

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Бурлуцкая А.В., Триль В.Е., Статова А.В., Савельева Н.В., Науменко Г.В.,
Полянский А.В., Гурина Е.С., Иноземцева Д.А.

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Краснодар, e-mail: katia.koks.97@mail.ru*

Семейная гиперхолестеринемия – моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Но, к сожалению, выявляемость заболевания остается крайне низкой. Лишь 1 % пациентов диагностируются до явных клинических проявлений. В статье представлен современный обзор отечественных и иностранных исследований семейной гиперхолестеринемии у детей с помощью поисковых систем PubMed, Medline, Scopus, ELibrary, The Cochrane Library, Cyberleninka, в которых изучается вопрос эпидемиологического мониторинга, современных подходов к диагностике и лечению. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания – главная причина смерти и инвалидизации населения. Известно, что увеличение уровня общего холестерина в крови на 10 % увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20–30 %. Факт наличия семейной гиперхолестеринемии до сих пор остается недостаточно известным среди педиатров, что затрудняет своевременную диагностику и начало лечения. Помимо этого отмечается низкая информированность среди населения. Выявление пациентов с данным заболеванием является одним из приоритетных направлений современной профилактической кардиологии и клинической липидологии. Ведение пациентов с гиперхолестеринемией, а также своевременная и надлежащая коррекция и контроль гиполипидемической терапии могут внести значительный вклад в снижение смертности и инвалидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время реестры семейной гиперхолестеринемии доступны по всему миру, что является полезным и необходимым инструментом для совершенствования систем здравоохранения. Этот реестр позволяет вести учет этих пациентов, своевременно корректировать гиполипидемическую терапию и в значительной степени способствовать проведению скрининга.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, дети, систематический обзор, скрининг, липопротеиды низкой плотности

FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Burlutskaya A.V., Tril V.E., Statova A.V., Saveleva N.V., Naumenko G.V.,
Polyanskiy A.V., Gurina E.S., Inozemtseva D.A.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar

Familial hypercholesterolemia is a monogenic disease with a predominantly autosomal dominant type of inheritance, accompanied by a significant increase in the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood, and as a result, premature development and progressive course of atherosclerosis, usually at a young age. But, unfortunately, the detection rate of the disease remains extremely low. More than 1 % of patients are not diagnosed before obvious clinical manifestations. The article presents a modern review of domestic and foreign studies of familial hypercholesterolemia in children using the search engines PubMed, Medline, Scopus, eLibrary, The Cochrane Library, Cyberleninka, which study the issue of epidemiological monitoring, modern approaches to diagnosis and treatment. Currently, cardiovascular diseases are the main cause of death and disability of the population. It is known that increasing the level of total cholesterol in the blood by 10 % increases the risk of developing cardiovascular diseases by 20-30 %. The fact of the presence of familial hypercholesterolemia is still insufficiently known among pediatricians, which makes it difficult to diagnose and start treatment in a timely manner. In addition, there is low awareness among the population. Identification of patients with this disease is one of the priorities of modern preventive cardiology and clinical lipidology. The management of patients with hypercholesterolemia, as well as timely and appropriate correction and control of lipid-lowering therapy can make a significant contribution to reducing mortality and disability of the population from cardiovascular diseases. Currently, family hypercholesterolemia registries are available worldwide, which is a useful and necessary tool for improving health systems. This registry allows you to keep records of these patients, timely adjust lipid-lowering therapy and significantly contribute to screening.

Keywords: familial hypercholesterolemia, children, statistical data, screening, low-density lipoproteins

Семейная гиперхолестеринемия представляет собой наследственное аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется значительным увеличением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, что в свою очередь может привести к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний уже в молодом возрасте [1, 2].

В последние годы интерес к СГХС во всем мире значительно возрос, что можно объяснить разработкой и внедрением новых методов диагностики и лечения заболевания, а также появлением эпидемиологических исследований, свидетельствующих о более высокой распространенности этого заболевания, чем считалось ранее [3].

Цель обзора – на основании проведенного систематического обзора современной литературы дать врачам наиболее значимо важные и современные подходы к клиническим проявлениям семейной гиперхолестеринемии для повышения качества диагностики и своевременности назначения гиполипидемической терапии.

Материалы и методы исследования

Поиск публикаций данных российской и зарубежной литературы осуществлялся в базах PubMed, Medline, Scopus, The Cochrane Library, Cyberleninka, eLibrary. В обзор включены оригинальные исследования, описания клинических случаев, аналитические обзоры за период 2014–2024 гг. на русском и английском языках.

Этапы поиска по базам данных показаны в таблице.

Этапы отбора литературных источников

База данных	Результаты начального поиска по ключевым словам	Число статей, отобранных по анализу заголовков и исключению дубликатов	Число статей, отобранных по анализу аннотаций	Число статей после окончательного отбора по содержанию
PubMed, Medline, Scopus, The Cochrane Library	466	77	49	31
Cyberleninka	482	35	15	8
ELibrary	206	47	23	11

Результаты исследования и их обсуждение

Эпидемиология

Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (то есть дефектный ген наследуется от одного из родителей) составляет 1 из 313 случаев, согласно данным

метаанализа (2019), включавшего исследование 11 млн чел. Семейная гиперхолестеринемия в 10 раз чаще встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца, в 20 раз чаще у пациентов с преждевременными сердечно-сосудистыми событиями и в 23 раза чаще у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией [4, 5]. Точные данные о распространенности этого заболевания отсутствуют примерно для 90 % стран мира. Другой метаанализ (2022) показал, что распространенность гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии выше у темнокожих (1:192) и ниже у азиатов (1:400) [6, 7]. Примерно 35 млн чел. в мире страдают этим заболеванием, из них 6,8–8,5 млн – дети, и каждую минуту в мире рождается один ребенок с гетерозиготной СГХС [8]. В российском регистре RENESSANCE в середине 2022 г. было зарегистрировано около 2300 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – редкое заболевание, при котором дефектный ген наследуется от обоих родителей с частотой встречаемости 1:160000 – 1:320000 [9]. По данным ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), исследования распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации показали, что частота некоторых генетических состояний в значительной степени варьирует. Результаты этих исследований показали, что распространенность некоторых наследственных состояний в популяциях Тюменской и Кемеровской областей составляет 1 к 407 и 1 к 148 случаям соответственно [10]. Эти данные были подтверждены перекрестным исследованием, проведенным в 11 регионах страны (2020 г.). Таким образом, 1 из 173 чел. является носителем гетерозиготной формы, а число пациентов с этой формой заболевания может достигнуть угрожающей цифры около 1 млн, которая включает около 200 тыс. детей до 18 лет [11, 12]. Метаанализ, проведенный в 2020 г. и включавший 42 исследования и более 7 млн наблюдений, получил аналогичный вывод: эта генетическая патология встречается с определенной частотой как у взрослых (1 на 303), так и у детей (1 на 364) [13]. Исследование, проведенное в Британии (2016 г.), в котором из более чем 10000 детей СГХС была выявлена как генетическая патология у 1 из 273 исследуемых [14].

Общая численность населения планеты в 2017 г. составляла 7,6 млрд чел., из них большая часть (60 %) проживает в Азии. Соответственно, исследователи (2021) из «Исследования десяти стран Азиатско-Тихоокеанского региона и Южного полушария» подсчитали, что более половины людей с СГХС проживают в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Если предположить, что распространенность СГХС 1 на 250 чел., во всем мире может быть затронуто 30 млн чел., из которых по крайней мере 15 млн случаев будут в определенных регионах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана [15, 16]. Копенгагенское исследование (2012) населения в Дании показало, что частота определенной СГХС среди

населения в 69016 чел. составляла 1:504. Общенациональная программа скрининга СГХС среди пациентов, направленных в лабораторию молекулярной диагностики Академического медицинского центра в Нидерландах (2006), показала, что частота гомозиготной СГХС составляла 1:300000 на основании генетического теста, а расчетная частота гетерозиготной СГХС составляла 1:244. Более высокие частоты гетерозигот в диапазоне от 1:400 до 1:67 были также обнаружены у финнов, французских канадцев, индийцев в Южной Африке, ливанцев-христиан и африканеров в Южной Африке, что может быть результатом эффекта основателя, а также с высоким уровнем кровнородственных браков [16, 17]. Доля диагностированных случаев в различных странах значительно колеблется: в частности, в Нидерландах установленный диагноз имеют 71 % больных с гетерозиготной СГХС, в Норвегии – 43 %, в Исландии – 19 %, в Швейцарии – 13 %, в Великобритании – 12 %, в Испании – 6 %, в Бельгии – 4 %, в Словакии и Дании – по 4 %, в Южной Африке – 3 %. В остальных странах, в том числе и в России, количество диагностированных случаев СГХС составляет менее 1 % [18, 19].

Этиология и патогенез

СГХС вызывается генетическим дефектом белка, участвующего в метаболизме липопротеинов. Нарушается захват клетками частиц-ЛНП и происходит повышение уровня холестерина ЛНП в крови. Существуют две формы заболевания – аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная, причем последняя встречается крайне редко. Аутосомно-доминантная форма обусловлена мутациями в генах LDLR, APOB и PCSK9 [20–22].

Генетическая причина СГХС мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) на коротком плече хромосомы 19 наиболее распространена по частоте встречаемости; ген LDLR расположен преимущественно на поверхности гепатоцитов и играет важную роль в связывании ЛПНП и удалении ЛПНП из кровотока [23, 24].

Второй наиболее частой причиной СГХС являются мутации в гене аполипопротеина В (APOB), который кодирует аполипопротеин В. Мутации в гене APOB приводят к снижению связывания холестерина с рецептором ЛПНП и повышению уровня холестерина в крови. Ген APOB встречается в основном в западноевропейских популяциях. В результате генетического изменения рецептор ЛПНП перестает связываться с половиной частиц ЛПНП [25, 26].

Третий ген, связанный с развитием СГХС, это ген PCSK9, кодирующий протеинконвертазу субтилизин/кексин 9 типа. Мутации в PCSK9 могут усиливать разрушение ЛНП-рецептора, что приводит к уменьшению количества рецепторов на поверхности клеток и развитию гиперхолестеринемии. Пациенты с такими мутациями имеют повышенный уровень ХС ЛНП и более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем у пациентов с мутацией гена LDLR [27, 28].

Скрининг

Эксперты по всему миру ищут ответы на вопросы о том, когда следует выявлять людей, подверженных риску СГХС, с какого возраста следует начинать терапию и необходимо ли лечить заболевание. Высокий уровень холестерина у детей оказывает значительное влияние на стенки кровеносных сосудов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и увеличению толщины интима-медиа общей сонной артерии, что можно обнаружить с дошкольного возраста. Семейная гиперхолестеринемия – это заболевание, при котором аномальное повышение уровня холестерина в крови отмечается с детства и сохраняется в зрелом возрасте, что является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Хотя осложнения и прогноз гиперхолестеринемии хорошо изучены у взрослых, диагноз заболевания у детей все еще находится на низком уровне. У детей такие характерные признаки, как ксантомы, туберозные ксантомы и липоидные дуги роговицы, практически отсутствуют. В России анализ липидного профиля не включен в обязательный перечень при диспансеризации несовершеннолетних. По этой причине особое внимание следует уделять скринингу этого заболевания в педиатрической практике [29, 30]. Скрининг проводится не во всех регионах России, однако в последние годы ситуация по диагностике этого заболевания улучшается из-за работы Национального общества по изучению атеросклероза [31].

Существуют несколько разновидностей скрининга для выявления пациентов с СГХС: каскадный, таргетный (прицельный), оппортунистический и универсальный [32].

На данный момент каскадный скрининг признан наиболее действенным и экономически эффективным способом выявления новых пациентов с СГХС среди родственников индексных пациентов, то есть среди пациентов, у которых было диагностировано заболевание. В большинстве случаев, если рассматривать наследование по кодоминантному типу, гиперхолестеринемия с вероятностью 50 % будет выявлена у родственников первой степени, родство второй и третьей степени составляет 25 и 12,5 % соответственно. Каскад проводится для каждого нового диагностированного пациента, тем самым увеличивая количество выявленных пациентов. На сегодняшний день программа успешно реализована в США, Великобритании, некоторых странах Европы и Новой Зеландии. Было доказано, что скрининг с использованием генетического тестирования позволяет диагностировать СГХС в среднем на 11,4 года раньше и значительно снижает экономическую составляющую здравоохранения. Этот тип скрининга наиболее эффективен в сочетании с другими разновидностями скрининга [33–35].

Прицельный, он же таргетный скрининг основан на выявлении лиц, страдающих СГХС, среди групп пациентов с ранним началом атеросклеротических поражений сосудов, например в неврологическом или кардиологическом стационарах. Этот тип скрининга показывает

эффективное выявление индексных пациентов в семьях, которые могут быть подвергнуты другим видам скрининга в будущем. В педиатрии реализуется прицельный скрининг, который включает в себя скрининг детей с семейным анамнезом,отягощенным по ССЗ, и/или скрининг на общие факторы риска ССЗ [36, 37].

Оппортунистический скрининг – это несистематизированное, случайное определение уровня холестерина у пациентов, обращающихся за медицинской помощью по различным причинам [38].

Универсальный скрининг представляет собой массовое обследование определенной возрастной группы, которое выявляет людей с семейной гиперхолестеринемией. Такой скрининг является эффективным методом ранней диагностики, особенно в комбинации с обратным каскадным скринингом родственников индексного пациента [39, 40]. Идеально проводить у лиц моложе 20 лет или до половозрелости. Американское общество клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологии рекомендуют проводить целевой скрининг детей начиная с 3 лет, затем с 9 до 11 лет, а затем с 18 лет [41].

Выявление СГХС у детей обычно происходит в результате исследования биохимического анализа крови в рамках диагностики других заболеваний. Определение уровня холестерина и его фракций не включено в стандартное медицинское обследование детей в России [42]. За последние 30 лет было разработано несколько диагностических критериев для выявления семейной гиперхолестеринемии, в том числе MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths – «Проведите раннюю диагностику, чтобы предотвратить раннюю смерть»), критерии Simon Broome (Саймона Брума) и DLCNC (Dutch Lipid Clinic Network Criteria – критерии сети голландских липидных клиник). Критерии MEDPED основаны исключительно на уровне липидов и не включают клиническую картину или медико-генетические тесты [43].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями для установления СГХС у детей до 16 лет используют критерии Саймона Брума, где общий холестерин $> 6,7$ ммоль/л или ЛПНП $> 4,0$ ммоль/л у ребенка < 16 лет Общий холестерин $> 7,5$ ммоль/л или ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л у пациентов ≥ 16 лет [9, 44].

В 2017 г. австралийские исследователи изучили связь между повышенным уровнем холестерина ЛПНП у детей и семейным анамнезом гиперхолестеринемии или документально подтвержденными преждевременными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Почти 21 % детей с холестерином ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л (≥ 95 -й перцентиль) имели положительный семейный анамнез, а среди детей с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 3,8$ ммоль/л (≥ 99 -й перцентиль), эта доля составила 20 %. Авторы пришли к выводу, что была упущена возможность выявления детей с СГХС на основании их семейного анамнеза [13, 14, 45].

Лечение пациентов с СГХС следует начинать сразу после постановки диагноза. Первая линия терапии основана на корректировке питания и изменении образа жизни. В этом возрасте необходимо обеспечить ребенка достаточным количеством калорий и питательных веществ, поэтому диетические ограничения распространяются только на детей после 2 лет [46–48]. В настоящий момент аторвастатин с 10 лет, симвастатин с 10 лет и флувастатин с 9 лет зарегистрированы в Российской Федерации для лечения гиперхолестеринемии у детей с гетерозиготной гиперхолестеринемии [12]. Начало гиполипидемической терапии с раннего возраста при СГХС важно для снижения нарастающего эффекта ЛПНП и увеличения продолжительности жизни пациентов. Отвечая на вопросы о лечении детей с дислипидемией, необходимо соблюдать международные рекомендации и учитывать весомые причины для начала лечения статинами с 8–10 лет с контролем рекомендуемых клинических и биохимических маркеров [49, 50].

Заключение

Высокий уровень холестерина регистрируется при семейной гиперхолестеринемии уже с рождения из-за продолжительного воздействия высоких концентраций холестерина на пациента. Когда пациенты достигают среднего возраста, это воздействие часто приводит к развитию симптоматических атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и другие. Раньше семейная гиперхолестеринемия считалась неблагоприятным заболеванием из-за скорого развития сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти до момента появления средств для снижения уровня липидов в крови. На современном этапе заболевание хорошо отвечает на терапию, которая не устраняет генетические дефекты, но позволяет достичь продолжительности жизни, сравнимой с общей популяцией. Чтобы в полной мере применить современное лечение этой серьезной патологии, необходимо, как и во многих других странах, проводить обследование и внедрить национальные программы скрининга пациентов с семейной гиперхолестеринемии в России. Регистрация пациентов с этим заболеванием, разработка генетических тестов и широкое применение лекарственных препаратов позволяют достигнуть значительных успехов в диагностике и продлении жизни пациентов в XXI в.

Список литературы

1. Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. № 65 (4). С. 27–40. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–4–27–40.
2. Jiménez A., Viñals C., Marco-Benedí V., González P., Domenech M., Suárez-Tembra M., Pinto X., Ortega E. Sex Disparities in Familial Hypercholesterolemia // J Am Coll Cardiol. 2023. Vol. 81 (2). P. 203–205. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.023.
3. Намитокоев А.М., Зафираки В.К., Фетисова В.И., Космачёва Е.Д. Семейная гиперхолестеринемия в Краснодарском крае: проблемы и возможные пути их решения // Инновационная медицина Кубани. 2019. № 1 (13). С. 57–63.
4. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Worldwide prevalence of Familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 75 (20). P. 2553–2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
5. Kastelein J.J.P., Reeskamp L.F., Hovingh G.K. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 75 (20). P. 2567–2569. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.058.
6. Toft-Nielsen F., Emanuelsson F., Benn M. Familial hypercholesterolemia prevalence among ethnicities-systematic review and meta-analysis // Front Genet. 2022. Vol. 13. P. 797–840. DOI: 10.3389/fgene.2022.840797.
7. Mainieri F., Tagi V.M., Chiarelli F. Recent advances on Familial Hypercholesterolemia in children and adolescents // Biomedicines. 2022. Vol. 10 (5). P. 10–43. DOI: 10.3390/biomedicines10051043.
8. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M., Ose L., Averna M., Boileau C., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Defesche J.C., Descamps O.S., Hegele R.A., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Kuivenhoven J.A., Masana L. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment // Eur Heart J. 2015. Vol. 36 (36). P. 2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157.
9. Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Галимова Л.Ф., Сладникова Е.С., Халиуллина Ч.Д. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы // Вопросы современной педиатрии. 2023. № 22 (3). С. 231–240. DOI: 10.15690/vsp.v22i3.2576.
10. Близнюк С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 19 (5). С. 25–32. DOI: 10.15829/1728-8800-2020 253.
11. Захарова И.Н., Османов И.М., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М., Холодова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В., Холодов Д.И., Бочарова Т.А., Коба Ю.В.

Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант // Медицинский совет. 2021. № 17. С. 294–299. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-294-299.

12. Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепа Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шутемова Е.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. 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). С. 24–32. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-17.

13. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F., Genest J., Ray K.K., Vallejo-Vaz A.J. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Circulation. 2020. Vol. 141 (22). P. 1742–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.

14. Wald D.S., Bestwick J.P., Morris J.K., Whyte K., Jenkins L., Wald N.J. Child Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care // N Engl J Med. 2016. Vol. 375 (17). P. 1628–1637. DOI: 10.1056/NEJMoa1602777.

15. Kalra S., Chen Z., Deerochanawong C., Shyu K.G., Tan R.S., Tomlinson B., & Yeh H.I. Familial Hypercholesterolemia in Asia Pacific: A Review of Epidemiology, Diagnosis, and Management in the Region // J Atheroscler Thromb. 2021. Vol. 28 (5). P. 417–434. DOI: 10.5551/jat.56762.

16. Zhou M., Zhao D. Familial Hypercholesterolemia in Asian Populations // J Atheroscler Thromb. 2011. Vol. 23 (5). P. 539–549. DOI: 10.5551/jat.34405.

17. Lombardi M.P., Redeker E.J., van Gent D.H., Smeele K.L., Weerdesteijn R., Mannens M.M. Molecular genetic testing for familial hypercholesterolemia in the Netherlands: a stepwise screening strategy enhances the mutation detection rate // Genet Test. 2006. Vol. 10(2). P. 77-84. DOI: 10.1089/gte.2006.10.77

18. Курбанисмаилова П.М., Попова А.Б., Драненко Н.Ю., Сергиенко И.В. Проблема выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Клиническая практика. 2017. № 3 (31). С. 61–69.

19. Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N., Imholz B.P., Liem A.H., Kastelein J.J., Abbink E.J., Stalenhoef A.F., & Visseren F.L. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands // Atherosclerosis 2016. Vol. 209 (1). P. 189–194.

20. Клинические рекомендации национального общества по изучению атеросклероза «Семейная гиперхолестеринемия» 2018 г. [Электронный ресурс]. URL: https://cardiomosobl.ru/wp-content/uploads/2018/10/рекомендации-по-гиперхолестеринемии_18.01.pdf (дата обращения: 24.05.2024).
21. Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S., Galicia-Garcia U., Ostolaza H., Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19 (11). P. 3426. DOI: 10.3390/ijms19113426.
22. Di Taranto M.D., Giacobbe C., Palma D., Iannuzzo G., Gentile M., Calcaterra I., Guardamagna O., Auricchio R., Di Minno M.N.D., Fortunato G. Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement // *Clin Genet*. 2021. Vol. 100 (5). P. 529–541. DOI: 10.1111/cge.14036.
23. Gidding S.S., Wiegman A., Grosej U., Freiburger T., Peretti N., Dharmayat K.I., Daccord M., Bedlington N., Sikonja J., Ray K.K., Santos R.D., Halle M., Tokgözoğlu L., Gutiérrez-Ibarluzea I., Pinto F.J., Geanta M. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations // *Eur J Prev Cardiol*. 2022. Vol. 29 (18). P. 2301–2311. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac200.
24. Wei N., Hu Y., Liu G., Li S., Yuan G., Shou X., Zhang X., Shi J., & Zhai H. A Bibliometric Analysis of Familial Hypercholesterolemia From 2011 to 2021 // *Curr Probl Cardiol*. 2023. Vol. 48 (7). P. 101–151. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101151.
25. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтшнейдер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз*. 2019. № 15 (1). С. 58–98.
26. Abifadel M., Voileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia // *J Intern Med*. 2023. Vol. 293 (2). P. 144–165. DOI: 10.1111/joim.13577.
27. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Колмакова Т.Е., Тмоян Н.А., Чубыкина У.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А. Семейная гиперхолестеринемия. М.: ООО «Патисс», 2021. 84 с.
28. Berberich A.J., Hegele R.A. A modern approach to dyslipidemia // *Endocr Rev*. 2022. Vol. 43 (4). P. 611–653. DOI: 10.1210/endrev/bnab037.
29. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2020. № 17 (2). С. 124–128. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2098.
30. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов

А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимощенко О.В., Урванцева И.А., Кожокаръ К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьёв В.М., Ершова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) // Российский кардиологический журнал. 2019. № 5 (24). С. 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.

31. Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 19 (3). С. 23–48. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-234.

32. Alonso R., Perez de Isla L., 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. Vol. 16. P. 11–25. DOI: 10.2147/ VHRM.S192401.

33. Kullo IJ. Familial Hypercholesterolemia: A Reportable Disorder // Circulation. 2020. Vol. 142 (21). P. 1999–2001. DOI: 10.1161/Circulationaha.120.050548.

34. Medeiros A.M., Bourbon M. Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia: Is It for Everyone? // Curr Atheroscler Rep. 2023. Vol. 25 (4). P. 127–132. DOI: 10.1007/s11883-023-01091-5.

35. Rubio-Marín P., Michán-Doña A., Maraver-Delgado J., Arroyo-Olivares R., Barrado Varea R., Pérez de Isla L., Mata P. Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia // Endocrinol Diabetes Nutr. 2018. Vol. 65 (5). P. 280–286. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.12.009.

36. Zubieliene K., Valteryt G., Jonaitiene N., Žaliaduonytė D., Zabiela V. Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis // Medicina. 2022. Vol. 58. P. 16–65. DOI: 10.3390/medicina58111665.

37. Schefelker J.M., Peterson A.L. Screening and management of dyslipidemia in children and adolescents // J Clin Med. 2022. Vol. 11 (21). P. 64–79. DOI: 10.3390/jcm11216479.

38. Mirzaee S.M., Choy K.C., Doery J.D., Nasis A.N., Cameron J.C. The Place of a Tertiary Laboratory in an Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolemia // Eur Heart J. 2017. Vol. 38 (Suppl 1). P. 1331–1332. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx493.P6245.

39. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Лузакова И.А., Шульженко Л.В., Сусеков А.В. Диагностика и лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии // *Лечебное дело*. 2019. № 3. С. 11–22. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12136.
40. McGowan M.P., Hosseini Dehkordi S.H., Moriarty P.M., Duell P.B. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8 (24):e013225. DOI: 10.1161/JAHA.119.013225.
41. Садыкова Д.И., Школьникова М.А., Галимова Л.Ф., Сланикова Е.С. Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. № 65 (5). С. 139–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-139-144.
42. Banderali G., Capra M.E., Biasucci G., Stracquada R., Viggiano C., Pederiva C. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges // *Ital J Pediatr*. 2022. Vol. 48 (1). P. 1–15. DOI: 10.1186/s13052-022-01257-y.
43. Lima I.R., Tada M.T., Oliveira T.G.M., Jannes C.E., Bensenor I., Lotufo P.A., Santos R.D., Krieger J.E. & Pereira A.C. Polygenic risk score for hypercholesterolemia in a Brazilian familial hypercholesterolemia cohort // *Atheroscler Plus*. 2022. Vol. 49. P. 47–55. DOI: 10.1016/j.athplu.2022.06.002.
44. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016. № 4. С. 21–29.
45. Tada H., Takamura M., Kawashiri M.A. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents // *Vasc Health Risk Manag*. 2021. P. 17:59–67. DOI: 10.2147/VHRM.S266249.
46. Barkas F., Nomikos T., Liberopoulos E., Panagiotakos D. Diet and Cardiovascular Disease Risk Among Individuals with Familial Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients*. 2020. Vol. 12 (8). P. 24–36. DOI: 10.3390/nu12082436.
47. Shah N.P., Ahmed H.M., Wilson Tang W.H. Familial hypercholesterolemia: Detect, treat, and ask about family // *Cleve Clin J Med*. 2020. Vol. 87 (2). P. 109–120. DOI: 10.3949/ccjm.87a.19021.
48. Зафираки В.Л., Намитокос А.М., Космачева Е.Д. Семейная гиперхолестеринемия: проблемы диагностики и возможности терапии // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019. № 26 (1). С. 175–186. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-175-186.
49. Vrablík M., Vaclová M., Tichý L., Soška V., Bláha V., Fajkusová L., Češka R., Šatný M., Freiburger T. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic

screening within the MedPed project // *Physiol Res.* 2017. Vol. 66 (Suppl 1): P. 1–9. DOI: 10.33549/physiolres.933600.

50. 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 (39). С. 43–49. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0006.