии тестирования СГХС являются экономически эффективными для выявления новых случаев (затраты на скрининг, пожизненную гиполипидемическую терапию и лечение ССО составили 7500 US \$, в то время как одна сохраненная жизнь приносит 8700 US \$ в год), и для каждого нового диагностированного случая было сохранено 3,3 года жизни [22].

Скрининг гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с СГХС

Согласно метаанализу 2015 года ($n = 1\,320\,581$) распространенность повышенных концентраций липопротеида(а) [Лп(а)] в когорте СГХС достигает 1 из 3 человек [23]. Лп(а) состоит из частицы, подобной ЛПНП, в которой апобелок В100 ковалентно связан с апобелком(а) с помощью одной дисульфидной связи. Высокая распространенность гиперлипопротеидемии(а) [гиперЛп(а)] при СГХС играет важную роль в прогнозе ССО и выборе тактики лечения. СГХС и гиперЛп(а) являются независимыми факторами риска развития ССЗ и их сочетание приводит к исключительно высокому риску развития ИБС [24–28]. Кроме того, у пациентов с СГХС повышенный уровень Лп(а) является независимым предиктором риска ИБС [29]. Таким образом, поскольку оба нарушения липидного обмена являются генетически опосредованными, необходим комплексный подход в скрининге СГХС, учитывающий верификацию лиц с высокой концентрацией Лп(а). При анализе исследования SAFEHART (2927 родственников индексных

пациентов и 755 пробандов с СГХС) проведена оценка распространенности высоких уровней Лп(а) у родственников индексных пациентов с СГХС (исследовались родственники пробандов как с высокой, так и с низкой концентрациями Лп(а)) [30]. Каскадный скрининг индексных пациентов с СГХС и уровнем Лп(а) более 50 мг/дл выявил 1 новый случай гиперЛп(а) на каждые 2,4 пробанда. Каскадный скрининг индексных пациентов с СГХС и уровнем Лп(а) менее 50 мг/дл выявил 1 человека на 5,8 пробанда. В течение 5 лет наблюдения СГХС (отношение рисков [ОР]: 2,47; $p = 0,036$) и повышение концентрации Лп(а) (ОР: 3,17; $p = 0,024$) были связаны с высоким риском возникновения ССЗ или смерти по сравнению с людьми без СГХС и нормальным уровнем Лп(а) [30]. Наибольший риск наблюдался у родственников как с СГХС, так и с повышенным уровнем Лп(а) (ОР 4,40; $p < 0,001$) независимо от традиционных факторов риска. Таким образом, каскадный скрининг на гиперЛп(а) у пациентов с СГХС эффективен для выявления родственников с высоким уровнем Лп(а) и повышенным риском ССЗ, особенно когда у пробанда с СГХС имеется повышенный уровень Лп(а).

Наблюдение и стратегии лечения семейной гиперхолестеринемии

Лечение СГХС направлено на снижение уровня ХС ЛПНП до целевых значений с помощью модификации образа жизни и фармакотерапии, обычно это статины и эзетимиб, а в некоторых случаях – комбинация с моноклональными антителами против PCSK9. Раннее начало гиполипидемической терапии снижает кумулятивную нагрузку ХС ЛПНП при СГХС и эффективно замедляет манифестацию ИБС [31].

Несмотря на имеющиеся возможности гиполипидемической терапии, на сегодняшний день процент пациентов с СГХС, которые получают гиполипидемическую терапию и/или достигают целевых уровней ХС ЛПНП, остается низким. Наряду с этим о важности скрининговых программ для выявления лиц с СГХС в более юном возрасте говорит существенная разница в вероятности возникновения ССО в первичной и вторичной профилактике. Так, первая приводит к снижению смертности от ИБС на 48%, в то время как вторая – всего на 25% [32]. Таким образом, преимущество вторичной профилактики вдвое меньше, чем у пациентов с СГХС при первичной профилактике.

В настоящее время во всем мире ведутся регистры СГХС, которые являются полезным и необходимым инструментом для улучшения системы здравоохранения. Регистры позволяют вести учет пациентов данной группы, проводить своевременную коррекцию гиполипидемической терапии

и существенно облегчают проведение каскадного скрининга.

С 2013 года на территории Российской Федерации действует Российский многоцентровый регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС), который в 2017 году был преобразован в регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недооцененной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии) [33]. Согласно недавно опубликованным данным, за период наблюдения в регистре процент пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, с момента включения до настоящего времени увеличился с 27 до 72 [33]. РЕНЕССАНС включен в крупнейший проект Европейского общества атеросклероза EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), насчитывающий 69 стран-участников [34]. На сегодняшний день в EAS FHSC зарегистрировано 61 370 пациентов с СГХС (средний возраст при включении составил 46,7 года, при постановке диагноза – 44,9 года). Согласно недавно опубликованным предварительным результатам EAS FHSC, при включении в регистр только 59% пациентов получали гиполипидемическую терапию (большинство – статины) [35]. Менее 3% пациентов из группы высокого риска достигли целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл). Анализ крупнейшей базы данных EAS FHSC свидетельствует о необходимости изменений в глобальной политике здравоохранения, которые включают внедрение скрининговых программ и адекватное лечение пациентов с СГХС.

Заключение

СГХС является самым частым генетическим заболеванием, связанным с повышенным риском развития ССЗ. Оно характеризуется низкой осведомленностью как среди населения, так и среди врачей общей практики, несвоевременной диагностикой и неадекватным лечением. Выявление пациентов с СГХС является одним из приоритетов современной профилактической кардиологии и клинической липидологии. Ведение регистра пациентов с СГХС, своевременная и адекватная коррекция и контроль гиполипидемической терапии могут внести существенный вклад в снижении смертности и инвалидизации населения от ССЗ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Neely B, Sniderman AD, Pencina MJ. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2015; 131: 451–458.
2. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 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; 37: 1384–1394.
3. Akioyamen LE, Genest J, Shab SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7 (9): e016461.
4. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efanov AY, Medvedeva IV, Indukaeva EV, Danilchenko YV, Kuzmina OK, Barbarash OL, Deev AD, Shalnova SA, Boytsov SA. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0181148.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478a–3490a.
6. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. International Familial Hypercholesterolemia Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22 (7): 849–854.
7. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 2631–2639.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinbagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Aversa M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia*. *Eur Heart J*. 2014; 35 (32): 2146–2157.
9. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013; 34: 962–971.
10. Villa G, Wong B, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J. Qual Care Clin Outcomes*. 2017; 3: 274–280.
11. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1935–1947.
12. Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arch*. 2009; 81 (9): 23–28. Russian (Мешков АН, Малышев ПП, Кухарчук ВВ. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009; 81 (9): 23–28.)
13. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5 (3): S1–8.
14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessab-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract*. 2017; 23 (2): 1–87.
15. Kusters DM, de Beaufort C, Widbalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, Wiegman A. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012; 97 (3): 272–276. doi:10.1136/archdischild-2011-300081
16. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med*. 2016; 375 (17): 1628e1637.
17. Safarova MS, Bailey KR, Kullo IJ. 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; 1 (3): 364–366.
18. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton P, Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, O'Brien R, Bishop W, George P, Barter PJ, Bates T, Burnett JR, Coakley J, Davidson P, Emery J, Martin A, Farid W, Freeman L, Geelhoed E, Juniper A, Kidd A, Kostner K, Krass I, Livingston M, Maxwell S, O'Leary P, Owaimrin A, Redgrave TG, Reid N, Southwell L, Sutbers G, Tonkin A, Towler S, Trent R; Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). *Atheroscler Suppl*. 2011; 12: 221–263.

19. Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019; 35 (10): 1322–1331.
20. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humpbries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. *Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial Hypercholesterolemia: the Identification and Management of Adults and Children With Familial Hypercholesterolemia.* London, England: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2008.
21. de Goma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Sbrader P, Newman CB, Pokbarel Y, Baum SJ, Hemphill LC, Hudgins LC, Ahmed CD, Gidding SS, Duffy D, Neal W, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Ballantyne CM, Linton MF, Duell PB, Shapiro MD, Moriarty PM, Knowles JW. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE- familial hypercholesterolemia registry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016; 9: 240–249.
22. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med.* 2004; 4 (1): 97–104.
23. Miller PE, Martin SS, Toth PP, Santos RD, Blaba MJ, Nasir K, Virani SS, Post WS, Blumenthal RS, Jones SR. Screening and advanced lipid phenotyping in familial hypercholesterolemia: The Very Large Database of Lipids Study – 17 (VLDL-17). *J ClinLipidol.* 2015; 9: 676–683.
24. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimyn L, Lypez-Miranda J, Padry T, Muciz O, Duaz-Duaz JL, Mauri M, Ordovás JM, Mata P. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: An important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (19): 1982–1989.
25. Alonso R, Mata P, Muciz O, Fuentes-Jimenez F, Duaz JL, Zambyn D, Tomás M, Martin C, Moyon T, Croyal M, Thebrez A, Lambert G. PCSK9 and lipoprotein(a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2016; 254: 249–253.
26. Lingsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 577–587.
27. Chan DC, Pang J, Hooper AJ, Burnett JR, Bell DA, Bates TR, van Bockxmeer FM, Watts GF. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 633–638.
28. Jansen AC, van Aalst-Coben ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004; 256: 482–490.
29. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muciz O, Duaz-Duaz JL, Saltijeral A, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Zambyn D, Piedecausa M, Cepeda JM, Mauri M, Galiana J, Brea B, Sanchez Mucoz-Torrero JF, Padry T, Argueso R, Miramontes-González JP, Badimyn L, Santos RD, Watts GF, Mata P. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017; 135: 2133–2144.
30. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (9): 1029–1039.
31. Ellis KL, Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Progress in the care of common inherited atherogenic disorders of apolipoprotein B metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 467–484.
32. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humpbries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2625–2633.
33. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozbkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Tishko VV, Boyeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kusbnaryova YB, Kuznetsova TY, Korneva VA, Bogdanov DY, Chichina EE, Solovyov VM, Ershova AI, Mesbkov AN, Makogonenko VI, Galyavich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Shutemova EA, Isaeva IG, Khokhlov RA, Oleynikov VE, Avdeeva IV, Malakhov VV, Chubykina UV, Konstantinov VO, Aliyeva AS, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhambekova AR, Slastnikova ES, Galimova LF, Duplyakova PD, Voyevoda MI. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *RJC.* 2019; 25 (5): 7–13. Russian (Ежов МВ, Близнюк СА, Тмоян НА, Рожкова ТА, Дупляков ДВ, Сальченко ВА, Дуплякова ПД, Качковский МА, Шапошник ИИ, Генкель ВВ, Гуревич ВС, Уразгилдеева СА, Трегулов АВ, Музалевская МВ, Воевода МИ, Бажан СС, Тимощенко ОВ, Урванцева ИА, Кожокарь КГ, Соколов АА, Тишко ВВ, Боева ИО, Болотова ЕВ, Намитоков АМ, Кушнарёва ЮБ, Кузнецова ТЮ, Корнева ВА, Богданов ДЮ, Чичина ЕЕ, Соловьев ВМ, Ершова АИ, Мешков АН и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполитидемической терапии (РЕНЕССАНС). *РКЖ.* 2019; 25 (5): 7–10.)
34. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018; 277: 234–255.
35. Stock J. First insights from the EAS familial hypercholesterolaemia collaboration registry: FH is still underdiagnosed and undertreated. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 138–139.