

## Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике

Галимова Л. Ф.<sup>1</sup>, Садыкова Д. И.<sup>2</sup>, Слестникова Е. С.<sup>1,2</sup>, Усова Н. Э.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан. Казань;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет. Казань, Россия

**Цель.** Провести каскадный скрининг и оценить его эффективность при диагностике семейной гиперхолестеринемии (СГХС) у детей.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в период с января 2017 г по август 2018 г на базе липидных центров при ГАУЗ "Городская клиническая больница № 7" и ГАУЗ "Детская республиканская клиническая больница" (г. Казань, Республика Татарстан). Оно заключалось в выявлении индексных пациентов — первичных пациентов с СГХС с дальнейшим обследованием родственников 1-ой и 2-ой линии родства <18 лет. Диагноз заболевания у взрослых устанавливался на основании Голландских диагностических критериев DLCN (Dutch Lipid Clinic Network), СГХС диагностировали при сумме баллов ≥6; для детей и подростков в возрасте до 16 лет — в соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome Registry).

**Результаты.** За указанный период проанализировано 2542 истории болезней пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них выделено 1220 человек с уровнем общего холестерина крови >5 ммоль/л. Далее был проведен целевой скрининг, направленный на диагностику СГХС, в результате которого выявлен 61 индексный пациент. На следующем этапе в рамках каскадного скрининга обследовано 87 родственников 1-ой и 2-ой линии родства <18 лет. У 43 (49,4%) детей диагностирована гетерозиготная СГХС, из них у 4 пациентов заболевание было выявлено при повторном обследовании через 1 год в ходе диспансерного наблюдения.

**Заключение.** Каскадный скрининг является необходимым и эффективным методом диагностики СГХС у родственников 1-ой и 2-ой линии родства <18 лет. Все дети индексных пациентов должны находиться под диспансерным наблюдением, либо им необходимо провести генетическое исследование для подтверждения/исключения заболевания. Крайне актуальным на сегодняшний день является повышение информированности среди медицинских работников о диагностике СГХС у взрослых и детей.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, дети.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 29/09-2019

**Рецензия получена** 10/02-2020

**Принята к публикации** 19/03-2020



**Для цитирования:** 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):2348. doi:10.15829/1728-8800-2020-2348

### Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice

Galimova L. F.<sup>1</sup>, Sadykova D. I.<sup>2</sup>, Slastnikova E. S.<sup>1,2</sup>, Usova N. E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Children's Republican Clinical Hospital. Kazan; <sup>2</sup>Kazan State Medical University. Kazan, Russia

**Aim.** To conduct a cascade screening and to assess its effectiveness in the diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH) in children.

**Material and methods.** The study was conducted from January 2017 to August 2018 on the basis of the City Clinical Hospital № 7 and the Children's Republican Clinical Hospital (Kazan, the Republic of Tatarstan). It consisted of identifying index cases — primary patients with FH with further examination of first- and second-degree relatives <18 years old. In adults, the diagnosis was established according to Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria: FH was diagnosed with a score of ≥6. In children and adolescents <16 years of age, the Simon Broome Registry criteria were used.

**Results.** During this period, 2542 case histories of patients with cardiovascular diseases were analyzed, of which 1220 people with a total cholesterol >5 mmol/L were selected. Next, a targeted screening was carried out aimed at the diagnosis of FH, as a result of which 61 index patients were identified. At the next stage, as a part of cascade screening, 87 first- and second-degree relatives <18 years old were

examined. In 43 (49,4%) children, heterozygous HF was diagnosed, of which in 4 patients the disease was detected by re-examination after 1 year.

**Conclusion.** Cascade screening is a necessary and effective method for the diagnosis of AP in first- and second-degree relatives <18 years old. All children of the index patients should be monitored or genetic testing necessary to rule out FH. Today, it is important to increase awareness among clinicians about the diagnosis of FH in adults and children.

**Relationships and Activities:** none.

Galimova L. F.\* ORCID: 0000-0001-5576-5279, Sadykova D. I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Slastnikova E. S. ORCID: 0000-0002-1732-7443, Usova N. E. ORCID: 0000-0001-9991-6497.

\*Corresponding author: lilu1@inbox.ru

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lilu1@inbox.ru

Тел.: +7 (927) 249-94-71

[Галимова Л. Ф.\* — к. м. н., врач, ORCID: 0000-0001-5576-5279, Садыкова Д. И. — д. м. н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Слестникова Е. С. — <sup>1</sup>врач, <sup>2</sup>аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-1732-7443, Усова Н. Э. — ординатор кафедры, ORCID: 0000-0001-9991-6497].

Received: 29/09-2019  
Revision Received: 10/02-2020  
Accepted: 19/03-2020

ing from theory to practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2348. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2348

**For citation:** Galimova L. F., Sadykova D. I., Slastnikova E. S., Usova N. E. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screen-

ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РЕНЕССАНС — Регистр пациентов семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недо-точной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ААР — The American Academy of Pediatrics — Американская академия педиатрии, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network (Голландские диагностические критерии), Simon Broome Registry — критерии Саймона Брума.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым распространенным генетическим заболеванием в мире [1]. Ведущая роль в патогенезе СГХС отводится мутациям в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), аполипопротеина В (*APOB*), пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*). Результат мутаций проявляется повышением в организме уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) уже с детства [2]. Отсутствие своевременной диагностики и терапии СГХС ассоциируется с развитием раннего атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертности уже в третьей-четвертой декаде жизни [3]. Распространенность заболевания в общей популяции составляет 1:200-1:500. По данным литературы, во всем мире таких больных от 14 до 34 млн [1, 4], предположительное количество лиц с гетерозиготной формой СГХС в России может достигать 1 млн человек [5]. Согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в двух регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет 1 на 108 человек [6]. Диагностика заболевания среди детей остается на крайне низком уровне [7]. Несмотря на высокую актуальность раннего выявления пациентов, в России диагноз СГХС выставлен лишь у 1% больных [5].

Для поиска пациентов с СГХС существуют три типа скрининга: оппортунистический, универсальный и каскадный (таргетный, прицельный). В разных странах используются различные подходы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп.

Оппортунистический скрининг основан на определении липидограммы у взрослых и детей, самостоятельно обращающихся в учреждения здравоохранения первичного звена [8].

Универсальный скрининг предусматривает анализ липидного профиля у всех лиц в определенных возрастных группах. Так, например, в 2011г Национальный институт сердца, легких и крови США опубликовал руководящие принципы по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у детей, одобренные Американской академией педиатрии (ААР) [9]. В них рекомендовано проведение универсального скрининга уровня

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 СГХС. Ряд исследований показал, что универсальный скрининг в детском возрасте может улучшить здоровье населения в долгосрочной перспективе [10]. В Европе универсальный скрининг практикуется в Словении и предусматривает анализ липидного профиля у всех детей в возрасте 5-6 лет в условиях детской поликлиники [11].

В настоящее время в мире для диагностики СГХС наиболее популярным является каскадный скрининг. Он заключается в выявлении индексного пациента (пациента с установленным диагнозом) и дальнейшего обследования его близких родственников. Аутосомно-доминантное наследование позволяет предположить, что 50% родственников первой степени родства будут иметь СГХС. Это имеет большое значение, т.к. родственники, в т.ч. дети, могут не подозревать о наличии у них заболевания, а ранняя диагностика позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [12]. Возможные индексные пациенты с СГХС могут быть среди больных в возрасте до 60 лет с ССЗ в кардиологических, неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии. Каскадный скрининг является наиболее изученным и доказал свою экономическую эффективность, что представлено в различных исследованиях и систематических обзорах [13, 14]. Наиболее успешно каскадный скрининг реализован в Нидерландах, где с 1994г по 2014г функционировала общенациональная субсидируемая правительством программа каскадного скрининга для выявления пациентов с СГХС. За это время было выявлено >28 тыс. пациентов, и была создана национальная база данных. С 2014г каскадный скрининг был интегрирован в голландскую систему здравоохранения [15]. В Великобритании данный подход к диагностике СГХС рекомендован у взрослых и детей, начиная с 10 лет, и осуществляется в Уэльсе, Шотландии и Северной Ирландии в полном объеме с 2010г [16]. В Норвегии по программе каскадного генетического скрининга идентифицировано >6 тыс. человек из возможных 15000-20000 пациентов с СГХС [17].

Несмотря на то, что генетическое тестирование в рамках каскадного скрининга показало свою результативность, подобные программы проводятся лишь в небольшом числе стран. В последние 10 лет в Европе, США, Японии активно ведется диагностика СГХС. Было показано, что количество выявленных пациентов напрямую зависит от масштабов и программы скрининга, принятого в той или иной стране. Показано, что максимальное количество пациентов диагностируется в странах, где внедрена государственная национальная программа скрининга и ведется национальный регистр [18]. Среди Европейских стран такой подход осуществляется в Норвегии, Нидерландах, Словении, которые достигли наибольшего успеха в выявлении СГХС [18]. В России скрининг СГХС проводится не во всех регионах, хотя, следует отметить, что в последние годы ситуация по диагностике заболевания заметно улучшается благодаря работе Национального общества по изучению атеросклероза. Был создан регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недоствачной эффективностью проводимой гиполлипидемической терапии), в который вносятся пациенты с СГХС [5].

Цель настоящего исследования: провести каскадный скрининг и оценить его эффективность при диагностике СГХС у детей.

## Материал и методы

Исследование проводилось в период с января 2017г по август 2018г на базе липидных центров при ГАУЗ “Городская клиническая больница № 7” и ГАУЗ “Детская республиканская клиническая больница” (г. Казань, Республика Татарстан).

На первом этапе оно заключалось в анализе историй болезни взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу ССЗ и выявлении лиц с повышенным уровнем ОХС >5 ммоль/л (рисунок 1). Далее среди этой когорты пациентов был проведен целевой скрининг, направленный на диагностику СГХС. Критерии включения составлялись с учетом Российских клинических рекомендаций по семейной гиперхолестеринемии 2018г [19]: ранние ССЗ атеросклеротического генеза (ишемическая болезнь сердца, атеротромботический ишемический инсульт, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥50%) у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет; уровень ОХС >7,5 ммоль/л, ХС ЛНП >5 ммоль/л; отягощенный семейный анамнез по ССЗ; возможные физические признаки гиперхолестеринемии (сухожильные ксантомы, кожные tuberous ксантомы, липоидная дуга роговицы). Диагноз устанавливался на основании Голландских диагностических критериев DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) при сумме баллов >6 [19].

Второй этап включал проведение каскадного скрининга и заключался в выявлении родственников индексных пациентов 1-ой (сын, дочь) и 2-ой линии родства

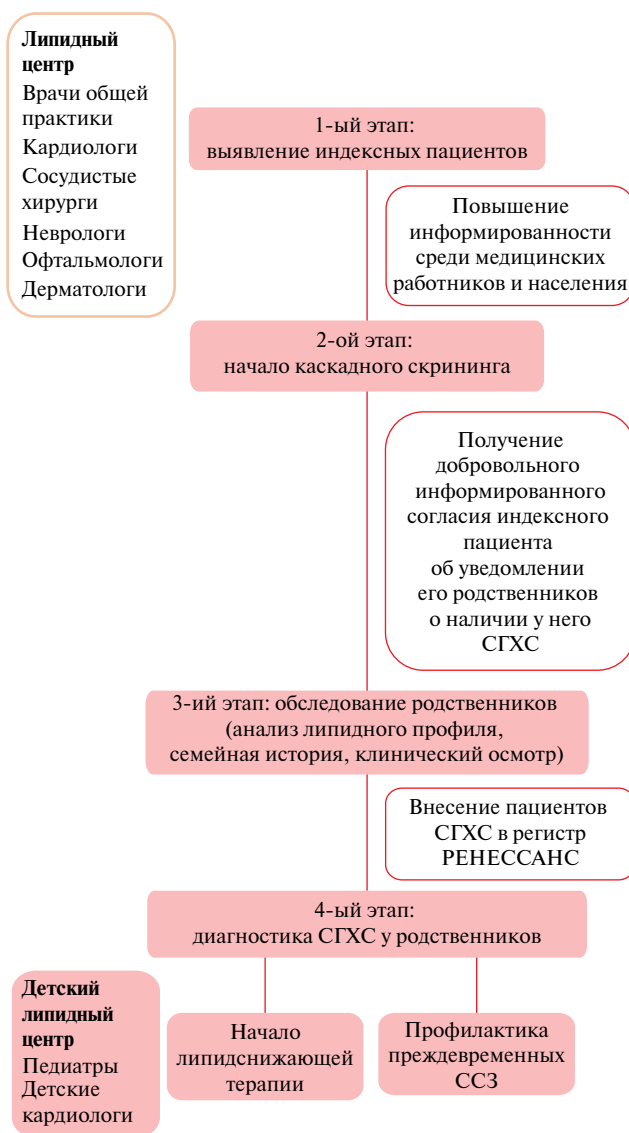


Рис. 1 Дизайн проведения каскадного скрининга.

(племянники, внуки) младше 18 лет. На третьем этапе проводилось их обследование с двукратным проведением анализа липидного профиля, подробным сбором семейного анамнеза и клиническим осмотром. Четвертый этап включал полное клинико-лабораторное обследование детей, исключение вторичных причин гиперлипидемии и диагностику СГХС в соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome Registry) детям младше 16 лет или Голландских диагностических критериев DLCN при сумме баллов >6 детям старше 16 лет [19]. Все вновь выявленные пациенты вносились в регистр РЕНЕССАНС. Липид-снижающая терапия инициировалась с возраста 8 лет в соответствии с клиническими рекомендациями по СГХС 2018г [19]. Большое внимание уделялось организации профилактической работы с целью предотвращения возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Генетическое тестирование проводилось методом высокопроизводительного секвенирования с применением панели из 5 генов, отвечающих за развитие моногенной формы СГХС (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *PCSK9*).

Таблица 1

## Клинико-лабораторные характеристики индексных пациентов и их детей с СГХС

	Индексные пациенты, n=61		Родственники индексных пациентов с выявленной СГХС <18 лет, n=43
	Мужчины, n=58	Женщины, n=3	
Возраст, лет	38±4,3	52±2,1	8,7±3,6
Курение, n (%)	57 (93)	1 (33)	0 (0)
Ожирение, n (%)	51 (88)	2 (66)	0 (0)
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (55)	1 (33)	0 (0)
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Кожные ксантомы, n (%)	6 (10,3)	1 (33,3)	0 (0)
Корнеальная дуга, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Утолщение ахиллова сухожилия, n (%)	4 (6,8)	1 (33)	0 (0)
ОХС, ммоль/л	8,1±1,2		7,8±2,3
ХС ЛНП, ммоль/л	6,8±1,4		6,1±1,2
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,3		1,1±0,3
ТГ, ммоль/л	1,2±0,3		0,8±0,4

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Получение информированного согласия, сбор анамнеза, обследование пациента и его родственников проводились с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик — IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. Ввиду нормальности распределения, применялись методы параметрического анализа. Результаты представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

## Результаты и обсуждение

За указанный период было проанализировано 2542 истории болезни пациентов с ССЗ, из них выделено 1220 человек с уровнем ОХС >5 ммоль/л. Далее был проведен целевой скрининг, направленный на диагностику СГХС, в результате которого выявлен 61 индексный пациент.

Обращает на себя внимание, что среди индексных пациентов с СГХС значительно преобладали мужчины, составившие 96% от всех обследованных (таблица 1). При этом самому молодому мужчине было 33 года, самой молодой женщине 50 лет. 41 индексный пациент был госпитализирован по поводу ишемической болезни сердца, 20 — в связи наличием периферического атеросклероза. Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудис-

той патологии выявлен у всех индексных пациентов. Среди факторов риска курение отмечалось у мужчин в 93% случаев, у женщин в 33%. Артериальная гипертензия и ожирение также были диагностированы чаще у мужчин (55% и 88%, соответственно), чем у женщин (33% и 66%, соответственно). При физикальном осмотре у мужчин в 10,3% случаев отмечались такие признаки гиперлипидемии как кожные ксантомы, в 6,8% — утолщение ахиллова сухожилия.

Анализ липидного профиля индексных пациентов показал, что средний уровень ОХС составлял 8,1±1,2 ммоль/л, ХС ЛНП 6,8±1,4 ммоль/л. Следует отметить, что 15% (n=9) пациентов были осведомлены об изменениях в липидограмме и проходили плановые медицинские осмотры, но лишь 2 из них получали липидснижающую терапию, при этом целевые значения достигнуты не были. Остальные 52 (85%) пациента, несмотря на наследственную отягощенность, ранее не обследовались и были госпитализированы впервые по поводу сердечно-сосудистого события. Это, вероятно, связано с низкой информированностью и мотивацией со стороны пациентов.

На следующем этапе в рамках каскадного скрининга из 102 родственников 1-ой и 2-ой линии родства младше 18 лет удалось обследовать 87 детей. У 43 из них (40 человек — родственники 1-ой линии родства, 3 ребенка — родственники 2-ой линии родства) диагностирована гетерозиготная СГХС, что составило 49,4%. Это свидетельствует об эффективности каскадного скрининга для выявления СГХС среди детей. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований [2, 20-22], где подчеркивается, что при отсутствии молекулярно-генетического тестирования пробанда необ-

ходимо проводить фенотипический каскадный скрининг среди родственников, основанный на применении критериев диагностики СГХС.

Средний возраст детей с СГХС составил  $8,7 \pm 3,6$  лет (таблица 1). Следует отметить, что, если среди взрослых пациентов с СГХС преобладали мужчины, то при анализе детей этой разницы отмечено не было. Мальчики составляли 51%, девочки 49%. Особое значение приобретает отсутствие у детей признаков гиперлипидемии (ксантомы, корнеальная дуга, утолщения ахиллова сухожилия) и другой сердечно-сосудистой патологии, несмотря на то, что средний уровень у них ОХС был равен  $7,8 \pm 2,3$  ммоль/л, ХС ЛНП —  $6,1 \pm 1,2$  ммоль/л.

Генетическое исследование было проведено 11 детям с СГХС. У всех детей выявлена гетерозиготная мутация *LDLR* (локализация в экзонах 3, 6, 7, 9, 11, 12, 16), которая в 95% случаев ответственна за развитие моногенной формы СГХС [1].

Следует отметить, что все дети, независимо от наличия/отсутствия изменений в липидограмме на момент обследования, находились под наблюдением. При мониторинге детей с изначально нормальным липидным профилем, при анализе следующей липидограммы с интервалом в 1 год были выявлены 4 пациента с гиперлипидемией, у которых впоследствии была диагностирована СГХС. Это свидетельствует о необходимости диспансерного наблюдения за детьми индексных пациентов с обязательным анализом липидного профиля, либо проведения генетического исследования с целью подтверждения/исключения заболевания.

В представленном исследовании продемонстрировано, что каскадный скрининг является необходимой и эффективной стратегией выявления СГХС. Особенно важно его проведение в семьях, где уже зарегистрирован индексный пациент, что позволяет выявить заболевание у родственников, которые находятся в зоне риска и требуют лечения, чтобы остановить развитие атеросклеротического процесса и преждевременного дебюта сердечно-сосудистой катастрофы.

Выявление СГХС у одного из членов семьи увеличивает понимание риска и стимулирует желание

родственников пройти обследование на предмет наличия заболевания [2]. Кроме того, необходимо знать, что передача заболевания из поколения в поколение является важным критерием для диагностики СГХС у ребенка. Осознание родителями генетической природы гиперхолестеринемии может позволить выявить заболевание у ребенка как можно раньше. Это крайне важно для проведения первичной профилактики, уменьшения риска ССЗ в молодом трудоспособном возрасте путем соблюдения правильного режима питания, физической активности и лечения ребенка с СГХС уже с детства.

В настоящее время основная трудность заключается в организации каскадного скрининга, командной работы системы взрослой и детской кардиологии. К тому же вызывает затруднение выявление СГХС среди педиатрической популяции, т.к. клинических признаков заболевания в периоде детства еще нет, а определение уровней ОХС и ХС ЛНП не входит ни в одну программу диспансеризации у детей.

Таким образом, СГХС является проблемой общественного здравоохранения, которая требует большого внимания. Реализация клинических рекомендаций и обширная работа по программам просвещения и повышения осведомленности как среди населения, так и среди медицинских работников является обязательным условием для улучшения диагностики СГХС.

## Заключение

Каскадный скрининг является эффективным методом диагностики СГХС среди детей. Все дети индексных пациентов должны находиться под диспансерным наблюдением, либо необходимо провести генетическое исследование для подтверждения/исключения заболевания. Крайне важным аспектом является повышение информированности среди медицинских работников о диагностике СГХС у взрослых и детей.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

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):3478-90. doi:10.1093/eurheartj/ehz273.
2. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014 Feb 15;171(3):309-25. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.025. Epub 2013 Nov 20.
3. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology. *J Clin Lipidol.* 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.
5. 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;(5):7-13.

- (In Russ.) Ежов М. В., Близнюк 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;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
6. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. PLoS ONE. 2017;12(7): e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
  7. Sadykova DI, Galimova LF. Familial hypercholesterolemia in children: clinical manifestations, diagnosis, treatment. Ros Vestn perinatol pediatri. 2017;62:(5):119-23. (In Russ.) Садыкова Д. И., Галимова Л. Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62:(5):119-23. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123.
  8. 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):1153-7. doi:10.1016/j.hlc.2014.06.015.
  9. DeSantes K, Dodge A, Eickhoff J, et al. Improving Universal Pediatric Lipid Screening. The Journal of Pediatrics. 2017;188:87-90. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.030.
  10. Gidding SS, Daniels SR, Kavey R. Developing the 2011 Integrated Pediatric Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction. Pediatrics. 2012;129(5):e1311-9. doi:10.1542/peds.2011-2903.
  11. Groselj U, Kovac J, Sustar U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. Atherosclerosis. 2018;277:383-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858
  12. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. Academic Pediatrics. 2016;16(8):716-25. doi:10.1016/j.acap.2016.06.005.
  13. 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 Lipidol. 2017;11(1):260-71. doi:10.1016/j.jacl.2017.01.002.
  14. 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):1832-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx111.
  15. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. Atherosclerosis Suppl. 2017;30:77-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019.
  16. Datta BN, McDowell I F, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. Curr Opin Lipidol. 2010;21(4):366-71. doi:10.1097/mol.0b013e32833c14e2.
  17. 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.
  18. Pećin I, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors. Eur J Prev Cardiol. 2017 Sep;24(13):1383-401. doi:10.1177/2047487317717346.
  19. Ezhov M. V., Bazhan S. S., Yerzhova A. I., et al. Clinical recommendations for familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2019;1:5-43. (In Russ.) Ежов М. В., Бажан С. С., Ершова А. И., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;1:5-43.
  20. Neil HAW, Hammond T, Huxley R, et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. BMJ. 2000;15:321(7254):148-8. doi:10.1136/bmj.321.7254.148.
  21. Setia N, Saxena R, Sawhney JP, et al. Familial Hypercholesterolemia: Cascade Screening in Children and Relatives of the Affected. IJP. 2018;85(5):339-43. doi:10.1007/s12098-017-2589-5.
  22. 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):2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157.