

Received: 16 November 2023 / Accepted: 15 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.015

УДК 616.153.922(574)

СОЗДАНИЕ РЕГИСТРА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кайрат К. Давлетов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8534-1899>

Alexander R.M. Lyons², <https://orcid.org/0000-0001-5023-8824>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Мухтар . Кулиббет¹, <https://orcid.org/0000-0003-4399-700X>

Кульман С. Нысанбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1239-8610>

Акбопе К. Мыркасымова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

Тимур М. Салиев¹, <https://orcid.org/0000-0001-5696-6363>

Ильдар Р. Фахрадиев¹, <https://orcid.org/0000-0003-0528-3874>

¹ НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания.

Актуальность. Семейная гиперхолестеринемия (СГ) представляет собой часто встречающееся генетическое заболевание, которое влияет на обмен холестерина и уровень липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). В случае отсутствия лечения, повышенные уровни ХС-ЛПНП могут привести к развитию атеросклероза уже в раннем возрасте, существенно увеличивая риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний до их преждевременного возникновения.

Цель исследования: Разработать и внедрить национальный регистр пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия с целью систематического мониторинга, эффективного лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркты и инсульты. Также исследовать взаимосвязь между возрастом и полом пациентов с СГ, выявить генетические факторы, определить их распространенность в исследуемой группе, и затем применить полученные результаты в национальном масштабе, интегрировав их в практику здравоохранения.

Материалы и методы. Дизайн исследования разработан согласно Международному регистру лиц с семейной гиперхолестеринемией.

Заключение. Разработанный национальный регистр будет интегрирован в систему мирового регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Это обеспечит прозрачность и видимость масштабов СГ в Казахстане на глобальном уровне. Создание и внедрение регистра для учета пациентов с СГ будет способствовать улучшению качества медицинской помощи и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СГ внутри страны.

Ключевые слова: дислипидемия, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, болезни системы кровообращения, регистр.

Abstract

ESTABLISHING A FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA REGISTER IN THE REPUBLIC KAZAKHSTAN

Kairat K. Davletov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8534-1899>

Alexander R.M. Lyons², <https://orcid.org/0000-0001-5023-8824>

Natalya E. Glushkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Mukhtar B. Kulimbet¹, <https://orcid.org/0000-0003-4399-700X>

Kulman S. Nyssanbaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-1239-8610>

Akbope K. Myrkassymova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

Timur M. Saliev¹, <https://orcid.org/0000-0001-5696-6363>

Ildar R. Fakhradiyev¹, <https://orcid.org/0000-0003-0528-3874>

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² Imperial College London, London, United Kingdom.

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is a prevalent genetic disorder that impacts cholesterol metabolism and low-density lipoprotein (LDL-C) levels. In the absence of treatment, elevated LDL-C levels can precipitate the early onset of atherosclerosis, significantly heightening the risk of premature cardiovascular diseases.

Aim of the Study: The primary objective of this study is to develop and implement a national registry for individuals diagnosed with familial hypercholesterolemia (FH). This registry aims to facilitate systematic monitoring, effective treatment, and the prevention of cardiovascular complications, including heart attacks and strokes. Furthermore, it seeks to explore

correlations between patients' age and gender with FH, identify genetic factors, ascertain their prevalence within the study cohort, and subsequently apply the findings on a national scale, integrating them into healthcare practices.

Materials and Methods: The study design was formulated in accordance with the International Registry of Familial Hypercholesterolemia (FH).

Conclusion: The established national registry will be seamlessly integrated into the global registry system for patients with familial hypercholesterolemia (FH). This integration will enhance transparency and global awareness of the prevalence of FH in Kazakhstan. The creation and implementation of this registry will make substantial contributions to enhancing the quality of healthcare and mitigating the risk of cardiovascular complications among FH patients within the country.

Keywords: *dyslipidemia, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, registry.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ОТБАСЫЛЫҚ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯНЫҢ ТІЗІЛІМІН ҚҰРУ

Кайрат К. Давлетов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8534-1899>

Alexander R.M. Lyons², <https://orcid.org/0000-0001-5023-8824>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Мухтар Кулиббет¹, <https://orcid.org/0000-0003-4399-700X>

Кульман С. Нысанбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1239-8610>

Акбепе К. Мыркасымова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

Тимур М. Салиев¹, <https://orcid.org/0000-0001-5696-6363>

Ильдар Р. Фахрадиев¹, <https://orcid.org/0000-0003-0528-3874>

¹ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Лондон Империя Колледжі, Лондон, Ұлыбритания.

Өзектілігі. Отбасылық гиперхолестеринемия (ОГ)-холестерин алмасуына және төмен тығыздықтағы липопротеин (ТТЛП-ХС) деңгейіне әсер ететін жиі кездесетін генетикалық ауру. Емдеу болмаған жағдайда, ТТЛП-ХС деңгейінің жоғарылауы ерте жаста атеросклероздың дамуына әкелуі мүмкін, бұл олардың ерте пайда болуына дейін жүрек-қан тамырлары ауруларының қаупін едәуір арттырады.

Зерттеудің мақсаты: инфаркт пен инсульт сияқты жүрек-қан тамырлары асқынуларын жүйелі бақылау, тиімді емдеу және алдын алу мақсатында отбасылық гиперхолестеринемия диагнозы қойылған науқастардың ұлттық тізілімін әзірлеу және енгізу. Сондай-ақ, ОГ пациенттерінің жасы мен жынысы арасындағы байланысты зерттеу, генетикалық факторларды анықтау, олардың зерттеу тобында таралуын анықтау, содан кейін нәтижелерді Денсаулық сақтау тәжірибесіне біріктіру арқылы ұлттық ауқымда қолдану.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу дизайны отбасылық гиперхолестеринемиямен ауыратын адамдардың Халықаралық тізіліміне сәйкес жасалған.

Қорытынды. Әзірленген ұлттық тіркелім отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттердің әлемдік тіркелім жүйесіне біріктірілетін болады. Бұл Қазақстандағы ОГ ауқымының жаһандық деңгейде ашықтығы мен көрінуін қамтамасыз етеді. МГ-мен ауыратын науқастарды есепке алу үшін регистрді құру және енгізу медициналық көмектің сапасын жақсартуға және ел ішінде ОГ-мен ауыратын науқастарда жүрек-қан тамырлары асқынуларының қаупін азайтуға ықпал етеді.

Түйінді сөздер: *дислипидемия, гиперхолестеринемия, отбасылық гиперхолестеринемия, қан айналымы жүйесінің аурулары, тіркелім.*

Библиографическая ссылка:

Давлетов К.К., Lyons A.R.M., Глушкова Н.Е., Кулиббет М.Б., Нысанбаева К.С., Мыркасымова А.К., Салиев Т.М., Фахрадиев И.Р. Создание регистра семейной гиперхолестеринемии в Республике Казахстан // Наука и Здоровье. 2023. 6(Т.25). С. 128-132. doi 10.34689/SH.2023.25.6.015

Davletov K.K., Lyons A.R.M., Glushkova N.E., Kulimbet M.B., Kulman S., Nyssanbaeva K., Myrkassymova A.K., Saliev T.M., Fakhradiyev I.R. Establishing a familial hypercholesterolaemia register in the Republic Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 128-132. doi 10.34689/SH.2023.25.6.015

Давлетов К.К., Lyons A.R.M., Глушкова Н.Е., Кулиббет М.Б., Нысанбаева К.С., Мыркасымова А.К., Салиев Т.М., Фахрадиев И.Р. Қазақстан Республикасында отбасылық гиперхолестеролемианың тізілімін құру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 128-132. doi 10.34689/SH.2023.25.6.015

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) является распространенным генетическим заболеванием, влияющим на метаболизм холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), что приводит к снижению

катаболизма частиц ЛПНП и заметному увеличению циркулирующих ЛПНП [3,4,6]. При отсутствии лечения пожизненное воздействие повышенного уровня холестерина ЛПНП приводит к развитию атеросклеротических поражений в раннем возрасте и

значительному увеличению риска преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией [3].

Продолжительность жизни нелеченых больных семейной гиперхолестеринемией на 20-30 лет меньше в сравнении с продолжительностью жизни в общей популяции [6]. На сегодняшний день в Республике Казахстан нет протокола диагностики и лечения диагноза СГ, пациенты не находятся под регулярным наблюдением врачей и не получают необходимый объем медицинской помощи. Создание национального регистра позволит определить объем необходимых ресурсов здравоохранения для оказания адекватной медицинской помощи пациентам с СГ.

Напротив, раннее выявление и эффективное лечение СГ могут привести к значительному улучшению клинических исходов. Несмотря на эти убедительные данные, СГ остается в значительной степени не диагностированной: менее 5% людей с СГ выявляются в большинстве регионов мира. Его бремя усугубляется наблюдением, что СГ недостаточно лечат даже среди пациентов с установленным диагнозом. Более того, необходимо увеличить количество основанных на доказательствах рекомендаций по выявлению и лечению пациентов с СГ для снижения сердечно-сосудистого риска: в то время как класс рекомендаций по СГ в руководствах по липидам высок, степень доказательности по-прежнему часто падает до уровня С [2].

Семейная гиперхолестеринемия представляет собой наследственное состояние, чаще всего вызываемое гетерозиготными и гомозиготными мутациями в генах LDLR, APOB, PCSK9 (аутосомно-доминантные формы), а также, значительно реже, гомозиготными мутациями генов LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 (аутосомно-рецессивные формы). Аутосомно-доминантные формы приняты делить на гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию, которая является наиболее распространенным типом, и гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, характеризующуюся очень тяжелыми проявлениями гиперхолестеринемии и низкой распространенностью в популяции (1 на 300 тысяч – 1 млн. Человек) [5].

В мире средняя распространенность СГХ среди общего населения составляет 0,32% (0,26 – 0,39) [6,7]. По данным популяционного исследования Беркинбаева С.Ф., Давлетова К.К., и др., у 0,92% населения в возрасте от 18 до 69 лет, проживающих в г.Алматы, показатель здоровья по липидному спектру отражал потенциальный диагноз семейная гиперхолестеринемия. По оценочным расчетам, более 11 тысяч человек в г.Алматы проживают с данным диагнозом [1].

Распространенность СГ различается в разных странах из-за локальных особенностей, использования различных диагностических критериев и стратегий скрининга. Однако мало что известно о различиях в распространенности СГ в зависимости от этнической принадлежности. В связи с этим существует необходимость исследовать этническое распределение СГ в различных популяциях Казахстана и оценить распространенность СГ в зависимости от этнической принадлежности.

Цель: разработать и внедрить национальный регистр пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия

(СГ) для последующего мониторинга, адекватного лечения и профилактики кардиоваскулярных осложнений (инфарктов и инсультов) и установить характер взаимосвязей между СГ возрастом, полом, выявить генетические ассоциации и распространенность их в обследуемой выборке, с дальнейшей экстраполяцией результатов в национальные масштабы и внедрение их в практическое здравоохранение.

Задачи исследования

1. Проанализировать показатели заболеваемости СГ (первичная и общая, point and period prevalence) и частоту макроваскулярных осложнений на основании данных оппортунистического скрининга на уровне организаций первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Измеримые показатели: общая и первичная заболеваемость СГ, point and period prevalence и частота макроваскулярных осложнений.

2. Проанализировать медико-социальные и клинико-лабораторные характеристики пациентов с СГ.

Измеримые показатели: описание медико-социальных и клинико-лабораторных характеристик пациентов, формирование портрета пациента, оценка вклада факторов риска осложнений СГ.

3. Разработать и внедрить регистр для ведения пациентов с СГ на основании лучших практик.

Измеримые показатели: регистр пациентов с СГ.

4. Обучить врачей общих практик (ВОП) методам диагностики и ведения пациентов с СГ. Создать школу СГ для организации самоменеджмента клинико-лабораторного профиля у пациентов с вероятным диагнозом СГ.

Измеримые показатели: количество циклов обучения, количество школ, количество обученных пациентов, методические рекомендации по обучению и организации школ.

5. Изучить частоту полиморфизмов, ассоциированных с СГ в генах-кандидатах LDLR, APOB, PCSK9 (аутосомно-доминантные формы) среди случайной выборки из 960-ти пациентов с СГ и 960-ти лиц без диагноза СГ в качестве контрольной группы.

Измеримые показатели: Частота встречаемости полиморфизмов, ассоциированных с СГ в генах LDLR, APOB, PCSK9 среди регистровых пациентов СГ и в контрольной группе.

6. Разработать методические рекомендации по мониторингу пациентов с СГ для профилактики кардиоваскулярных осложнений (инфарктов и инсультов).

Измеримые показатели: рекомендации по мониторингу СГ.

Методы исследования. Дизайн исследования разработан согласно Международному регистру лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГ). Регистр Коллаборации Исследований Семейной Гиперхолестеринемии Европейского Общества по Атеросклерозу состоит из консорциума всемирных когорт СГ, регистров, баз данных и коллекций данных с доступом к информации о лицах с клиническим и/или генетическим диагнозом гомозиготной (гоСГ) и/или гетерозиготной (гетСГ) СГ. В качестве пилотного региона исследования был выбран город Алматы. Данные: поперечные и продольные (ретроспективные и проспективные).

Биохимические исследования. Обследование на липидограмму и консультации кардиологов входят в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи.

Генетические исследования. Генетические исследования будут проведены на базе Научной лаборатории Центр коллективного пользования (ЦКП) (НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова, КАЗНМУ им. С.Д. Асфендиярова), г.Алматы.

Случайным образом из регистра будут набраны 960 пациентов с диагнозом вероятная СГ и 960 условно здоровых лиц для последующего выявления возможных взаимосвязей между распространенностью генетических полиморфизмов в генах-кандидатах LDLR, APOB, PCSK9 с возникновением СГ.

На базе НЛ ЦКП будет осуществлено формирование банка биологических образцов (1920 образцов периферической крови, из них 960 с СГ и 960 контрольной группы). Из собранных образцов будет выделена геномная ДНК с использованием набора magmax DNA Multi-Sample Ultra Kit (Thermo Fisher, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Генотипирование будет проводится на системе quantstudio 12K Flex (Thermo Fisher, США) с использованием платформ Open Array (технология на основе ПЦР в реальном времени для высокопроизводительного генотипирования) согласно протоколу производителя.

В результате будет осуществлен подсчет частоты встречаемости полиморфизмов в 2-х анализируемых группах для дальнейших биостатистических исследований.

Сбор данных будет осуществляться в виде выявления пациентов в ходе оппортунистического скрининга на приеме врачей организаций ПМСП. Такой подход позволит осуществлять прямой сбор данных во временной перспективе с учетом текущей ситуации. Риски, связанные с методологией обследования, минимальны.

Хранение данных. После этапа сбора данных и этапа контроля качества данных, полученные результаты будут полностью анонимизированы для дальнейшей обработки. Доступ к базе с идентифицирующей информацией будет ограничен командой основных исследователей и храниться в электронном виде, с паролем на файл, компьютере, защищенном паролем. Никакие персональные данные (имя, номер телефона или другие контактные данные, адрес, ИИН или другая информация) не будут предоставлены или загружены в платформу отчетности. Исследователи КАЗНМУ будут соблюдать все действующие нормы согласно Закону Республики Казахстан от 21 мая 2013 года № 94-V «О персональных данных и их защите», а также статьи 28 Кодекса о здоровье и системе здравоохранения РК, касающиеся конфиденциальности субъектов и конфиденциальности информации и защиты персональных данных физических лиц.

Регистр данных будет представлять собой портал с данными (свой домен), подразумевающий выдачу логинов и паролей каждому подразделению для внесения данных.

Этические процедуры. Проект получил одобрение Локального Этического комитета казному им. С.Д. Асфендиярова на получение первичных данных и проведение исследования (Выписка из протокола заседания ЛЭК №11(134) от 04.11.2022 г).

Критерии включения:

- Лица с возможным и вероятным диагнозом СГ (У взрослых: **Общий холестерин** > 7,5 ммоль/л или липопротеиды низкой плотности > 4,9 ммоль/л).

- Диагноз: клинический и/или генетический.

Также включая положительный клинический диагноз с отрицательным генетическим тестом и наоборот.

В случае клинического диагноза:

- Используемые критерии: Dutch Lipid Clinics Network, medped, Simon-Broome.

- Категории возможных, вероятных и подтвержденных СГ.

- Родственники показательных случаев без диагноза СГ, которым проводится скрининг (каскадный или др.).

- Лица, проживающие на территории Казахстана

Критерии исключения:

- Вторичные причины дислипидемии (например, не леченный гипотиреоз, холестаза, нефротическая синдром).

- Если сопоставление данных не соответствует местным или общенациональным стандартам для анонимных данных.

Формирование базы данных. Результаты проведенного в рамках проекта исследования будут оформлены в виде отчета (с указанием авторов по каждому из его разделов) и представлены в АО «Национальный центр государственной научно-технической экспертизы» с сохранением прав авторов на полученные охраноспособные результаты. Авторское право участников исследовательского коллектива будет распространяться на результаты исследования, опубликованные в официальных научных изданиях. Защита прав интеллектуальной собственности на результаты данного исследования будет осуществлено также путем оформления актов внедрения в практическую деятельность организаций. Интеллектуальная собственность на результаты исследований и разработок будет защищена авторским правом - авторские свидетельства, научные статьи в приоритетных научных журналах, с учетом личного вклада каждого участника проекта.

Ожидаемые результаты. Существует научная необходимость и экономический интерес в данном проекте, связанные с оптимизацией диагностики, лечения и мониторинга пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГ) с целью профилактики серьезных макроваскулярных осложнений. Значимость проекта на международном уровне заключается в интеграции данных национального регистра в мировую систему регистрации пациентов с СГ, что обеспечит прозрачность и видимость масштабов проблемы СГ в Казахстане. Проект имеет множественные практические применения и включает в себя несколько сфер.

В приоритете стоит сфера здравоохранения, где целевыми потребителями будут организации, такие как Республиканский Центр Развития Здоровья (РЦРЗ), Национальный Центр Общественного Здоровья Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (НЦОЗ МЗ РК), и региональные департаменты управления здравоохранением, а также медицинские организации и образовательные учреждения в сфере медицинского образования для обеспечения оперативного доступа к экспертным знаниям и доказательной информации.

Проект разработает стратегии выявления пациентов с СГ, различные диагностические критерии, современные стратегии скрининга СГ и методы для максимизации охвата пациентов. Будут разработаны методики для управления пациентами с СГ, рекомендации по методам лечения и контроля эффективности лечения.

Проект также будет исследовать влияние социально-экономических и лечебных факторов на достижение целевых уровней холестерина ЛПНП. Будет проведен анализ рисков и результатов, включая долгосрочные прогнозы для пациентов с СГ, с уделяем особое внимание следующим конечным показателям. Исследование предусматривает создание и внедрение специализированной электронной платформы и хранилища данных по СГ для обмена данными, очистки, гармонизации и анализа информации о пациентах с СГ, что позволит объединить ретроспективные и перспективные данные. После этого, национальный регистр будет интегрирован с мировым стандартизированным международным регистром пациентов с СГ.

Данные о частоте СГ среди различных этнических групп казахстанского населения (с учетом возраста и пола) будут использованы для практического здравоохранения. Это позволит прогнозировать распространение этого заболевания в определенной группе населения и использовать эту информацию для эффективной профилактики и предупреждения СГ.

Заключение. Распространенность СГ различается в разных странах из-за локальных особенностей, использования различных диагностических критериев и стратегий скрининга. Однако мало что известно о различиях в распространенности СГ в зависимости от этнической принадлежности. В связи с этим существует необходимость исследовать этническое распределение СГ в различных популяциях Казахстана и оценить распространенность СГ в зависимости от этнической принадлежности. Наше исследование, помимо разработки регистра пациентов с СГХ, имеет цель установить характер взаимосвязей между СГ возрастом, полом, выявить генетические ассоциации и распространенность их в обследуемой выборке, с дальнейшей экстраполяцией результатов в национальные масштабы и внедрение их в практическое здравоохранение. Значимость проекта на национальном уровне заключается в создании и внедрении регистра для учета пациентов с СГ, организации обучения медицинского персонала методам диагностики и ухода за пациентами с СГ, а также создании школы по СГ для обучения пациентов самоменеджменту и управлению клинико-лабораторными параметрами при подозрении на СГ. На сегодняшний день в Казахстане аналогичных проектов не существует.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи. **Конфликт интересов** - не заявлен.

Корреспондирующий автор:

Глушкова Наталья Егоровна – PhD, Главный научный сотрудник проекта «Разработка и внедрение национального регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Казахстан». Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Почтовый адрес: 050000, Республика Казахстан, город Алматы, ул. Толе Би 94.

e-mail: Glushkovanatalyae@gmail.com

Телефон: +7 702 803 25 08

Финансирование: Исследование является результатом грантового финансирования МНУВО: ИРН АР19680286 «Разработка и внедрение национального регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Казахстан».

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Литература:

1. Беркинбаев С.Ф., Давлетов К.К., Джунусбекова Г.А., Абдикалиев О.Т., Жусупов Б.С., Амиров Б.Б. и др. Разработка и внедрение современной системы эпидемиологического мониторинга основных неинфекционных заболеваний 2015-2017 гг. Алматы. 2017.
2. Amerizadeh A., Javanmard S.H., Sarrafzadegan N., Vaseghi G. Familial Hypercholesterolemia (FH) Registry Worldwide: A Systematic Review // *Curr Probl Cardiol*. 2022 Oct. 47(10):100999. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100999. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34571102. (accessed: -02.10.2023)
3. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., et al. Diagnosis and Treatment of Family Hypercholesterolemia (russian guidelines) // *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017. 10(2):72-79. (accessed: 30.09.2023)
4. Nohara A., Tada H., Ogura M., Okazaki S., Ono K., Shimano H, Daida H, Dobashi K, Hayashi T, Hori M, Matsuki K., Minamino T., Yokoyama S., Harada-Shiba M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia // *J Atheroscler Thromb*. 2021 Jul 1. 28(7):665-678. doi: 10.5551/jat.RV17050. (accessed: 01.10.2023)
5. Tokgozozglu L., Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches // *Curr Cardiol Rep*. 2021 Sep 4. 23(10):151. doi: 10.1007/s11886-021-01565-5. (accessed: 02.10.2023)
6. Vallejo-Vaz A.J., Akram A., Kondapally Seshasai S.R. et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration // *Atherosclerosis Supplements*. 2016. 22:1-32. doi:10.1016/j.atherosclerossup.2016.10.001. (accessed: 01.10.2023)
7. WHO Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a WHO consultation, Paris, 3 October 199. WHO. 1998. Report: WHO/HGN/CONS/FH/98.7. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/64162>. (accessed: 02.10.2023)

References: [1]

1. Беркинбаев С.Ф., Давлетов К.К., Джунусбекова Г.А., Абдикалиев О.Т., Жусупов Б.С., Амиров Б.Б. и др. Разработка и внедрение современной системы эпидемиологического мониторинга основных неинфекционных заболеваний 2015-2017 гг. [Development and implementation of a modern system for epidemiological monitoring of major non-communicable diseases]. Алматы; 2017 г. [in Russian]