



Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии

Емельянич В. С.¹, Никулина С. Ю.¹, Емельянич Е. Ю.¹, Протопопов А. В.^{1,2}

Проведен поиск научных публикаций о современных способах определения сердечно-сосудистого риска у молодых людей с отягощенной наследственностью по ранним сердечно-сосудистым событиям. Применение различных вариантов скрининга позволяет своевременно выявлять пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, наиболее результативным способом является каскадный скрининг. Системы оценки сердечно-сосудистого риска, которые включают ранние сердечно-сосудистые события в семейном анамнезе и показатели липидного спектра у лиц до 40 лет, обеспечивают профилактику атеросклероза. В диагностике риска особое клиническое значение имеет частица липопротеин (а), повышенные концентрации которой ассоциированы с высоким риском поражения сосудистой стенки и неблагоприятным течением атеросклероза.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, молодые взрослые, генетика, липопротеин (а), каскадный скрининг, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность. Исследование получило поддержку РНФ, регистрационный № 22-25-20154.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия.

Емельянич В. С.* — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-6447-0146, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии,

ORCID: 0000-0002-6968-7627, Емельянич Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии, ORCID: 0000-0001-5013-2480, Протопопов А. В. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vasogrow495@gmail.com


apoB — аполипопротеин В, ЛНП — липопротеин низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ОКС — острый коронарный синдром, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 21.11.2022

Рецензия получена 23.11.2022

Принята к публикации 30.11.2022



Для цитирования: Емельянич В. С., Никулина С. Ю., Емельянич Е. Ю., Протопопов А. В. Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5294. doi:10.15829/1560-4071-2022-5294. EDN AZOSDA 

New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia

Emelyanich V. S.¹, Nikulina S. Yu.¹, Emelyanich E. Yu.¹, Protopopov A. V.^{1,2}

A search was made for publications on modern methods for determining cardiovascular risk in young people with positive family history for early cardiovascular events. The use of various screening options allows timely identification of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia who have a high cardiovascular risk. The most effective method is cascade screening. Cardiovascular risk assessment systems that include a family history of early cardiovascular events and lipid profiles in individuals under 40 years of age provide prevention of atherosclerosis. In the diagnosis of risk, the lipoprotein (a) is of particular clinical importance, elevated concentrations of which are associated with a high risk of vascular damage and an unfavorable course of atherosclerosis.

Keywords: familial hypercholesterolemia, young adults, genetics, lipoprotein (a), cascade screening, cardiovascular risk.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation, registration № 22-25-20154.

¹V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia.

Emelyanich V. S.* ORCID: 0000-0002-6447-0146, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Emelyanich E. Yu. ORCID: 0000-0001-5013-2480, Protopopov A. V. ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Corresponding author:
vasogrow495@gmail.com

Received: 21.11.2022 Revision Received: 23.11.2022 Accepted: 30.11.2022

For citation: Emelyanich V. S., Nikulina S. Yu., Emelyanich E. Yu., Protopopov A. V. New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5294. doi:10.15829/1560-4071-2022-5294. EDN AZOSDA

Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается ведущей в структуре общей смертности и составляет 583-641 случай на 100 тыс. населения, превышая аналогичные по-

казатели в США и Западной Европе в 3-5 раз [1]. Максимальная разница между российскими и европейскими показателями установлена для частоты неблагоприятных исходов ССЗ у мужчин 40-59 лет.

Ключевые моменты

- Оценка семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий способствует выявлению высокого риска поражения сосудов у лиц до 40 лет.
- Семейная гиперхолестеринемия — недооцененный фактор сердечно-сосудистого риска у молодых людей.
- Высокий уровень липопротеина (а) — наследственный фактор раннего развития атеросклероза, ассоциированный с тромбообразованием и нестабильностью атеросклеротической бляшки.

Key messages

- Evaluation of a family history for early cardiovascular events helps to identify a high risk of vascular damage in individuals under 40 years of age.
- Familial hypercholesterolemia is an underestimated cardiovascular risk factor in young adults.
- A high level of lipoprotein (a) is a genetic factor in the early development of atherosclerosis associated with thrombogenesis and plaque instability.

Важно, что до 67% летальных случаев происходит на догоспитальном этапе, т.е. обусловлены поздним обращением за медицинской помощью и прямо связаны с низкой выявляемостью факторов риска, слабо развитой системой профилактики ССЗ [1, 2]. По данным Европейского общества кардиологов (ЕОК), страны, в которых сердечно-сосудистая смертность превышает 150/100 тыс. населения, являются странами очень высокого риска [3]; статистика острых ССЗ у молодых людей определяет важность выявления группы риска среди лиц до 39 лет, т.к. профилактика сосудистой патологии в данной группе имеет максимальную эффективность [4].

В 2021г критерии сердечно-сосудистого риска (ССР) в клинических рекомендациях ЕОК были дополнены факторами атеросклероза сосудов, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и семейной гиперхолестеринемией (СГХС) — ключевыми факторами в группах риска [5, 6]. Тем не менее алгоритм оценки коронарного риска SCORE2 по-прежнему ориентирован на определение вероятности коронарных событий у лиц старше 40 лет.

Цель: изучить литературные данные по вкладу СГХС в развитие ССЗ у молодых людей, диагностические возможности оценки ССР для профилактики атеросклероза и сосудистых осложнений.

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed, ResearchGate, eLibrary по ключевым словам: Lipoprotein (a), familial hypercholesterolemia, молодые люди, Apolipoprotein B, инфаркт миокарда, годы поиска — 2006-2022. Исследование получило поддержку РНФ, регистрационный № 22-25-20154.

Результаты

Дислипидемия с увеличением уровня липопротеина низкой плотности (ЛНП) рассматривается как

ведущий фактор риска поражения сосудов независимо от возраста и как основной маркер СГХС [7]. Метаанализ 42 публикаций по изучению частоты ССЗ в общей популяции и 20 аналогичных исследований у лиц с атеросклерозом убедительно показал значение СГХС в развитии острых сосудистых событий. Установлено, что у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов распространенность сосудистых катастроф в 18-19 раз выше, чем в общей популяции [8].

СГХС — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, что определяет его высокую распространенность в популяции и возможность диагностики у детей и молодых людей [9]. По результатам исследования ЭССЕ-РФ, в России распространенность СГХС варьирует от 1:111 в центральных регионах до 1:309 в Сибири [10].

Раннее выявление пациентов с СГХС и коррекция дислипидемии до развития атеросклеротического поражения сосудов обеспечивает профилактику острых сосудистых событий. Так, Nordestgaard BG, et al. представили кумулятивную модель негативного влияния уровня ЛНП с учетом гиполипидемической терапии: у гетерозиготных пациентов с СГХС, не получающих лечения, острые ССЗ развиваются в 35-40 лет, в случае начала гиполипидемической терапии с 18 лет изменения сосудистой стенки развиваются к 48-50 годам, но если старт низкими дозами статинов приходится на возраст 10 лет, то склеротические изменения сосудов отодвигаются к 55-60 годам, как у людей без гиперхолестеринемии [11]. Kusters DM, et al. показали, что у детей с СГХС уже с 7-летнего возраста определяется утолщение комплекса интима-медиа сонных и бедренных сосудов, но на фоне 10-летней гиполипидемической терапии у них отмечается обратное развитие симптома: показатель толщины комплекса интима-медиа достигает уровня их здоровых сиблингов [12].

Ключевым этапом профилактики атеросклеротических болезней является своевременное выявление пациентов с СГХС, и для его реализации существует несколько подходов. В педиатрической практике

наиболее эффективным считается универсальный скрининг, что связано с редкостью вторичных изменений сосудистой стенки у детей. Примером универсального скрининга является работа Matsunaga K, et al., в ходе которой среди 15665 обследованных детей 9-10 лет было выявлено 67 больных СГХС, из них 60% с позитивным генетическим статусом [13].

Экономически более выгодным и эффективным инструментом профилактики является каскадный скрининг, направленный от индексного пациента (чаще родителя) к членам семьи 1-2 степени родства. Как правило, данный способ выявления больных состоит из двух этапов: первый — оценка нарушений липидного обмена у родственников пациента с СГХС, второй — молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. На основе международного опыта Wiegman A, et al. создали консенсус по выявлению больных, диагностике ранних атеросклеротических изменений и комплексному лечению детей с СГХС, в котором рекомендован каскадный скрининг семей с применением фено- и генотипической стратегии, и обсуждается как можно более быстрое обследование детей при поражении обоих родителей [14].

Данный подход был успешно использован в работе коллектива Казанского липидного центра, авторы выявили 87 родственников до 18 лет от 61 индексного пациента, что позволило у 43 пациентов установить СГХС по критериям Саймона Брума, с генетическим подтверждением у 49,4% [15]. По данным Шахтшнейдер Е. В. и др., генетически позитивными были 47,5% пробандов и 85,7% их молодых родственников (преимущественно детей) [16].

Самый большой опыт проведения каскадного генетического скрининга был получен в Нидерландах: благодаря серии исследований были разработаны универсальные клинико-биохимические критерии СГХС (критерии Dutch Lipid Clinic Network), которые применяются в разных странах для диагностики гиперхолестеринемии. Кроме того, авторы установили, что каждый новый диагностированный случай увеличивает продолжительность жизни в среднем на 3,3 года, т.к. молодые родственники пробандов достигают снижения ССР на фоне гиполипидемической терапии [17].

Более узконаправленным на диагностику СГХС является таргетный скрининг. Тактика таргетного скрининга предполагает проведение первичного генетического тестирования у лиц с высокой вероятностью СГХС. Российское исследование генетического статуса у пациентов с ранними острыми коронарными синдромами (ОКС) установило СГХС у 63,2%, с одинаковой встречаемостью мутаций в генах *LDLR* и *APOB*, более высокой частотой полиморфизма $\epsilon 4$ *APOE* и наличием редких мутаций [18]. Выраженная гетерогенность генотипов пациентов с СГХС установлена в работе Захаровой Ф. М. и др. [19].

В отчете Izar MCO и Fonseca FАN представлены данные обследования населения в 11 городах Бразилии с предположительно высокой распространенностью СГХС (из-за большого количества близкородственных браков, "эффект основателя"). В результате секвенирования с панелью, включающей *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *STAP1*, *LIPA*, *APOE*, *ABCG5* и *ABCG8* было выявлено 105 пробандов и 409 родственников с СГХС. Случаи с отрицательным результатом мутаций дополнялись MLPA (мультиплексная амплификация зонда, зависящая от лигирования) для выявления однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с СГХС [20].

Несмотря на то, что молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза получают не >40% больных с СГХС, интерес к этим исследованиям сохраняется и обусловлен тем, что генетические варианты (определенные однонуклеотидные полиморфизмы) детерминируют фенотип СГХС, терапевтический выбор, и способны прогнозировать ССЗ [21]. Выявлено >1700 мутаций гена *LDLR*, кодирующего синтез трансмембранных рецепторов к ЛНП, нарушение функций которых снижает скорость интернализации и число частиц, захваченных рецептором для утилизации внутри клеток [22]. С этими генетическими вариантами связано развитие до 90% случаев СГХС. На втором месте по частоте развития СГХС находятся генетические дефекты структуры аполипопротеина В (апоВ). АпоВ является лигандом трансмембранного рецептора, т.е. обеспечивает связывание ЛНП с рецептором, и при нарушении структуры белка время присутствия частиц в русле увеличивается, индуцируя фильтрационный механизм атерогенеза [23].

Аналогичный эффект вызывает повышение активности пропротеинконвертазы субтилизин кексिनотипа 9, разрушающей рецепторы к ЛНП [24]. Предполагается, что отсутствие известных мутаций у пациентов с клинически вероятной СГХС связано с редкими мутациями, накоплением мутаций с малым эффектом, обеспечивающих полигенную гетерозиготную СГХС [25].

Большая часть молодых пациентов с гетерозиготной формой СГХС не имеет явных клинических симптомов атеросклероза, они остаются "невидимыми" для клиницистов, поэтому акцентом в диагностике СГХС и в определении ССР у них становятся параметры липидного обмена и выявление факторов риска повреждения эндотелия (включая курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа). Обсуждая препятствия к раннему выявлению пациентов с СГХС, эффективной диагностике и лечению пациентов с СГХС, Alonso R, et al. выделили целый ряд медико-социальных факторов: отсутствие скрининговых программ и липидных центров, низкую доступность генетического тестирования, недооцен-

ку ССР, в т.ч. отсутствие определения аполипопротеинов А1 и В, и частицы липопротеин (а) (Лп(а)) в стандартных программах обследования детей и взрослых; а также недостаточный образовательный уровень населения, слабую приверженность к лечению и недостаточную доступность новых лекарств (ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин кексинового типа 9, антисмысловых олигонуклеотидов) [26].

Среди сложных соединений-переносчиков жиров — аполипопротеинов — апоВ обладает максимально выраженным негативным влиянием на функциональное состояние и структуру сосудистой стенки; особенностью апоВ также является повышенное содержание частицы Лп(а) [27]. Именно при посредстве апоВ ЛНП путем субэндотелиального транскитоza проникают внутрь сосудистой стенки, это легче происходит в условиях формирования эндотелиальной дисфункции [28] и нарушений ламинарного тока крови [29].

Работы по изучению механизмов развития атеросклероза и его роли в развитии ССЗ показали, что апоВ (содержащий в своем составе самый крупный белок В100) является компонентом ЛНП, липопротеинов промежуточной плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Поэтому концентрация апоВ лучше всего отражает содержание атерогенных липидов, а повышение уровня апоВ является более точным прогностическим фактором формирования ИБС по сравнению с уровнем общего холестерина и холестерина ЛНП [30, 31]. В соответствии с этими данными, ЕОК предложила рассматривать соотношение аполипопротеин А/апоВ в качестве основных молекул для контроля липидов и терапевтических мишеней [3].

В настоящий момент интенсивно изучается роль частицы Лп(а), связанной дисульфидной связью с апоВ. Липидный состав Лп(а) из-за связи с апоВ напоминает ЛНП, и дополнительно в нем присутствует еще один белковый домен — аполипопротеин А, большой гидрофильный белок, напоминающий по структуре молекулу плазминогена [32]. Популяционные исследования показали, что содержание Лп(а) не зависит от пола и возраста, наличия диабета, курения, артериальной гипертензии и влияния других заболеваний, но наследуется с высокой вероятностью и остается неизменным в течение жизни [32].

Многочисленные исследования показали, что повышенные уровни Лп(а) ассоциированы с ранним развитием атеросклероза и преждевременных ССЗ [32-35]. Так, в исследовании Лп(а) у пациентов с ранней манифестацией ОКС повышенные концентрации частицы выявлялись в 41% случаев по сравнению с 14% в контрольной группе, уровень >30 мг/дл был независимо связан с развитием ОКС, а уровень

Лп(а) выше 15 мг/дл ассоциировался с поражением коронарных артерий из разных бассейнов [35]. Установлена связь с формированием кальцифицирующего стеноза аортального клапана [36]. Причем выявленные зависимости высоких уровней Лп(а) с клиническими исходами подтверждаются для людей с высокими и с нормальными концентрациями ЛНП, включая тех пациентов с СГХС, у которых на фоне гиполипидемической терапии уровень липидов достиг нормальных значений: данный феномен получил название "остаточного риска" [34].

Наблюдение 13 тыс. пациентов из 7 этнических групп в течение 11 лет (африканцы, арабы, китайцы, европейцы, латиноамериканцы, выходцы Южной и Юго-Восточной Азии) установило, что более высокие уровни Лп(а) определяют линейный рост риска атеросклеротических заболеваний и связаны с более ранними инфарктами миокарда, а также установили трехкратное увеличение вероятности инфаркта миокарда при уровне Лп(а) >90 нмоль/л [37].

В нескольких популяционных исследованиях изучалась роль Лп(а) в тромбогенезе, и помимо отчетливого влияния на развитие коронарных событий у носителей повышенных концентраций Лп(а) были получены противоречивые данные о роли Лп(а) в тромбообразовании. Обладая сродством к внеклеточному матриксу, частица Лп(а) не только накапливается в сосудистой стенке, определяя раннее развитие атеросклероза, но и способствует тромбогенезу при окислении [38]. С одной стороны, повышенные уровни Лп(а) связывают с активацией тромбоцитов и повышением их агрегационной способности, а также со снижением продукции плазмина на фоне увеличения экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 [39]. С другой стороны, было обнаружено свойство Лп(а) снижать активацию тромбоцитов, а в работе Undas A, et al. (2006) было установлено снижение проницаемости фибринового сгустка. В анализе перипроцедурных осложнений у лиц, перенесших плановые чрескожные вмешательства, повреждение миокарда встречалось значимо чаще у пациентов с более высоким уровнем Лп(а) [40]. Однако в наблюдении Wohlfahrt P, et al. (2021) у 851 пациента с инфарктом миокарда смертность от всех причин была ассоциирована как с низкими уровнями Лп(а) — <7 нмоль/л, так и с более высокими — от 125 нмоль/л и выше, интервал 10-30 нмоль/л был относительно безопасным [41].

Заключение

Таким образом, СГХС вносит существенный вклад в формирование атеросклеротических заболеваний у молодых людей, предотвратить которые возможно только при условии своевременного выявления пациентов. Скрининговые программы позволяют рано выявлять больных СГХС, и наибо-

лее коротким способом является путь каскадного скрининга, который в России пока не используется. Учитывая новые данные о негативном влиянии Лп(а) на развитие раннего атеросклероза и его острых осложнений, актуальной является оценка ССР с помощью уровня Лп(а) в группе молодых людей с отягощенной наследственностью по ранним ССЗ. Необходимость определения риска в этой категории

наблюдаемых обусловлена максимальной эффективностью профилактики сердечно-сосудистых событий при условии рано начатой гиполипидемической терапии.

Отношения и деятельность. Исследование получило поддержку РНФ, регистрационный № 22-25-20154.

Литература/References

- Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019; 59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;(1):7-40. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2020;(1):7-40.
- 2019 ESC/ESA guidelines for the treatment of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Working group of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society for the Study of Atherosclerosis (EAS) on the treatment of dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
- Li S, Zhang HW, Guo YL, et al. Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction. *Sci Rep*. 2018;8:8861. doi:10.1038/s41598-018-27248-w.
- ESC Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Diseases in Clinical Practice 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russ.) Рекомендации EOK по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for creation, principles of organization, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens ChAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
- Banderali G, Capra ME, Biasucci G, et al. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr*. 2022;48:115. doi:10.1186/s13052-022-01257-y.
- Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, et al. Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24-32. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):24-32. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-17.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/ehz273.
- Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312:1055-7.
- Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu H, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(6):839-49. doi:10.5551/jat.62780.2021.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv15.
- Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Usova NE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2348. (In Russ.) Галимова Л.Ф., Садыхова Д.И., Сластикова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2348. doi:10.15829/1728-8800-2020-2348.
- Shahstshneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda MI. Modern methods of molecular genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021;17(3):54. (In Russ.) Шахтштейнер Е.В., Иваношчук Д.Е., Воевода М.И. Современные методы молекулярно-генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2021;17(3):54. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-3-54-54.
- Weng S, Kai J, Akeya R, Qureshi N. Detection of familial hypercholesterolemia: external validation of the FAMCAT clinical case-finding algorithm to identify patients in primary care. *Lancet Public Health*. 2019;4:e256-64. doi:10.1016/S2468-2667(19)30061-1.
- Averkova AO, Brazhnik VA, Speshilov GI, et al. Targeted sequencing in patients with clinically diagnosed hereditary lipid disorders and acute coronary syndrome. *Vestn. RSMU*. 2018;(5):93-9. (In Russ.) Аверкова А.О., Бражник В.А., Шпишилов Г.И. и др. Таргетное секвенирование у больных с клинически диагностированным наследственным нарушением липидного обмена и острым коронарным синдромом. *Вестн. РГМУ*. 2018;(5):93-9.
- Lipoveckij BM, Mandelshtam MYu, Konstantinov VO. Clinical and genetic features of probands with hypercholesterolemia and members of their families who have been observed in St. Petersburg for 10 years or more. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2015;1:41-6. (In Russ.) Липовецкий Б.М., Мандельштам М.Ю., Константинов В.О. Клинико-генетические особенности пробандов с гиперхолестеринемией и членов их семей, наблюдавшихся в Санкт-Петербурге на протяжении 10 лет и более. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2015;1:41-6.
- Izar MCO, Fonseca FAH. Targeted Screening of Familial Hypercholesterolemia in 11 Small Brazilian Cities: An Effective Approach to Detect Clusters of Affected Individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(4):678-9. doi:10.36660/abc.20220027.
- Sharma K, Baliga RR. Genetics of Dyslipidemia and Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(5):46. doi:10.1007/s11886-017-0855-9.
- Laccoca MA, Chora JR, Carrie A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat*. 2018;39(11):1631-40. doi:10.1002/humu.23634.
- Vaseghi G, Malakoutikhah Z, Shafiee Z, et al. Apolipoprotein B gene mutation related to familial hypercholesterolemia in an Iranian population: With or without hypothyroidism. *J Res Med Sci*. 2021;26:94. doi:10.4103/jrms.JRMS_970_19.
- Chaulin AM, Duplyakov DV. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular Medicine*. 2021;19(2):8-15. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. О роли PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты. *Молекулярная медицина*. 2021;19(2):8-15. doi:10.29296/249994902021-02-02.
- Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381:1293-301. doi:10.1016/S0140-6736(12)62127-8.
- Alonso R, Perez de IL, Muñoz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:11-25. doi:10.2147/VHRM.S192401.
- Tyurina AV, Afanas'eva OI, Klesareva EA, et al. The relationship of various indicators of the lipid spectrum with the early development of coronary heart disease in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5058. (In Russ.) Тюрина А.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А. и др. Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5058. doi:10.15829/1560-4071-2022-5058.
- Fatenkov OV, Simerzin VV, Gagloeva IV, et al. Endothelial dysfunction as a predictor of subclinical and overt atherosclerosis. *Science and Innovations in Medicine*. 2018;3(3):39-46. (In Russ.) Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гяглоева И.В. и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного ате-

- росклероза. Наука и инновации в медицине. 2018;3(3):39-46. doi:10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46.
29. Kotlyarov S. Diversity of Lipid Function in Atherogenesis: A Focus on Endothelial Mechanobiology International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(21):11545. doi:10.3390/ijms222111545.
 30. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Metabolites*. 2021;11(10):690. doi:10.3390/metabo11100690.
 31. Parshina SA, Sveklna TS. Diagnostic value of the level of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020; 39(1):112-4. Паршина С.А., Свеклина Т.С. Диагностическое значение уровня липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(1):112-4. doi:10.17816/rmmar43367.
 32. Telyuk P, Austin D, Luvai A, Zaman A. Lipoprotein (a): Insight for the Practicing Clinician. *Review. J Clin Med*. 2022;11:3673. doi:10.3390/jcm11133673.
 33. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, et al. Lipoprotein (a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*. 2021;107:1422-8. doi:10.1136/heartjnl-2021-319044.
 34. Miksenas H, Januzzi JL, Natarajan P. Lipoprotein (a) and Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2021;326(4):352-3. doi:10.1001/jama.2021.3632.
 35. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanas'eva OI, et al. The frequency of familial hypercholesterolemia and hyperlipidemia (a) in patients with early onset of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5041. (In Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Афанасьева О.И. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипидемии (а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041.
 36. Tmoyan NA, Afanas'eva OI, Ezhov MV. The role of lipoprotein(a) in the development of atherosclerotic lesions of peripheral and carotid arteries. *Kardiologiia*. 2018;58(6):70-8. (In Russ.) Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. *Кардиология*. 2018;58(6):70-8. doi:10.18087/cardio.2018.6.10135.
 37. Pare G, Caku A, McQueen M, et al. Lipoprotein(a) and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation*. 2019;139(12):1472-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311.
 38. Labudovic D, Kostovska I, Trajkovska KT, et al. Lipoprotein (a) — Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep*. 2019;120(2-3):39-51. doi:10.14712/23362936.2019.9.
 39. Undas A, Stepien E, Tracz W, Szczeklik A. Lipoprotein (a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *J. Thromb. Haemost.* 2006;4(5):973-5. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01903.x.
 40. Huang Z, Shui X, Ling Y, et al. Serum lipoprotein(a) and risk of periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol*. 2021; 44(2):176-85. doi:10.1002/clc.23520.
 41. Wohlfahrt P, Jenča D, Melenovský V, et al. Very low lipoprotein(a) and increased mortality risk after myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2021;91:33-9. doi:10.1016/j.ejim.2021.04.012.