

DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2098>Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, Л.Ф. Галимова<sup>2</sup>, Е.С. Слестникова<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет,  
Казань, Российская Федерация<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан,  
Казань, Российская Федерация

## Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей

### Контактная информация:

Галимова Лилия Фаридовна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики кардиологического отделения поликлиники № 2 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ»

Адрес: 420138, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140, тел.: +7 (432) 237-30-50, e-mail: lilu1@inbox.ru

Статья поступила: 18.03.2020 г., принята к печати: 28.04.2020 г.

Семейная гиперхолестеринемия — аутосомно-доминантное наследственное заболевание, возникающее у человека с рождения, сопровождаемое увеличением концентрации в крови липопротеинов низкой плотности. Отсутствие своевременной диагностики и терапии семейной гиперхолестеринемии ассоциируется с развитием раннего атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертности уже в третьей-четвертой декаде жизни. Несмотря на то, что оптимальным периодом обнаружения заболевания является детский возраст, диагностика заболевания среди детей остается на крайне низком уровне. В статье представлены методы скрининга и критерии диагностики на семейную гиперхолестеринемия среди детей.

**Ключевые слова:** дети, семейная гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности, скрининг, критерии

**(Для цитирования):** Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (2): 124–128. doi: 10.15690/pf.v17i2.2098

### ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия является самым распространенным генетическим заболеванием в мире [1, 2]. Распространенность болезни в общей популяции составляет 1:200–1:500. По данным литературы, во всем мире таких больных от 14 до 34 млн [1, 3, 4], предположительное количество лиц с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в России может достигать 1 млн человек [5]. Ведущая роль в патогенезе семейной гиперхолестеринемии отводится мутациям в генах рецептора липопротеина низкой плотности (LDLR), аполипопротеина В (APOB), пропротеина конвертазы субтилизин-кексина 9 (PCSK9). Результат мутаций проявляется повышением в организме уровня

общего холестерина и липопротеинов низкой плотности уже с детства [2]. Отсутствие своевременной диагностики и терапии семейной гиперхолестеринемии ассоциируется с развитием раннего атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертности уже в 3–4-й декаде жизни [3]. На данный период времени в нашей стране диагностирован лишь 1% пациентов с семейной гиперхолестеринемией [5], при этом диагностика заболевания среди детей, несмотря на ее высокую актуальность именно в этом возрасте, остается на крайне низком уровне [6].

Как известно, при наследовании ребенком одного дефектного гена от одного из родителей развивается гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии.

124

Dinara I. Sadykova<sup>1</sup>, Liliia F. Galimova<sup>2</sup>, Eugenia S. Slastnikova<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation<sup>2</sup> Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan,  
Kazan, Russian Federation

## Diagnostic Characteristics of Familial Hypercholesterolemia in Children

Familial hypercholesterolemia is autosomal dominant hereditary disorder developing in humans since birth and it is characterized by low-density lipoproteins concentration increase in blood. Lack of timely diagnostics and therapy for familial hypercholesterolemia is associated with early development of atherosclerosis, cardiovascular pathology and mortality in first 30–40 days of life. Despite the fact that the optimal period for revealing of disease is childhood, diagnostics of the disease has extremely low quality among children. The article presents screening methods and criteria of familial hypercholesterolemia diagnostics among children.

**Key words:** children, familial hypercholesterolemia, low-density lipoproteins, screening, criteria

**(For citation):** Sadykova Dinara I., Galimova Liliia F., Slastnikova Eugenia S. Diagnostic Characteristics of Familial Hypercholesterolemia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (2): 124–128. doi: 10.15690/pf.v17i2.2098

Крайне редко, когда оба супруга страдают семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, в семье может родиться ребенок с двумя дефектными аллелями, угрожающими развитием тяжелой, злокачественной — гомозиготной — формы заболевания.

### **СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ: СПЕЦИФИКА ДИАГНОСТИКИ**

Специалисты всего мира ищут ответы на вопросы, когда следует выявлять людей с риском семейной гиперхолестеринемии, стоит ли лечить заболевание и в каком возрасте начинать терапию?

На эти вопросы нелегко ответить.

В исследованиях последних лет представлены научные аргументы в пользу лечения детей с семейной гиперхолестеринемией [7, 8]. Во-первых, высокий уровень холестерина у детей оказывает существенное влияние на стенки сосудов, вызывая развитие эндотелиальной дисфункции [9] и увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, которые уже можно зафиксировать с дошкольного возраста [10, 11]. К тому же семейная гиперхолестеринемия — это заболевание, при котором аномальное повышение уровня холестерина в крови отмечается с детства, сохраняется во взрослой жизни и рассматривается как значимый фактор сердечно-сосудистого риска в будущем [12, 13].

Несмотря на то, что осложнения и прогноз семейной гиперхолестеринемии достаточно хорошо изучены у взрослых [1, 2, 5], диагностика заболевания среди детей на сегодняшний день остается на крайне низком уровне. Ксантелазмы, туберозные ксантомы и липоидная дуга роговицы, характерные для клинической картины у взрослых, практически не встречаются в педиатрической популяции. Следует отметить, что в России в настоящее время анализ липидного профиля не входит ни в один объем обследования несовершеннолетних в декретированные сроки. В связи с этим в педиатрической практике необходимо особое внимание уделять вопросам, связанным со скринингом заболевания.

#### **Скрининг**

Существует три типа скрининга для поиска индексных пациентов — оппортунистический, универсальный и таргетный (каскадный, прицельный). В разных странах используются различные подходы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп.

*Оппортунистический скрининг* основан на проведении липидограммы у взрослых и детей, самостоятельно обращающихся в учреждения здравоохранения первичного звена [14].

*Универсальный скрининг* предусматривает анализ липидного профиля у всех лиц в определенные возрастные группы. Так, например, в 2011 г. Национальный институт сердца, легких и крови США опубликовал руководящие принципы по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей, одобренные Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) [15]. В них рекомендовано проведение универсального скрининга липидов в возрасте от 9 до 11 лет и от 17 до 21 года. Одна из целей этого скрининга заключается в повышении частоты выявления гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. В Европе универсальный скрининг практикуется в Словении и предусматривает анализ липидного профиля у всех детей в возрасте 5–6 лет в условиях детской поликлиники [16].

На сегодняшний день в мире для диагностики семейной гиперхолестеринемии наиболее популярным является *каскадный скрининг*. Он заключается в выявлении индексного пациента и дальнейшего обследования его близких родственников. Аутосомно-доминантный тип наследования позволяет предположить, что 50% родственников первой степени родства будут иметь семейную гиперхолестеринемию. Важность каскадного скрининга заключается в ранней диагностике заболевания, о котором члены такой семьи, в том числе дети, могут не подозревать, а своевременное лечение позволит предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [17]. Каскадный скрининг является наиболее изученным и доказал свою экономическую эффективность, результаты которой представлены в различных исследованиях и систематических обзорах [18, 19]. Этот вид скрининга успешно реализован в Нидерландах: за время функционирования общенациональной, субсидируемой правительством программы каскадного скрининга для выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией (с 1994 по 2014 г.) было выявлено более 28 000 пациентов и была создана национальная база данных. С 2014 г. каскадный скрининг был интегрирован в голландскую систему здравоохранения [20]. В Великобритании данный подход к диагностике семейной гиперхолестеринемии рекомендован у взрослых и детей с возраста 10 лет и осуществляется в Уэльсе, Шотландии и Северной Ирландии в полном объеме с 2010 г. [21]. В Норвегии по программе каскадного генетического скрининга идентифицировано более 6000 человек из возможных 15 000–20 000 пациентов с семейной гиперхолестеринемией [22].

Одним из вариантов каскадного скрининга является *реверсивный каскадный скрининг*. Этот вид скрининга применяется в том случае, если семейная гиперхолестеринемия впервые выявлена у ребенка и требуется дальнейшее обследование его родителей, братьев, сестер, бабушек, дедушек. Как правило, дети с семейной гиперхолестеринемией с типичными признаками заболевания, такими как высокие сывороточные уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, ксантомы, первично обращаются к педиатрам, гастроэнтерологам, дерматологам. Однако, практика показывает, что в ряде случаев диагноз семейной гиперхолестеринемии вовсе не выставляется. Если же семейная гиперхолестеринемия у ребенка подтверждена, дальнейший скрининг у родственников, к сожалению, проводится не всегда, несмотря на высокую вероятность заболевания среди членов семьи. На наш взгляд, скрининг по пути ребенок–родитель имеет большой потенциал, так как дает возможность изменить течение заболевания у родителей и других родственников путем ранней диагностики и начала терапии до появления признаков атеросклероза.

Диагноз семейной гиперхолестеринемии устанавливается в соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome Registry) детям младше 16 лет и на основании Голландских диагностических критериев (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) при сумме баллов  $\geq 6$  детям старше 16 лет и взрослым [23].

Согласно рекомендациям Европейского общества атеросклероза, диагностика семейной гиперхолестеринемии может проводиться на основании фенотипических признаков, включающих уровень липопротеинов низкой плотности, и семейного анамнеза по преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям и/или результатам генетического тестирования [24].

### Липидный профиль

Оценку липидного профиля у ребенка необходимо проводить в том случае, если в семье выявлен пациент, у которого была установлена семейная гиперхолестеринемия; в семье с историей преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний до 60 лет у женщин и до 55 лет у мужчин (острый коронарный синдром, острые нарушения мозгового кровообращения по атеротромботическому типу, атеросклероз периферических артерий); если у ребенка отмечен по крайней мере один из факторов риска — ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение.

Определение липидного профиля включает анализ общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов в крови. Из-за биологической вариабельности для диагностики семейной гиперхолестеринемии следует использовать среднее значение двух измерений холестерина липопротеинов низкой плотности натощак, однако необходимо учитывать возможность снижения его уровня при острых заболеваниях. Обязательным является исключение вторичных причин нарушений липидного обмена, в частности гипотиреоза, сахарного диабета, нефротического синдрома. Уровень липопротеинов низкой плотности > 3,4 ммоль/л у ребенка влечет запуск развернутого клинического и лабораторно-инструментального обследования с целью подтверждения/исключения семейной гиперхолестеринемии. Следует учитывать, что уровень липопротеинов низкой плотности < 3,5 ммоль/л не исключает диагноза и требует повторного измерения липопротеинов низкой

плотности через год [7]. Согласно клиническим рекомендациям от 2018 г., при отрицательном результате генетического тестирования пробанда или невозможности его проведения диагностику семейной гиперхолестеринемии у ближайших родственников следует проводить на основании уровней липопротеинов низкой плотности в плазме с учетом пола и возраста обследуемого лица. Для постановки диагноза родственникам больного семейной гиперхолестеринемией используются биохимические критерии с высокой чувствительностью (93%) и специфичностью (82%) (рис.) [23].

### Генетическое тестирование

В последние годы научное медицинское сообщество ведет спор о целесообразности генетического тестирования в диагностике семейной гиперхолестеринемии. На основании проведенных исследований в последних международных рекомендациях генетическое тестирование семейной гиперхолестеринемии вошло в стандарт медицинской помощи пациентам, а обнаружение мутации рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики заболевания [25]. Тем не менее, проблема неоднородности в клинической картине семейной гиперхолестеринемии, а также трудности интерпретации некоторых генетических вариантов требуют сочетания данных подходов. Генетическое тестирование может облегчить проведение каскадного скрининга, помочь в оценке сердечно-сосудистого риска, оптимизации лечения.

После подтверждения у ребенка первичной гиперлипидемии вероятность генетической природы гиперхолестеринемии должна быть проверена у его родствен-

Рис. Биохимические критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии у родственников пробанда [23]

Fig. Biochemical criteria of familial hypercholesterolemia diagnostics in proband's relatives [23]

ХС-ЛНП (ммоль/л)	Женщины					Мужчины				
	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54
5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2

□ СГХС вероятна □ СГХС сомнительна □ СГХС маловероятна

Примечание. ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

Note. LDL-C (ХС ЛНП) — low-density lipoprotein cholesterol, FH (СГХС) — familial hypercholesterolemia.

ников. В первую очередь обследуются родители, так как вертикальная передача является важным критерием диагностики заболевания у ребенка, при этом взрослый (родитель) подвергается большему риску, чем ребенок. К тому же понимание генетической природы гиперхолестеринемии может улучшить соблюдение режима лечения внутри семьи.

### Регистры

В последние годы внимание мирового сообщества обращено к созданию, ведению и анализу регистров пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Регистры дают возможность представить реальные данные об особенностях диагностики, клинической картины, гендерных различий в конкретной стране или регионе, тем самым выявляют проблемы семейной гиперхолестеринемии и помогают в разработке рекомендаций по диагностике и лечению. Следует отметить, что в результатах таких крупных регистров, как CASCADE Registry (США; более 1200 пациентов с семейной гиперхолестеринемией) [26], SAFEHEART (Испанский национальный регистр; более 4500 пациентов с семейной гиперхолестеринемией) [27], представлены схожие выводы. В частности, показано, что средний возраст пациентов составляет 44–46 лет, при этом до 30% из них уже страдают ишемической болезнью сердца. Это свидетельствует о достаточно поздней диагностике семейной гиперхолестеринемии и отсутствии своевременной первичной профилактики. Говоря о Российской Федерации, радуется, что в последние годы был создан Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) [5].

Ряд авторов считает, что крупные биобанки ДНК пациентов с семейной гиперхолестеринемией будут иметь решающее значение для более полного выяснения генотип-фенотипических корреляций. Регистры позволяют изучать отношения между генотипом, уровнем липопротеинов низкой плотности и исходами, а также проводить сравнение между индексными случаями и вероятностью передачи мутации среди членов семьи [28].

Во многих отношениях семейная гиперхолестеринемия является примером для применения персонализированной медицины. Заболевание имеет серьезные последствия при отсутствии лечения. В случае ранней диагностики и корректной липидснижающей терапии осложнения могут быть предотвращены.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/eh273.
2. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH foundation. *Inter J Cardiol*. 2014;171(3):309–325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
3. Bays HE, Jones PH, Orringer CE et al. National lipid association annual summary of clinical lipidology 2016. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(1):S1–S43. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.002.
4. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, et al. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management. *Frontiers in Public Health*. 2017;5:252. doi: 10.3389/fpubh.2017.00252.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на существующий большой как медицинский, так и социальный интерес к проблеме семейной гиперхолестеринемии, в большинстве стран заболевание не диагностируется или диагностируется в более позднем возрасте, часто после начала ишемической болезни сердца. Ключевым условием выявления молодых пациентов и детей с семейной гиперхолестеринемией является использование скрининга, проведение дополнительных исследований с целью увеличения настороженности к данному заболеванию, а также разработка маршрутизации детей с подозрением на семейную гиперхолестеринемию между всеми медицинскими учреждениями, включая первичное звено.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Д.И. Садыкова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

Л.Ф. Галимова — обзор и подбор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Е.С. Слестникова — обзор и подбор публикаций по теме.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Sadykova D.I. — academic advising, development of study design, review of data and conclusion generation; Galimova L.F. — literature review on the topic, writing of the article; Slastnikova E.S. — literature review on the topic.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be reported.

### ORCID

Д.И. Садыкова

<http://orcid.org/0000-0002-6662-3548>

Л.Ф. Галимова

<http://orcid.org/0000-0001-5576-5279>

Е.С. Слестникова

<http://orcid.org/0000-0002-1732-7443>

5. Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т.24. — №5. — С. 7–13. [Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian journal of cardiology*. 2019;24(5):7–13. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
6. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т.62. — №5. — С. 119–123. [Sadykova DI, Galimova LF. Familial hypercholesterolemia in children: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Ros Vestnperinatol and pediatrician*. 2017;62(5):119–123. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123.

7. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272–280. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.016.
8. Iughetti L, Predieri B, Balli F, Calandra S. Rational approach to the treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence: a review. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(8):700–719. doi: 10.1007/BF03347453.
9. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest*. 1994;93(1):50–55. doi: 10.1172/JCI116983.
10. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *JAMA*. 2003;290(17):2277–2283. doi: 10.1001/jama.290.17.2277.
11. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):984–991. doi: 10.1161/01.atv.16.8.984.
12. Martin AC, Bell DA, Brett T, Watts GF. Beyond cascade screening: detection of familial hypercholesterolaemia at childhood immunization and other strategies. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(4):321–327. doi: 10.1097/MOL.0000000000000423.
13. Marks D, Thorogood M, Neil H, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1–14. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00330-1.
14. Bell DA, Kirke AB, Barbour R, et al. Can patients be accurately assessed for familial hypercholesterolaemia in primary care? *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(12):1153–1157. doi: 10.1016/j.hlc.2014.06.015.
15. DeSantes K, Dodge A, Eickhoff J, Peterson AL. Improving universal pediatric lipid screening. *J Pediatrics*. 2017;188:87–90. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030.
16. Groselj U, Kovac J, Sustar U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: the Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis*. 2018;277:383–391. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858.
17. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal cholesterol screening in childhood: a systematic review. *Academic Pediatrics*. 2016;16(8):716–725. doi: 10.1016/j.acap.2016.06.005.
18. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidology*. 2017;11(1):260–271. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002.
19. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1832–1839. doi: 10.1093/eurheartj/ehx111.
20. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: practical consequences. *Atherosclerosis Supplements*. 2017;30:77–85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019.
21. Datta BN, McDowell IF, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Current Opinion in Lipidology*. 2010;21(4):366–371. doi: 10.1097/mol.0b013e32833c14e2.
22. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet*. 2008;11(1):26–35. doi: 10.1159/000111637.
23. Клинические рекомендации. «Семейная гиперхолестеринемия.» [Интернет.] — М.: Национальное общество по изучению атеросклероза, 2018. [Klinicheskiye rekomendatsii. «Semejnaya giperholisterinemiya». [Internet]. – Moscow: Natsional'noe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza; 2018. (In Russ.) [https://noatero.ru/sites/default/files/proekt\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_sghs\\_mz\\_rf\\_18.01.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf) Ссылка активна на 21.05.2020.
24. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
25. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *J Am CollCardiol*. 2018;72(6):662–680. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
26. De Goma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE-FH registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(3):240–249. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001381.
27. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004–2010. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307514.
28. Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Current Opinion in Lipidology*. 2017;28(2):152–160. doi: 10.1097/mol.0000000000000398.