



Случай семейной гиперхолестеринемии в практике врача-педиатра

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0006

© О.А. Башкина¹, М.В. Богданьянц¹, В.Н. Иванова¹, Г.М. Минакова², О.А. Анисимова², Е.В. Сизова²

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань

² ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №3», г. Астрахань

Абстракт

Во всем мире среди хронических неинфекционных заболеваний населения значительное место в структуре заболеваемости, смертности, инвалидности продолжают занимать сердечно-сосудистые заболевания, в том числе обусловленные семейной гиперхолестеринемией, приводящей к раннему развитию атеросклеротических изменений и их осложнений с детского возраста. При достаточно хорошей изученности этиологии и патогенеза семейной гиперхолестеринемии в терапевтической и педиатрической практике до настоящего времени актуальными остаются вопросы ранней диагностики, лечения, первичной и вторичной профилактики нарушений липидного обмена на амбулаторном этапе. По-прежнему остается актуальным вопрос отсутствия скрининга на липидный профиль в рамках диспансеризации несовершеннолетних, своевременной верификации диагноза семейная гиперхолестеринемия. Данный клинический случай иллюстрирует быстрое вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов (сердца, сосудов) у ребенка при отсутствии фенотипических проявлений гиперхолестеринемии. Демонстрирует, что ранняя диагностика и начало липидснижающей терапии у детей с 10–11 лет позволяет существенно изменить липидный профиль.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Башкина Ольга Александровна – ORCID 0000-0003-4168-4851; Богданьянц Мая Владимировна – ORCID 0000-0002-4130-4006; Иванова Валерия Николаевна – ORCID 0009-0006-7155-7713; Минакова Галина Митрофановна – ORCID 0009-0009-5079-771X; Анисимова Ольга Александровна – ORCID 0009-0003-4421-4852; Сизова Елена Владимировна – ORCID 0009-0008-1885-9362. Случай семейной гиперхолестеринемии в практике врача-педиатра. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):53–59. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0006.

A case of familial hypercholesterolemia in the practice of a pediatrician

© О.А. Bashkina¹, M.V. Bogdan'yants¹, V.N. Ivanova¹, G.M. Minakova², O.A. Anisimova², E.V. Sizova²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Children's City Polyclinic № 3, Astrakhan, Russia

Abstract

All over the world, among chronic non-communicable diseases of the population, cardiovascular diseases, including those caused by familial hypercholesterolemia, leading to the early development of atherosclerotic changes and their complications from childhood, continue to occupy a significant place in the structure of morbidity, mortality, disability. With a fairly good knowledge of the etiology and pathogenesis of familial hypercholesterolemia, in therapeutic and pediatric practice, the issues of early diagnosis, treatment, primary and secondary prevention of cholesterol metabolism disorders at the outpatient stage remain relevant. The issue of timely verification of the diagnosis of systemic hypercholesterolemia remains relevant, due to the lack of screening for the lipid profile as part of the medical examination of minors. This clinical case illustrates the rapid involvement of vital organs (heart, blood vessels) in the pathological process in systemic hypercholesterolemia in a child. Demonstrates that early diagnosis and initiation of lipid-lowering therapy in children from 10-11 years of age can significantly change the lipid profile.

Keywords: children, familial hypercholesterolemia, cardiovascular complications.

For citation: Bashkina Olga Aleksandrovna – ORCID 0000-0003-4168-4851; Bogdanyants Maya Vladimirovna – ORCID 0000-0002-4130-4006; Ivanova Valeria Nikolaevna – ORCID 0009-0006-7155-7713; Minakova Galina Mitrofanovna – ORCID 0009-0009-5079-771X; Anisimova Olga Aleksandrovna – ORCID 0009-0003-4421-4852; Sizova Elena Vladimirovna – ORCID 0009-0008-1885-9362. A case of familial hypercholesterolemia in the practice of a pediatrician. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):53–59. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0006.

Received/Поступила: 06.07.2023

Review received/Рецензия получена: 03.10.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой группу наследственно обусловленных моногенных нарушений липидного обмена, чаще всего вызываемых гетеро- или гомозиготными мутациями в генах LDLR, APOB, PCSK9 (аутосомно-доминантные формы), LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 (аутосомно-рецессивные формы). В результате генетических поломок, aberrаций происходит нарушение липидного обмена, проявляющееся повышенным уровнем общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Это, в свою очередь, становится причиной отложения избыточного холестерина в тканях в виде множественных ксантелазм, ксантом сухожилий, липоидной дуги роговицы, раннего развития и прогрессирования атеросклероза артериальных сосудов, в том числе коронарных и церебральных, даже в раннем детстве [5, 10].

Выделяют три генетических варианта СГХС, связанных с мутациями в гене LDLR, APOB, PCSK9 (2-го и 3-го типа). От 80 до 90% случаев СГХС обусловлены генными мутациями в гене LDLR. Вторая по частоте причина – мутация в гене APOB (5–10%). Мутации в гене PCSK9 являются причиной развития СГХС 3-го типа. На их долю приходится до 5% всех случаев СГХС [1, 2].

Общепринятым является разделение аутосомно-доминантной формы СГХС на гетерозиготную (геСГХС) – наиболее распространенную, с высоким уровнем общего холестерина (ОХ), ХС ЛНП, нормальным уровнем триглицеридов (ТГ), ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического поражения головного мозга, атеросклероза сосудов и гомозиготную (гоСГХС), встречающуюся значительно реже геСГХС, но протекающую значительно тяжелее с более высоким уровнем ЛНП и ранними и прогрессирующими атеросклеротическими осложнениями [3, 4].

Случаи СГХС встречаются в клинической практике нередко, так как распространенность генетической мутации как причины гиперлипидемии в общей популяции довольно высока. Во всем мире людей с генетически обусловленной дислипидемией насчитывается более 30 млн человек [13].

На долю СГХС приходится до 5–10% всех случаев гиперхолестеринемии. Согласно результатам зарубежных и отечественных исследований распространенность ГХС существенно различается и составляет 1:250 человек в мире, 1:108 человек в отдельных регионах РФ, 1:160–1:300 человек в Европе, 1:72–1:100 человек в Южной Африке [6, 12].

На распространенную в РФ гетерозиготную форму СГХС приходится в среднем 1:200–1:250



человек в популяции [10]. На долю второй, редко встречаемой формы – гомозиготной, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в нескольких субъектах РФ в последние годы, приходится 1:300 тыс. – 1:1 млн человек. Возрастная категория, в которой заболевание встречается чаще всего – взрослые женщины и мужчины в молодом трудоспособном возрасте [6, 9].

Все лица с ГХС относятся к группе риска (высокого или очень высокого) по развитию раннего атеросклероза, прежде всего, инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти. В случае отсутствия лечения в 20% СГХС становится причиной инфаркта миокарда у лиц в возрасте до 45 лет, а у лиц старше 50 лет – более 60% случаев. Каждый второй мужчина с СГХС умирает от инфаркта миокарда в возрасте до 60 лет [7, 10].

Широкая распространенность модифицируемых факторов риска, таких как курение, ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, артериальная гипертензия, среди как взрослого, так и детского населения в разы увеличивает риски развития сердечно-сосудистых осложнений при СГХС. В литературе описаны случаи ишемии миокарда у детей двухлетнего возраста с СГХС и снижение продолжительности жизни до 20–30 лет [13, 14].

Выявляемость СГХС в нашей стране относительно ряда других европейских стран низкая, так как отсутствует целенаправленная система раннего биохимического скрининга на дислипидемию в рамках диспансеризации несовершеннолетних в период их воспитания и обучения [14]. Диагноз основывается в первую очередь на оценке фенотипа, т.е. на выявлении клинических признаков СГХС. Учитывая тот факт, что они проявляются значительно позже, чем повышение концентрации ОХ и снижение уровня ЛНП в плазме крови, диагностика существенно запаздывает. Как правило, она проводится после длительного времени от начала заболевания или выявляется случайно при обследовании ребенка по другому поводу, например при госпитализации в стационар, как было в нашем случае, когда назначается биохимический анализ крови, входящий в чекап-профиль по базовой программе исследования в стационаре. В ряде европейских стран наряду со скринингом на аутизм, отравление свинцом, существует универсальный и селективный скрининг на дислипидемию. Селективный скрининг применяется при наличии факторов риска у детей в возрасте 2 лет, при выявлении патологии в 9–10 лет, в 11–14 лет. Универсальный скрининг все дети должны пройти на нарушение липидного профиля в 15–17 лет, 18–21 год или при появлении новых факторов риска [6].

В представленной публикации мы разбираем клинический случай СГХС у девочки-подростка с быстрым вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов (сердца, сосудов), когда раннее начало липидснижающей терапии позволило достичь нормализации липидного профиля,

но в динамике в течение трех лет наблюдения отмечены отдельные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные ГХС.

Клинический случай

Девочка 2011 г.р. впервые поступила в детское гастроэнтерологическое отделение с жалобами на боли в эпигастриальной области, отрыжку, слабость с диагнозом хронический гастродуоденит, поверхностный, обострение, реактивный панкреатит, деформация желчного пузыря. При биохимическом исследовании крови была впервые выявлена ГХС.

Анамнез жизни: ребенок рожден от V беременности II срочных родов, с массой тела 4100,0 гр., ростом 54 см, окружностью головы 37 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Данная беременность протекала на фоне угрозы прерывания, анемии, хронического пиелонефрита, нефроптоза, дефицита веса. В родах однократное тугое обвитие пуповиной шеи плода, умеренное многоводие. Период ранней адаптации протекал без особенностей. Вакцинация в роддоме (БЦЖ, ПГВ). Росла и развивалась соответственно возрасту. На первом году жизни наблюдалась неврологом с диагнозом гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром двигательных нарушений, синдром гипервозбудимости. Привита по возрасту.

Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, аллергодерматит, ветряная оспа.

Наследственность отягощена по материнской линии: у матери и у бабушки по материнской линии ГХС.

Из анамнеза заболевания

Впервые ГХС выявлена при обследовании ребенка в гастроэнтерологическом отделении в феврале 2019 г. В анализе крови: ОХ – 8,49 ммоль/л, в динамике от марта 2019 г. ОХ – 10,21 ммоль/л. Консультации врача-генетика, детского эндокринолога и кардиолога. Диагноз: чистая (семейная) гиперхолестеринемия. После обследования и лечения в детском кардиологическом отделении областной детской больницы девочка была направлена на консультацию в ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – федеральное учреждение). После чего со 2 по 11.10.2019 г. ребенок находился в детском кардиологическом отделении этого учреждения с диагнозом чистая (семейная) гиперхолестеринемия. Дисфункция синусового узла. Гиперметропия слабой степени ОУ. Ангиопатия сосудов сетчатки по гипотоническому типу ОУ.

Было проведено углубленное лабораторно-инструментальное обследование. В биохимическом анализе крови от 08.10.2019 г. выявлено повышение уровня ОХ до 10,6 ммоль/л, ЛНП – до 7,86 ммоль/л, что соответствовало по критериям

Саймона Брума диагнозу определенная геСГХС (ОХС > 6,7 или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л).

Проведенное углубленное исследование сердечно-сосудистой системы значимых изменений не выявило: отсутствие изменений нарушений ритма и ишемических ST-T по данным ЭКГ от 02.10.2019 г.

По результатам ХМ-ЭКГ от 07.10.2019 г. в ночное время наблюдались незначительная брадикардия, эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, единичные эпизоды замещающего предсердного ритма, редкие эпизоды синусового ритма.

На ЭхоКС от 02.10.2019 г. – глобальная систолическая и диастолическая функции желудочков не нарушены, полости сердца не расширены, параметры гемодинамики в пределах нормы.

Девочке проведено комплексное лечение: режим общий, основной вариант диеты, кудесан внутрь по 12 кап. 1 раз в сутки, магнелис В6 по 1 таб. 2 раза в сутки внутрь, крестор 2,5 мг в сутки вечером.

Для верификации диагноза, определения мутации гена выполнено генетическое исследование методом таргетного секвенирования (в декабре 2019 г.). Проведен анализ 14 генов. Секвенирование экзона подтвердило наличие мутации гена LDLR. В экзоне 7 гена выявлен вариант с.986G>A в гетерозиготном состоянии. Диагноз: чистая (семейная) гиперхолестеринемия, тип IIa (по классификации ВОЗ), гетерозиготная форма.

В течение 2019-2021 гг. наша пациентка находилась под наблюдением врача-педиатра, кардиолога по месту жительства, соблюдала низкожировую, низкохолестериновую диеты, рекомендации по физической активности, принимала с 08.04.2020 г. розувастатин 7,5 мг/сут (однократно вечером), отрио (эзетрол) 10 мг/сут длительно, убикаренон (кудесан) по 18 мг (12 кап.) в сут (октябрь-ноябрь), элькар раствор по 300 мг/сут (декабрь-январь), витамин Д 2000 МЕ/сут, Омега-3 ЖК или Нутрилайт Омега-3 по 1 кап/сут по схеме.

В 2021 г. девочка была направлена на повторную консультацию в федеральное учреждение, где обследовалась и лечилась с 5 по 13.04.2021 г. в детском кардиологическом отделении с диагнозом чистая (семейная) гиперхолестеринемия типа IIa, гетерозиготная форма. Липоматоз межпредсердной перегородки (МПП). Дисфункция синусового узла. Предсердная экстрасистолия (редкая, одиночная). Нарушение адаптации QT к частоте сердечных сокращений (ЧСС). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0 ст.

При обследовании в тот период отмечена положительная динамика липидного профиля: уровень ОХ снизился до 4,8 ммоль/л, ЛВП – 1,46 ммоль/л, ЛНП – 3,28 ммоль/л. Проведены функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы (ССС), которые впервые выявили ряд изменений на ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКС эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, замещающего предсердного ритма, липоматоз МПП, нарушение

адаптации QT к ЧСС, транзиторное удлинение интервала QT.

При последующей (третьей) плановой госпитализации в федеральное учреждение с 21 по 29.03.2022 г. по результатам инструментального исследования ССС ранее выявленные изменения на ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКС стали более значимыми, появились новые изменения и отклонения от нормы: выраженная синусовая тахикардия до 160 уд/мин, трикуспидальная регургитация 1-2 степени, уплотнение основания аорты, значительное удлинение скорректированного QT-интервала, снижение толерантности к физической нагрузке, признаки лабильной систолической артериальной гипертензии днем и стабильной систоло-диастолической гипертензии ночью.

Результаты исследований

Электрокардиография от 21.03.2022 г. – ЭОС вертикальная. Ритм синусовый, ЧСС – 72–82 уд/мин. PQ – 140 мс, QRS – 80 мс, QT – 360 мс, QTc – 402 мс. QT- 360мс QTc- 402мс. НБПНПГ. Нарушение процесса реполяризации в виде сглаженного зубца Т в III отведении, AVF. Стоя: синусовая тахикардия с ЧСС 102-110 уд/мин, PQ – 120 мс, QRS – 80 мс, QT – 340 мс, удлинение интервала QT – 462 мс. НБПНПГ. Ухудшение процесса реполяризации в виде отрицательного зубца Т в III, сглаженного в V3-V6. При физической нагрузке выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 150-160 уд/мин, PQ – 140 мс, QRS – 70 мс, QT – 290 мс, QTc – 458 мс. НБПНПГ. Ухудшение процесса реполяризации в виде отрицательного зубца Т в III, AVF, V3-V6. Удлинение интервала QT до 458 мс.

Эхокардиография от 22.03.2022 г.: признаков пороков сердца не выявлено. Уплотнение и неравномерное утолщение МПП (липоматоз МПП). Трикуспидальная регургитация 1-1,5+ Основание аорты несколько уплотнено. Проксимальные сегменты обеих коронарных артерий – на верхней границе нормы. Кровоток не изменен. Размеры полостей сердца в норме. Глобальная систолическая и диастолическая функция миокарда не нарушена. Расчетное давление в легочной артерии 23 мм рт.ст. Перикард без особенностей.

ХМЭКГ от 23.03.2022 г. – зарегистрировано значительное удлинение скорректированного QT-интервала от 450 до 534 мс в течение 13 ч 18 мин, что может являться признаком удлиненного QT-интервала. Наблюдается гиперадаптация QT к ЧСС. Ухудшение процесса реполяризации в виде отрицательного зубца Т на фоне повышения ЧСС.

Нагрузочный тест от 23.03.2022 г. (тредмил-тест, беговая дорожка) – реакция на нагрузку адекватная. Толерантность к физической нагрузке ниже нормы (7,80 METS, 1,4 Вт/кг). При сравнении с исследованием от 08.04.2021 г. выполнила меньший объем работ (7,80 вместо 9,00 METS), в остальном без существенной динамики.



Суточное мониторирование артериального давления от 24.03.2022 г.: регистрируются признаки лабильной систолической артериальной гипертензии днем и стабильной систоло-диастолической гипертензии ночью с повышением индексов времени гипертензии для АД с 41% днем и до 76% ночью, а для АДд – до 63% ночью. Циркадные колебания нарушены для АДс и АДд по типу нон-диппер.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцифальных сосудов шеи от 24.03.2022 г. определяется непрямолинейность хода сосудов экстракраниального отдела – гемодинамически незначимая деформация ПА в сегменте V1-3. Признаки дисциркуляции в каротидном бассейне в виде умеренной асимметрии $D>S$, за счет усиления кровотока по справа ОСА, усиления по ВСА с двух сторон справа больше без изменения тонуса сосудов; в вертебро-базилярном бассейне гемодинамика не изменена, умеренный гипертонус симметрично с двух сторон. Признаки венозной дисциркуляции по ВЯВ справа.

Получены результаты генетического исследования

Полногеномное секвенирование ДНК от 07.09.2022 г.: выявлен вариант с.986G>A в гене LDLR, который приводит к возникновению СГХС 2 типа. Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

По данным клинического осмотра ребенка: вес – 32 кг, рост – 145 см, ИМТ – 14,8 кг/м².

Состояние средней тяжести по основному заболеванию. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, нормальной влажности и эластичности. Ногти не изменены. Видимые слизистые чистые, умеренной влажности. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределён равномерно, отеков и пастозности нет. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус мышц нормальный. Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации подвижные, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Форма грудной клетки цилиндрическая. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 20 в мин. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье слева. Границы относительной сердечной тупости не расширены – правая: по парастернальной линии, левая: на 0,5 см кнутри от среднеключичной линии, верхняя: верхний край III ребра. Тоны сердца ясные, громкие, ритмичные, по левому краю грудины систолический шум. ЧСС – 78 уд/мин. АД – 100/60 мм рт.ст. Зев спокоен, зубы здоровы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край закруглен, эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул, мочеиспускание в норме. Вторичные половые признаки соответствуют возрасту, сформированы правильно по женскому типу. Общие клинические анализы без патологии.

Биохимический анализ крови от 17.02.2023 г.: ОХ – 5,11 ммоль/л, ЛВП – 1,39 ммоль/л, ЛНП – 3,38 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,1, ТГ – 0,74 ммоль/л, билирубин общий – 8,4 мкмоль/л, АЛТ – 12 Ед/л, АСТ – 24 Ед/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, креатинкиназа – 85 Ед/л, мочевиная кислота – 257 мкмоль/л.

Обсуждение

Данный клинический случай наглядно демонстрирует актуальность ранней диагностики СГХС, манифестирующей уже в детском возрасте. Показывает, что своевременная диагностика случаев СГХС у детей позволяет начать патогенетическую терапию и целенаправленную вторичную профилактику заболеваний и патологических состояний со стороны жизненно важных органов и систем, к которым неизбежно приводит гиперхолестеринемия. Непрерывное динамическое клиническое наблюдение, проведение комплексной терапии в течение всего периода наблюдения специалистами детской поликлиники и специализированного федерального учреждения позволили верифицировать диагноз и объективизировать лабораторно-инструментальными методами исследования развитие осложнений у ребенка со стороны сердечно-сосудистой системы – наиболее уязвимой при нарушении липидного обмена. Установлено, что у ребенка манифестировала артериальная гипертензия, развился липоматоз межпредсердной перегородки, отмечены дисфункция синусового узла, снижение толерантности к физической нагрузке, вторичное нарушение адаптации PQ к ЧСС, уплотнение основания аорты.

Ранняя диагностика заболевания у ребенка позволила начать своевременную терапию выявленного заболевания. На фоне проводимого комплексного лечения (гиполипидемическая диета, непрерывная комбинированная липидснижающая терапия статинами (розувастатин в дозе 7,5 мг/сут) и ингибирующий абсорбцию холестерина эзетимиб 10 мг/сут) в период с 2019 по 2022 г.), отмечена положительная динамика уровня общего холестерина и ЛНП. В контрольных биохимических исследованиях крови уровни общего холестерина и ЛНП снизились до нормативных показателей к концу первого года наблюдения и липидснижающей медикаментозной терапии.

Выводы

Заболевание выявлено при комплексном обследовании в специализированном отделении детского стационара. Достоверность диагноза подтверждена на основании клинико-диагностических критериев, генетического исследования, проведенного в специализированном федеральном учреждении, куда был направлен ребенок. Очевидна необходимость дальнейшего обсуждения вопроса

о включении в программу диспансеризации детского населения нашей страны универсального обязательного скрининга на липидный профиль детей с 2-3-летнего возраста. Определение оптимального возраста для обязательного скрининга детей является вопросом выбора с точки зрения оптимизации расходов на его проведение и максимальной диагностической результативности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest or funding.

Список литературы / References

1. Bliznyuk SA, Bubnova MG, Ezbov MV. Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):247-252. In Russian. (Близнюк С.А., Бубнова М.Г., Езов М.В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):247-252). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532.
2. Emelyanchik VS, Nikulina SYu, Emelyanchik EYu, Protopopov AV. New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):115-120. In Russian. (Емельянчик В.С., Никулина С.Ю., Емельянчик Е.Ю., Протопопов А.В. Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):115-120). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5294.
3. Zburba AS, Neumerzhitskaya KA, Skirdenko YuP, Nikolaev NA. The problem of diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in patients with coronary heart disease. Scientific review. *Medical Sciences*. 2019;1:37-42. In Russian. (Журба А.С., Неумержицкая К.А., Скиренко Ю.П., Николаев Н.А. Проблема диагностики и лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у лиц с ишемической болезнью сердца. Научное обозрение. Медицинские науки. 2019;1:37-42).
4. Zafiraki VK, Kosmacheva ED, Luzakova IA, Shul'zhenko IV, Susekov AV. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Familial hypercholesterolemia*. 2019;3:11-22. In Russian. (Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Лузакова И.А., Шульженко Л.В., Сусеков А.В. Диагностика и лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Семейная гиперхолестеринемия. 2019;3:11-22). doi: 10.24411/2071-5315-2019-12136.
5. Polunina DA, Strokova TV, Bagaeva ME, Matinyan IA, Vasil'ev PA, Semenova NA. Markers predictors of the development of cardiovascular complications in children with familial hypercholesterolemia. *Dietary Issues*. 2022;12(3):28-37. In Russian. (Полунина Д.А., Строчкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А., Васильев П.А., Семенова Н.А. Маркеры предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у детей с семейной гиперхолестеринемией. Вопросы диетологии. 2022;12(3):28-37). doi: 10.20953/2224-5448-2022-3-28-37.
6. Porfir'eva LA, Opalinskaya IV. Familial hypercholesterolemia: a review of screening, diagnosis and treatment. Collection of scientific works of young scientists and specialists. In 2 parts. Part 1. *Cheboksary*. 2021. In Russian. (Порфирьева Л.А., Опалинская И.В. Семейная гиперхолестеринемия: обзор скрининга, диагностики и лечения: сб. науч. трудов молодых ученых и специалистов в 2 частях. Ч. 1. Чебоксары. 2021).
7. Pshennova VS. Familial hypercholesterolemia. *Russian medical journal*. 2016;22(5):272-276. In Russian. (Пищенко В.С. Семейная гиперхолестеринемия. Российский медицинский журнал. 2016;22(5):272-276). doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276.
8. Sadykova DI, Galimova LF. Familial hypercholesterolemia in children: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(5):119-123. In Russian. (Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(5):119-123). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123.
9. Sadykova GI, Galimova LF, Slastnikova ES. Features of the diagnosis of familial hypercholesterolemia in children. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(2):124-128. In Russian. (Садыкова Г.И., Галимова Л.Ф., Сластикова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. Педиатрическая фармакология. 2020;17(2):124-128). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2098>.
10. Khripunova AA, Boeva OI, Dzhanibekova AR, Krasnov AYU, Khripunova IG. Epidemiology and diagnostic features of familial hypercholesterolemia in the Russian population. *Therapy*. 2020;6:147-156. In Russian. (Хрипунова А.А., Боева О.И., Джанибекова А.Р., Краснов А.Ю., Хрипунова И.Г. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в Российской популяции. Терапия. 2020;6:147-156). doi: 10.18565/therapy.2020.5.147-156.
11. Chubykina UV, Ezbov MV, Rozbkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, et al. A five-year follow-up period for patients with homobeterozygous familial hypercholesterolemia in the Renaissance registry. *Atherosclerosis and dyslipidaemia*. 2023;1(50):5-18. In Russian. (Чубыкина У.В., Езов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б. М., Соколов А.А., Еришова А.И., и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре Ренессанс. Атеросклероз и дислипидемия. 2023;1(50):5-18). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0006.



12. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016461.
13. DeSantes K, Dodge A, Eickboff J, Peterson AL. Improving universal pediatric lipid screening. *J Pediatr*. 2017;188:87-90. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030.
14. Lurink IK, Hutten BA, Wiegman A. Optimizing Treatment of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):629. doi: 10.1007/s11886-015-0629-1.