

Д.И. Садыкова<sup>1, 2</sup>, К.Р. Салахова<sup>1, 2</sup>, Л.Ф. Галимова<sup>1, 2, 3</sup>, Е.С. Слестникова<sup>1, 2, 3</sup>, Ч.Д. Халиуллина<sup>1</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация<sup>2</sup> Научно-исследовательская лаборатория «Генетика и клиника липидного обмена человека», Казанский федеральный университет, Казань, Российская Федерация<sup>3</sup> Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

# Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы\*

**Контактная информация:**

Салахова Карина Равиловна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: karina.salakh@mail.ru

Статья поступила: 08.11.2022, принята к печати: 16.06.2023

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности населения по всему миру. Показатель сердечно-сосудистой смертности неуклонно растет даже на фоне масштабных профилактических мероприятий. Самым распространенным генетически обусловленным нарушением липидного обмена, которое служит основной причиной развития и прогрессирования заболеваний системы кровообращения, является семейная гиперхолестеринемия. Во всем мире насчитывается 6,8–8,5 млн детей с этой первичной дислипидемией. Ранняя (в детском возрасте) диагностика семейной гиперхолестеринемии важна для своевременного начала липидснижающей терапии с целью сокращения темпов прогрессирования атеросклероза и риска жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. Для повышения эффективности этих мероприятий в экономически развитых странах внедряются новые программы скрининга, изучаются новые биомаркеры болезни, разрабатываются гиполипидемические препараты с новыми механизмами гиполипидемического действия.

**Ключевые слова:** дети, семейная гиперхолестеринемия, диагностика, липопротеиды низкой плотности, дислипидемия, перспективные направления исследований

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С., Халиуллина Ч.Д. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(3):231–240. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2576>

Dinara I. Sadykova<sup>1, 2</sup>, Karina R. Salakhova<sup>1, 2</sup>, Liliya F. Galimova<sup>1, 2, 3</sup>, Eugeniya S. Slastnikova<sup>1, 2, 3</sup>, Chulpan D. Khaliullina<sup>1</sup><sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation<sup>2</sup> Research Laboratory “Genetics and Clinic of Human Lipid Metabolism”, Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation<sup>3</sup> Children’s Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

## Familial Hypercholesterolemia in Children. The Current State of the Problem

Cardiovascular diseases are the leading cause of disability and mortality worldwide. Cardiovascular mortality rate is steadily increasing despite the large-scale preventive measures. Familial hypercholesterolemia is the most common genetically determined disorder of lipid metabolism as the major cause of blood circulatory system diseases development and progression. Worldwide, there are 6.8–8.5 million children with this primary dyslipidemia. Early (in childhood) diagnosis of familial hypercholesterolemia is crucial for the timely initiation of lipid-lowering therapy in order to reduce the atherosclerosis progression and the risk of life-threatening cardiovascular events. New screening programs have been implemented, new biomarkers of the disease have been studied, and lipid-lowering drugs with new mechanisms of hypolipidemic action have been developed to increase the efficacy of these activities in economically developed countries.

**Key words:** children, familial hypercholesterolemia, diagnostics, low-density lipoproteins, dyslipidemia, advanced research directions

**For citation:** Sadykova Dinara I., Salakhova Karina R., Galimova Liliya F., Slastnikova Eugeniya S., Khaliullina Chulpan D. Familial Hypercholesterolemia in Children. The Current State of the Problem. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023; 22(3):231–240. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2576>

\* Вопросы диагностики и лечения семейной гиперхолестеринемии у детей были рассмотрены нами ранее в следующих работах: 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. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123>; Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2020. Т. 17. № 2. С. 124–128. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2098>. В настоящем обзоре представлены новые данные по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии у детей, рассмотрены перспективные направления исследований наследственной дислипидемии.

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, каждый год от болезней системы кровообращения умирают около 18 млн человек [1]. Причем смертность от этих причин неуклонно растет даже на фоне многочисленных профилактических мероприятий, направленных на оздоровление населения и улучшение качества жизни пациентов [2, 3]. Дислипидемия — ведущая причина развития и прогрессирования ССЗ [4, 5]. Известно, например, что каждое повышение концентрации общего холестерина в крови на 10% увеличивает риск развития ССЗ на 20–30% [6]. Суммарный экономический ущерб от ССЗ, связанных с гиперхолестеринемией, в Российской Федерации оценивается примерно в 1,3 трлн рублей, что эквивалентно 1,5% ВВП [4].

По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, США), нарушение липидного обмена регистрируется у 20% подростков в возрасте от 12 до 19 лет. Среди детей с ожирением распространенность гиперлипидемии превышает 40% [7]. Результаты двух крупных исследований — многоцентрового PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth, США) [8] и проспективного когортного Bogalusa Heart Study (США) [9] — продемонстрировали, что атеросклеротический процесс может начинаться уже в детском возрасте. При этом было установлено, что степень покрытия поверхности интимы атеросклеротическими поражениями связана с повышенными концентрациями общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также с более низкой концентрацией липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [9].

## СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Семейная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание из группы первичных дислипидемий, сопровождающееся повышенной концентрацией ЛПНП в плазме крови, ранним развитием атеросклеротического поражения магистральных сосудов и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [10]. Практически у всех пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии при отсутствии медикаментозной терапии атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, а продолжительность жизни составляет не более 30 лет [10].

## Эпидемиология

Семейная гиперхолестеринемия — самое распространенное генетически обусловленное нарушение липидного обмена [11]. Согласно результатам метаанализа, включавшего данные 11 млн человек, распространенность гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии составляет 1 случай на 313 человек. Семейную гиперхолестеринемия диагностируют в 10 раз чаще у людей с ишемической болезнью сердца (ИБС), в 20 раз чаще — с преждевременными сердечно-сосудистыми событиями, в 23 раза чаще — у лиц с тяжелой гиперхолестеринемией [12]. В 90% стран мира распространенность семейной гиперхолестеринемии неизвестна [11, 12]. По данным другого метаанализа, самая высокая частота семейной гиперхолестеринемии отмечена среди темнокожих (1 : 192), а минимальная — у азиатов (1 : 400) [13]. Во всем мире приблизительно 35 млн человек с семейной гиперхолестеринемией, из них 6,8–8,5 млн — дети; каждую минуту в мире рождается один

ребенок с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии [14, 15]. В российском регистре РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), по данным на вторую половину 2022 г., зарегистрированы около 2300 человек с семейной гиперхолестеринемией [16]. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии относится к редким заболеваниям, и ее предполагаемая распространенность составляет 1 : 160 000–1 : 320 000 [17].

## Генетические аспекты семейной гиперхолестеринемии

Семейная гиперхолестеринемия наследуется по аутосомно-доминантному типу [18]. В 85–95% случаев к развитию заболевания приводят изменения в гене рецептора ЛПНП (*LDLR*) [19, 20]. По последним данным, 93% вариантов гена *LDLR* отнесены к категории патогенных, а 7% охарактеризованы как варианты неопределенной значимости [21]. В настоящее время известно более 2300 патогенных вариантов гена *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора ЛПНП [22]. Вторая по частоте причина возникновения семейной гиперхолестеринемии — изменения в гене *APOB* аполипопротеина В (апоВ) [10]. Причем, согласно результатам крупного европейского исследования (дети из 8 стран), распространенность патогенных вариантов гена *APOB* в различных популяциях сильно варьирует — от 0% в Греции до 39% в Чехии [23]. Интересно, что носители патогенного варианта гена *LDLR* имеют более высокие концентрации общего холестерина и ЛПНП, а также более выраженные проявления атеросклероза, чем носители патогенных вариантов гена *APOB* [10]. В 1–2% случаев семейная гиперхолестеринемия обусловлена изменением в гене *PCSK9* [18, 19]. *PCSK9* — белок, синтезируемый в печени и кишечнике и участвующий в разрушении рецепторов ЛПНП [17]. Уменьшение количества действующих рецепторов еще больше усиливает функциональную активность гена *PCSK9*, что, в свою очередь, активирует синтез липопротеидов, содержащих апоВ, в печени. В конечном итоге это также приводит к повышению концентрации общего холестерина [10, 18]. Изменения в генах *LDLRAP1* (адаптерный белок 1-го типа рецептора ЛПНП), *ABCG5* (член 5-го подсемейства G АТФ-связывающей кассеты), *ABCG8* (член 8-го подсемейства G АТФ-связывающей кассеты) и *CYP7A1* (холестерол-7- $\alpha$ -гидроксилаза) могут приводить к развитию очень редкой аутосомно-рецессивной (гомозиготной) формы семейной гиперхолестеринемии [10, 20].

Редкий вариант гена *APOE* был обнаружен в семье с семейной гиперхолестеринемией во Франции [11]. В 2022 г. во французской когорте пациентов с первичными дислипидемиями был исследован молекулярный спектр этого гена, что позволило выявить новые патогенные варианты гена *APOE*, которые, вероятнее всего, приводят к развитию семейной гиперхолестеринемии [11, 24]. Секвенирование генов *LDLR*, *PCSK9*, *APOB* и *APOE* выявило 76 носителей редкого варианта гена *APOE*. Кроме того, было обнаружено, что у носителей этого варианта гена *APOE* удается добиться большего снижения концентрации ЛПНП в ответ на статины, чем у носителей патогенных вариантов гена *LDLR* [24]. Ранее с развитием семейной гиперхолестеринемии связывали вариант гена *STAP1* (передающий сигнал адаптерный белок 1) [11]. Однако последующие исследования не подтвердили этиологическое значение гена *STAP1* [25, 26].

В 2018 г. впервые была опубликована информация об олигогенной семейной гиперхолестеринемии [27]. Для этой формы характерно сочетание гетерозиготного варианта в одном из трех генов (*LDLR*, *PCSK9* или *APOB*), вызывающих семейную гиперхолестеринемию, и гетерозиготного варианта в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *APOE* [11]. В Японии был зарегистрирован первый гетерозиготный фенотип семейной гиперхолестеринемии, вызванный олигогенными вариантами генов *PCSK9* и *ABCG5* [28]. В одномоментном исследовании, в котором принимали участие 500 пациентов с семейной гиперхолестеринемией старше 18 лет, было доказано, что при наличии патогенных вариантов одновременно в нескольких генах концентрация ЛПНП в плазме крови в среднем на 25% выше, чем при моногенной форме заболевания (6,8 ммоль/л против 5,4 ммоль/л) [27].

При сравнении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией у матери или отца было показано, что наследование болезни по отцовской линии ассоциировано с 1,5-кратным повышением риска возникновения ССЗ [29]. Схожие данные были получены в другом ретроспективном исследовании с участием более чем 1300 пациентов, занесенных во французский регистр семейной гиперхолестеринемии. Пациенты с материнским наследованием дефектного гена семейной гиперхолестеринемии реже имели семейный анамнез преждевременных сердечно-сосудистых событий [30]. Механизмы, лежащие в основе данного феномена, неизвестны [29].

Несмотря на широкие возможности современного генетического тестирования, примерно у 20% пациентов с фенотипическими проявлениями семейной гиперхолестеринемии не удается идентифицировать патогенный генетический вариант [11]. Причиной этого могут быть как наследование патогенных вариантов с низкой распространенностью, так и недостаточная чувствительность генетических методов исследования [11, 18].

### Диагностика

Обнаружение семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте происходит, как правило, при биохимическом исследовании крови ребенка на фоне других соматических или инфекционных заболеваний [18]. Обусловлено это тем, что определение холестерина и его фракций не входит в объем диспансерного обследования (универсальный скрининг) российских детей.

### Диагностические критерии

Предложено несколько критериев семейной гиперхолестеринемии. Они высокоспецифичны (специфичность около 99%), однако характеризуются относительно низкой чувствительностью (25–51%) [31]. Распространение получили так называемые голландские критерии (Dutch Lipid Clinics Network Criteria) для установления диагноза у взрослых, критерии Саймона Брума (Simon Broome Criteria), модифицированные критерии Европейского общества по атеросклерозу [10]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями [10] для установления семейной гиперхолестеринемии у детей в возрасте до 16 лет предлагается использовать критерии Саймона Брума (см. таблицу). Они удобны для применения в повседневной практике и не требуют проведения дорогостоящих лабораторных исследований [32].

### Диагностика атеросклероза

Определение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий относят к основным методам ранней диагностики атеросклероза у детей с семейной гиперхолестеринемией [34]. Методика информативна еще до появления клинической картины ишемической болезни сердца [18]. D. Kusters и соавт. установили, что у детей с семейной гиперхолестеринемией уже в возрасте 8 лет наблюдается значимое увеличение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий по сравнению с их здоровыми братьями и сестрами [35]. В популяционном одномоментном исследовании, в котором приняли участие более 3700 человек в возрасте  $\geq 45$  лет, было выявлено, что увеличение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к увеличению толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий на 5,07 мкм, а с каждым повышением концентрации общего холестерина в плазме крови на 1 ммоль/л риск формирования каротидных бляшек увеличивается на 24% [36].

### Скрининг

В 2021 г. педиатрический скрининг по выявлению пациентов с семейной гиперхолестеринемией был признан одним из лучших методов профилактики неинфекционных заболеваний (согласно критериям Public Health Best Practice Portal, организованного Европейской комиссией) [37]. Благодаря такому скринингу появляется возможность выявления детей с семейной гиперхолестеринемией уже в раннем возрасте, что в последующем

**Таблица.** Диагностические критерии Саймона Брума (перевод по версии [33])

**Table.** Simon Broome diagnostic criteria (translated according to version [33])

Диагноз	Критерии
Определенный диагноз семейной гиперхолестеринемии	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 $\geq 16$ лет <b>плюс одно из нижеперечисленных</b> Ксантомы сухожилий у пациента, или у родственника 1-й степени родства (родитель, брат, сестра, ребенок), или у родственника 2-й степени родства (дедушка, дядя, тетя) <b>и/или</b> Наличие патогенных вариантов генов <i>LDLR</i> , <i>PCSK9</i> и <i>APOB</i>
Вероятный диагноз семейной гиперхолестеринемии	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 взрослых $\geq 16$ лет <b>плюс одно из нижеперечисленных</b> Инфаркт миокарда в анамнезе у родственника 2-й степени родства в возрасте до 50 лет или в возрасте до 60 лет у родственника 1-й степени родства <b>и/или</b> Общий холестерин > 7,5 ммоль/л у взрослого родственника 1-й или 2-й степени родства или > 6,7 ммоль/л у ребенка, брата или сестры в возрасте до 16 лет

позволит начать лечение путем изменения образа жизни и/или с помощью гиполипидемических препаратов, а также снизить риск развития ССЗ во взрослом возрасте [38]. Скрининг, как правило, основан на измерении концентрации общего холестерина, проведении секвенирования нуклеотидной последовательности 3–5 генов (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *PCSK9*) или их комбинации. Чувствительность и специфичность выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией при концентрации ЛПНП в плазме крови  $\geq 3,5$  ммоль/л составляет 90,5 и 55,3% соответственно [39].

Выделяют три вида скрининга: оппортунистический, универсальный и каскадный. Оппортунистический скрининг семейной гиперхолестеринемии предполагает несистематизированное, спорадическое определение липидов у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в учреждения первичного звена здравоохранения по любым причинам [40, 41]. Универсальный скрининг семейной гиперхолестеринемии основан на массовом исследовании профиля липидов среди лиц в определенных возрастных группах [40, 41]. В Словении такой скрининг проводят в условиях детских поликлиник при участии всех детей в возрасте 5–6 лет [42], а в США — в отношении 9–11-летних [38]. Возраст 9–11 лет считается оптимальным для анализа липидов крови, так как гормональные изменения во время пубертатного периода могут снижать концентрацию ЛПНП, тем самым приводя к увеличению количества ложноотрицательных результатов [18, 38]. Согласно результатам крупного исследования (> 10 тыс. детей в возрасте 1–2 лет), одновременное измерение концентрации холестерина и проведение секвенирования позволили обнаружить 8 новых случаев (4 ребенка и 4 родителя) семейной гиперхолестеринемии на каждые 1000 обследованных [20, 43]. В 2021 г. в Чехии был инициирован пилотный проект универсального скрининга по определению концентрации липидов в пуповинной крови новорожденных с последующим генетическим тестированием младенцев с концентрацией ЛПНП выше 85-го перцентиля [37]. Один из вариантов популяционного скрининга внедряется также и в Германии. При этом у всех детей в возрасте 5–14 лет при плановом посещении педиатра проводится взятие образца крови для определения концентрации ЛПНП. Если концентрация ЛПНП превышает уровень, соответствующий 95-му перцентилю для детской популяции, ребенок направляется на молекулярно-генетическое тестирование [44].

На сегодняшний день каскадный скрининг является наиболее эффективным способом выявления новых пациентов с семейной гиперхолестеринемией [40, 45]. В ходе такого скрининга после выявления пациента с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией проводится дальнейшее обследование его близких родственников [41]. При выявлении нового носителя патогенного или вероятно-патогенного варианта нуклеотидной последовательности генов *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* его родственники также обследуются [18]. Семейную гиперхолестеринемия у родственников первой степени родства (родители, дети, братья и сестры) можно выявить с вероятностью 50%, второй (бабушки, дедушки, внуки, дяди, тети и племянники) и третьей степени (прадедушки, прабабушки и правнуки, двоюродные братья и сестры) — 25 и 12,5% соответственно [10]. Первой страной, в которой эффективно и на постоянной основе начал проводиться каскадный скрининг семейной гиперхолестеринемии, стали Нидерланды. В период с 1994 по 2014 г. в стране действовала общенациональ-

ная и субсидируемая государством программа каскадного скрининга для выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией. За этот период было выявлено более 28 тыс. пациентов с этим заболеванием. В связи с успешностью скрининга с 2014 г. он был интегрирован в систему здравоохранения Нидерландов [46]. В настоящее время каскадный скрининг семейной гиперхолестеринемии проводится в США, Великобритании, Испании, Дании, Норвегии и Новой Зеландии [41]. В России такая программа действует в 13 субъектах [41].

Сохраняются сложности и дифференциальной диагностики семейной гиперхолестеринемии и полигенной дислипидемии. Генетической основой последней является не моногенная мутация, а наличие патологических вариантов в разных генах, каждый из которых оказывает умеренное влияние на функцию белка [11, 47]. В связи с этим была разработана шкала оценки полигенного риска, в которой каждому варианту гена присваивается определенный вес и рассчитывается общая оценка. При повышении порогового значения устанавливается полигенная основа гиперхолестеринемии. Первая шкала была основана на учете 12 вариантов однонуклеотидных вариантов в 11 генах [11]. В последующем была предложена шкала, в которой предлагалось учитывать 165 однонуклеотидных вариантов 11 генов; диагностическая точность этой шкалы была значимо выше соответствующего показателя у шкал полигенного риска с меньшим количеством учитываемых генетических вариантов [47]. Вместе с тем было обнаружено, что более высокие баллы по шкале полигенного риска не коррелируют с концентрацией ЛПНП в плазме крови и не ассоциируют с высоким риском возникновения ранних сердечно-сосудистых событий [48]. Несмотря на часто равные концентрации ЛПНП в плазме крови при моногенной семейной гиперхолестеринемии и полигенной дислипидемии, пациенты с моногенной формой подвержены значительно более высокому риску раннего развития ИБС и имеют более слабое снижение ЛПНП на фоне терапии статинами [49].

### Лечение

Лечение пациентов с семейной гиперхолестеринемией необходимо начинать сразу после установления диагноза [15, 50]. Основывается лечение в первую очередь на коррекции питания и изменении образа жизни [10, 15]. Ограничения питания не применяют лишь к детям первых двух лет жизни, так как в этом возрасте необходимо обеспечивать ребенка адекватным количеством калорий и питательных веществ [18]. М. Lamprorouliou и соавт. обнаружили, что у детей с дислипидемиями в возрасте от 3 до 14 лет, находившихся на грудном вскармливании менее 6 мес, концентрация ЛПНП была значительно выше по сравнению с теми, кто был на грудном вскармливании больше этого времени [51]. Более низкие концентрации общего холестерина и ЛПНП определены и у детей на исключительно грудном вскармливании в сравнении с детьми, получавшими адаптированные смеси [51, 52].

### Коррекция питания

Основными факторами рациона питания, повышающими содержание общего холестерина в крови, являются насыщенные жиры и трансжиры и лишь в незначительной мере — холестерин продуктов питания [15]. Соответственно, ограничение потребления этих компонентов должно быть первым шагом терапии детей с семейной гиперхолестеринемией старше двух лет [15]. В настоящее время в странах Европейского союза и США

в практику лечения детей с семейной гиперхолестеринемией внедрены специальные липидснижающие диеты [51, 53]. Одни из самых распространенных — диеты CHILD-1 и CHILD-2, предложенные Американской академией педиатрии [54]. Пациентам старше года с отягощенным анамнезом по ССЗ, ожирением, сахарным диабетом или дислипидемией рекомендуется диета CHILD-1 [55], что позволяет снизить общее потребление жиров до 25–30% суточных калорий, насыщенных жиров — до 10% суточных калорий, ограничить ежедневное потребление холестерина до 300 мг/сут (ежедневная норма потребления холестерина с пищей для здоровых детей) [18, 53]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включавших в сумме данные более 11 тыс. участников, показал, что при соблюдении диеты CHILD-1 концентрация ЛПНП снижается в среднем на 12% по сравнению с исходными значениями в течение 3 мес [56]. Если повышенная концентрация ЛПНП сохраняется, ребенок может быть переведен на следующую ступень — диету CHILD-2. Последняя предполагает более строгое ограничение потребления насыщенных жиров и холестерина (насыщенных жиров — до  $\leq 7\%$  суточных калорий, холестерина — до 200 мг/сут) [53]. В России данные диеты не включены в клинические рекомендации по ведению пациентов с семейной гиперхолестеринемией [10]. Результаты проспективного когортного исследования STRIP (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project) продемонстрировали, что диета с низким содержанием жиров (30–35% от необходимого количества суточной энергии) и холестерина ( $< 200$  мг/день) позволяет добиться сокращения концентрации общего холестерина в сыворотке крови в среднем на 2 ммоль/л и при этом не оказывает негативного влияния на физическое, неврологическое и половое развитие детей [57]. Необходимо исключить из рациона питания ребенка с семейной гиперхолестеринемией фастфуд, снеки (продукты для легкого перекуса) и энергетические напитки [55]. Важно, чтобы дети питались регулярно, не переедали и не пропускали приемы пищи [55]. Последнее подтверждается результатами ретроспективного одномоментного исследования, согласно которым у детей с дислипидемией, питающихся один раз в день, концентрация общего холестерина и ЛПНП выше, чем у детей, принимающих пищу три и более раз в день [51]. Дополнительно для корректировки диеты и консультации по вопросам питания ребенка можно направить к детскому диетологу [55]. Важно также отметить, что ключевую роль в формировании здоровых привычек детей играют их родители, поэтому для повышения приверженности ребенка лечению рекомендуется вовлечение всей семьи [14, 55].

Эффективность таких пищевых добавок, как омега-3-ненасыщенные жирные кислоты, препараты псилиума и чеснока, у детей с семейной гиперхолестеринемией оценивалась в нескольких исследованиях [15]. Однако в настоящий момент эти препараты не включены в рекомендации по лечению семейной гиперхолестеринемии [15, 18].

#### **Увеличение физической активности**

Регулярная физическая активность детей с семейной гиперхолестеринемией способствует снижению массы тела и показателей липидного профиля [10]. Продолжительность ежедневных тренировок должна составлять не менее часа в день [55]. Вместе с этим необходимо сократить малоподвижные периоды на протяжении дня, и в частности продолжительность просмотра телевизора. Известно, например, что в возрасте 8–12 лет каждый

дополнительный час такого времяпрепровождения коррелирует с повышением концентрации триглицеридов и снижением ЛПВП [58].

#### **Медикаментозное лечение**

##### *Статины*

Статины — основа терапии пациентов с семейной гиперхолестеринемией любого возраста [10, 15]. Механизм их действия связан с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и снижением биосинтеза холестерина в печени [10, 15]. Кроме того, благодаря активизации рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности статины способствуют выведению ЛПНП из кровотока [59]. В России разрешены к применению у детей такие препараты, как аторвастатин, розувастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин и флувастатин [18]. Лечение начинают с минимальной дозы (розувастатин 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, симвастатин 10 мг/сут, правастатин 20 мг/сут, ловастатин 10 мг/сут) с последующим ее повышением каждые 6–8 нед при недостаточном ответе на терапию [18, 50]. В частности, у детей в возрасте 8–10 лет независимо от пола рекомендуется добиться снижения ЛПНП  $< 4,0$  ммоль/л, или на 50% от исходных значений (до лечения), у детей старше 10 лет —  $< 3,5$  ммоль/л, а при наличии ССЗ атеросклеротического генеза —  $< 1,8$  ммоль/л [10, 15]. Для отслеживания нежелательных реакций у детей на статины каждые 6–12 мес необходимо определять активность трансаминаз и креатинфосфокиназы [15, 18]. У детей, в отличие от взрослых пациентов, нежелательные реакции на статины возникают крайне редко (частота — около 1%) и, как правило, проходят самопроизвольно [50, 60]. Метаанализ 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (средний возраст участников — 13 лет) показал, что статины хорошо переносятся в детском возрасте и не влияют на рост и половое развитие ребенка [61, 62]. Установлено также, что при начале терапии статинами в минимальной дозировке в 10-летнем возрасте к совершеннолетию концентрация ЛПНП в крови на 15% ниже, чем у нелеченых пациентов [15]. Показано также, что статины замедляют прогрессирующее увеличение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий у детей с семейной гиперхолестеринемией [63]. По данным многоцентрового исследования CHARON (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label), темпы увеличения толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий в группе детей с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 6–17 лет на фоне терапии статинами были в 2,5 раза ниже, чем в группе sibлингов без семейной гиперхолестеринемии. Это привело к тому, что уже через 2 года толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий в группах не различалась (хотя исходно толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий была выше в группе детей с семейной гиперхолестеринемией) [63].

##### *Ингибитор абсорбции липидов*

При недостижении целевой концентрации ЛПНП в течение 4–6 нед применения максимально переносимой дозировки статина рекомендуется добавление препарата с другим механизмом гиполлипидемического действия [55, 64]. В частности, в России у детей с 10 лет разрешен к применению селективный ингибитор всасывания липидов в кишечнике эзетимиб. Препарат хорошо переносится, может применяться при нарушениях функции печени и почек и в комбинации со статинами [15]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании

довании было установлено, что через 12 нед после начала терапии эзетимибом концентрация ЛПНП снижается на 27%, а концентрации общего холестерина — на 21% от исходного уровня [55]. При комбинации эзетимиба со статинами снижение концентрации ЛПНП < 3,5 ммоль/л было зарегистрировано более чем у 90% детей по сравнению с 53% детей, получавших только монотерапию статинами [55].

#### *Ингибиторы PCSK9*

У большого количества пациентов с семейной гиперхолестеринемией на моно- или комбинированной терапии не удается достичь целевых значений ЛПНП и таким образом снизить риск возникновения ранних ССЗ [14]. Так, по данным когортного исследования SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study, участники — пациенты  $\geq 18$  лет), в результате терапии статином (монотерапия или комбинация с эзетимибом) концентраций ЛПНП < 1,8 ммоль/л и < 2,5 ммоль/л удалось достичь лишь у около 5 и 22% пациентов соответственно. После добавления к этой терапии ингибиторов PCSK9 через 2,5 года целевое снижение ЛПНП было достигнуто у 67 и 80% соответственно [65]. В настоящее время ингибиторы PCSK9 алирокумаб и эволокумаб — два наиболее изученных препарата этой группы [64]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет, показали, что после 24 нед лечения в группе эволокумаба снижение концентрации ЛПНП было более выраженным, чем в группе плацебо (–44,5% против –6,2%) [66]. В России у детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемией старше 12 лет к применению разрешен только эволокумаб [10]. Препарат предотвращает деградацию рецепторов ЛПНП, увеличивая их доступность для циркулирующих частиц ЛПНП [67].

#### *Секвестранты желчных кислот*

Секвестранты желчных кислот — препараты второй линии для лечения семейной гиперхолестеринемии [14]. Секвестранты желчных кислот снижают концентрацию ЛПНП на 10–20%, связывая желчные кислоты в просвете кишечника [14]. Однако их применение сопровождается высоким риском возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, стеаторея, повышенное газообразование) и снижения всасывания фолиевой кислоты и жирорастворимых витаминов [14, 18]. В России лекарственные препараты этой группы не разрешены для применения у детей [18].

#### *Инновационные лекарственные средства*

Ломитапид — ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов в печени [68]. Препарат вызывает снижение концентрации ЛПНП до 50% через 26 нед от начала лечения [64]. Во время терапии необходимо проводить мониторинг активности трансаминаз, так как частой нежелательной реакцией на ломитапид является жировая болезнь печени [59]. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что применение ломитапида может аннулировать потребность в аферезе липопротеидов у 80% пациентов в связи с выраженным (в среднем на 68%) снижением концентрации ЛПНП [64, 69]. У детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии применение ломитапида в течение 20 мес также приводит к значительному снижению концентрации ЛПНП, в среднем на 58% от исход-

ных значений показателя [70]. Однако этот препарат не разрешен для применения у детей и может назначаться только в рамках программы раннего доступа пациентов к незарегистрированным лекарственным средствам [70].

Мипомерсен — инъекционное лекарственное средство, ингибирующее продукцию всех липопротеинов, содержащих апоВ [15, 68]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что мипомерсен через 13 нед снижал концентрацию ЛПНП на 22% и апоВ — на 20%. Однако у пациента из основной группы на 15-й нед лечения развился умеренный стеатоз печени, обратимый после прекращения инъекций мипомерсена [71]. В Европейском союзе и США мипомерсен одобрен к применению у детей старше 12 лет [72]. В России препарат не зарегистрирован.

Эвинакумаб — ингибитор ANGPTL3 — может стать новым терапевтическим средством для лечения пациентов с дислипидемией [55]. ANGPTL3 — ангиопозитин-подобный белок 3, который играет ключевую роль в метаболизме липидов [72]. Его ингибирование в периферической крови позволяет добиться снижения концентрации триглицеридов и ЛПНП, при этом дефицит белка ассоциирован с относительно низким риском развития ССЗ [73]. Эвинакумаб одобрен к применению у детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в США с 12 лет [73]. В России ингибитор ANGPTL3 не зарегистрирован.

Инклизиран — молекула малой интерферирующей РНК, которая длительно ингибирует синтез PCSK9 [74, 75]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что инклизиран снижает концентрацию ЛПНП у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии на 48% по сравнению с плацебо [76]. Преимуществом данного препарата является длительный интервал дозирования (вводят подкожно 2–3 раза в год), что может повысить приверженность пациентов лечению [74]. На сегодняшний день безопасность, переносимость и эффективность использования инклизирана у детей в возрасте от 12 лет исследуется в двух многоцентровых исследованиях — ORION-13 и ORION-16 [77].

#### **Аферез липопротеидов**

В соответствии с российскими [10] и зарубежными клиническими рекомендациями [68] по ведению пациентов с семейной гиперхолестеринемией при отсутствии ответа на лекарственную терапию у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии или тяжелой гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии рекомендуется проведение афереза липопротеидов. Это дорогостоящая, но эффективная процедура экстракорпорального удаления липопротеидов из плазмы крови [14, 64]. С помощью афереза удается снизить концентрацию ЛПНП в среднем на 50–70% [68], а его результаты сохраняются до 2 нед [64]. Если не удастся достичь целевых значений ЛПНП, аферез липопротеидов проводят с периодичностью 1 раз в 1–2 нед у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и 1 раз в 2–4 нед — у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии [10]. Однако это инвазивная манипуляция, которая негативно влияет на качество жизни пациента и может сопровождаться такими нежелательными реакциями, как кровопотеря, анемия, гипотензия, головные боли [55]. Аферез липопротеидов у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии рекомендуется начинать уже в 7-летнем возрасте [10].

### Трансплантация печени

Трансплантация печени — дополнительный вариант лечения детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, у которых не удается достичь целевых значений ЛПНП при применении гиполипидемических препаратов и афереза липопротеидов [14, 17]. Частота применения этого метода в мире неизвестна по причине отсутствия глобального регистра пациентов с трансплантацией печени [78]. В результате успешной трансплантации удается восстановить активность рецепторов ЛПНП и таким образом добиться заметного (до 80% от исходных значений в течение месяца после операции) снижения концентрации ЛПНП [14, 78], а также быстрой регрессии кожных и сухожильных ксантом [78]. В Японии 10-летняя выживаемость после трансплантации печени превышает 70% [78]. В России пациентам с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии трансплантацию печени не проводят. Посттрансплантационные осложнения, нехватка доноров и необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии ограничивают более широкое применение этого метода лечения [14].

### Прогноз

Семейная гиперхолестеринемия характеризуется ранним развитием атеросклероза вследствие длительного воздействия высоких концентраций циркулирующих ЛПНП на стенку артериальных сосудов [79]. При отсутствии лечения риск развития ИБС у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в 10–20 раз выше, чем у людей без гиперхолестеринемии [80]. Своевременное начало терапии статинами детей с семейной гиперхолестеринемией приводит к статин-опосредованному снижению ЛПНП, что предотвращает развитие ССЗ [15]. В частности, было установлено, что среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 30 лет, получавших лечение статинами с детства (все в течение 2 лет в рамках клинического исследования и 82% в течение последующих 10 лет в рамках обычной клинической практики), ИБС отсутствовала у 100% [81]. У родителей участников исследования, которым также был поставлен диагноз семейной гиперхолестеринемии, но лечение которых было начато позже подросткового периода, ИБС в возрасте 30 лет отсутствовала у 93% [81]. Известно также, что снижение концентрации ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциирует со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений на 22% [64].

### Перспективные направления исследований

За последние 5 лет удалось добиться значительного прогресса в генной терапии болезней человека [82]. Применение генной терапии у больных с семейной гиперхолестеринемией может быть также перспективным методом лечения. В частности, учитывая, что семейная гиперхолестеринемия в 85–95% обусловлена патогенными вариантами в гене *LDLR*, восстановление его функции с помощью генных препаратов может привести к устойчивому снижению концентрации ЛПНП и регрессии атеросклеротических заболеваний с минимальными побочными эффектами [64]. Наиболее эффективным и точным методом коррекции нуклеотидной последовательности целевых генов является редактирование генома с использованием системы CRISPR/Cas-9 [83, 84]. В модели мышей с точечной мутацией гена *LDLR* применение системы CRISPR/Cas-9 позволяло добиться частичного восстановления экспрессии *LDLR* в гепатоцитах и, как следствие, значительного снижения концентрации общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП в крови, а также уменьшения размеров уже образовавшихся

атеросклеротических бляшек в аорте на 72% (в группе контроля не было зафиксировано уменьшения площади атеросклеротических бляшек) [84, 85].

В настоящее время активно изучают новые биомаркеры для диагностики дислипидемий еще на доклинической стадии как у взрослых, так и у детей [86]. Перспективными с этой точки зрения могут быть окисленные липиды (в частности, окисленные ЛПНП и окисленные фосфолипиды), липопротеин X (аномальный липопротеин, содержащий большое количество свободного общего холестерина и фосфолипидов, а также небольшое количество аполипопротеина E), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (ацетилгидролаза, активирующая тромбоциты), церамиды (компоненты клеточных мембран) [86]. Результаты проспективного когортного исследования, включавшего более 700 участников в возрасте старше 18 лет, продемонстрировали возможность использования соотношения окисленных фосфолипидов к апоВ как независимого (от традиционных факторов риска) предиктора 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий [86]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией также регистрируются повышенные концентрации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, которые значительно снижались после начала терапии статинами и коррелировали с изменениями толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий [86]. Небольшое количество исследований новых диагностических биомаркеров семейной гиперхолестеринемии у детей ограничивает их применение в повседневной практике [86].

Исследования последних лет направлены также и на поиск новых неинвазивных способов скрининга семейной гиперхолестеринемии. Так, изучается эффективность скрининга семейной гиперхолестеринемии на основании данных о концентрации общего холестерина в слюне детей [87]. В частности, было установлено, что медиана концентрации общего холестерина в слюне у детей с семейной гиперхолестеринемией была выше, чем у пациентов без дислипидемии. Однако корреляции между уровнем общего холестерина в слюне и плазме обнаружено не было [87].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия — распространенное моногенное заболевание, протекающее с высокими концентрациями общего холестерина и ЛПНП в плазме крови. Длительное воздействие высоких концентраций атерогенных липопротеидов на стенку артериальных сосудов приводит к преждевременному развитию ИБС. Семейная гиперхолестеринемия наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, поэтому при выявлении носителя патогенного варианта необходимо обследование его родственников по принципу каскадного скрининга. Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний и повышенные концентрации общего холестерина и ЛПНП являются ключевыми критериями для направления ребенка к профильному специалисту (детскому кардиологу, прошедшему дополнительную подготовку по липидологии) для решения вопроса о необходимости проведения генетического тестирования. Лечение детей с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии необходимо начинать с модификации образа жизни и в первую очередь с назначения диеты с пониженным содержанием жиров и ограничением ежедневного потребления холестерина. В 8–10-летнем возрасте к терапии могут быть добавлены гиполипидемические препараты. Детям с гомозиготной формой семейной гиперхолестери-

немии медикаментозное лечение необходимо назначить сразу после установления диагноза. Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у детей и своевременное начало адекватной липидснижающей терапии позволяют уменьшить риск прогрессирования атеросклероза и, как следствие, риск инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Казанского государственного медицинского университета, грант Международного научного совета для молодых ученых (получатель — Салахова К.Р., 2022).

#### FINANCING SOURCE

The study was carried out with the financial support of Kazan State Medical University, grant from the International research board for young scientists (recipient — K.R. Salakhova, 2022).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Cardiovascular diseases. In: *World Health Organization: Official website*. Available online: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1). Accessed on April 12, 2023.
- Маль Г.С., Смахтина А.М. Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. — 2021. — Т. 9. — № 32. — С. 43–51. — doi: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51> [Mal GS, Smakhtina AM. Secondary hyperlipidemia: definition, phenotypes and inducing factors. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2021;9(32):43-51. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51>]
- Thongtang N, Sukmawan R, Llanes EJB, Lee ZV. Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. *Preventive Medicine Reports*. 2022;27:a101819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101819>
- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — № 3. — С. 393–401. — doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401> [Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2018;14(3):393–401. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401> (In Russ).]
- Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2009. — Т. 88. — № 5. — С. 16–21. [Sadykova DI, Lutfullin IY. Primary arterial hypertension and myocardial hypertrophy in children and adolescents. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2009;88(5): 16–21. (In Russ).]
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361–2371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
- Gujral J, Gupta J. Pediatric Dyslipidemia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585106>. Accessed on July 28, 2022.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(1):95–106. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.1.95>
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650–1656. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>
- Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А. И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз*. — 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 58–98. [Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerоз*. 2019;15(1):58–98. (In Russ).]
- Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic heterogeneity of Familial hypercholesterolemia: repercussions for molecular diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3224. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043224>
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of Familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553–2566. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
- Toft-Nielsen F, Emanuelsson F, Benn M. Familial hypercholesterolemia prevalence among ethnicities-systematic review and meta-analysis. *Front Genet*. 2022;13:840797. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.840797>
- Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent advances on Familial Hypercholesterolemia in children and adolescents. *Biomedicines*. 2022;10(5):1043. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051043>
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36): 2425–2437. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
- Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2023. — № 1. — С. 5–18. — doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001> [Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. A five-year follow-up period in homo and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the renaissance registry. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;(1):5–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001>]
- Леонтьева И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 118–128. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128> [Leontyeva IV. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):118–128. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128>]
- Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 27–40. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40> [Leontyeva IV. Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):27–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40>]

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

**Д.И. Садыкова**

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

**К.Р. Салахова**

<https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>

**Л.Ф. Галимова**

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

**Е.С. Сластникова**

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

**Ч.Д. Халиуллина**

<https://orcid.org/0000-0001-6667-7725>

19. Исаева А.С., Исакова Е.А. Генетические причины нарушений липидного обмена // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. — 2018. — № 17-2. — С. 34–39. [Isayeva A, Isakova Y. Genetic causes of lipid metabolism disorders. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018;(17-2): 34–39. (In Russ).]
20. Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022;43(4):611–653. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab037>
21. Futema M, Taylor-Beadling A, Williams M, Humphries SE. Genetic testing for familial hypercholesterolemia-past, present, and future. *J Lipid Res*. 2021;62:100139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100139>
22. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, et al. The clinical genome resource (clingen) familial hypercholesterolemia variant curation expert panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med*. 2022;24(2):293–306. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.012>
23. Futema M, Ramaswami U, Tichý L, et al. Comparison of the mutation spectrum and association with pre and post treatment lipid measures of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2021;319:108–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.008>
24. Abou Khalil Y, Marmontel O, Ferrières J, et al. APOE molecular spectrum in a French cohort with primary dyslipidemia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5792. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105792>
25. Cao YX, Sun D, Liu HH, et al. Improvement of definite diagnosis of familial hypercholesterolemia using an expanding genetic analysis. *JACC Asia*. 2021;1(1):82–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.04.001>
26. Loaiza N, Hartgers ML, Reeskamp LF, et al. Taking one step back in familial hypercholesterolemia: STAP1 does not alter plasma LDL (Low-Density Lipoprotein) cholesterol in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):973–985. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313470>
27. Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2018;(6):1436–1444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.08.006>
28. Nishikawa R, Furuhashi M, Hori M, et al. A resuscitated case of acute myocardial infarction with both familial hypercholesterolemia phenotype caused by possibly oligogenic variants of the PCSK9 and ABCG5 genes and type I CD36 deficiency. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(4):551–557. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.58909>
29. Paquette M, Fantino M, Bernard S, Baass A. Paternal inheritance predicts earlier cardiovascular event onset in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021;329:9–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.006>
30. Mourre F, Giorgi R, Gallo A, et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia gene mutation predisposes to coronary atherosclerosis as assessed by calcium score in adulthood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(2):94–103. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318119>
31. Abdul-Razak S, Rahmat R, Mohd Kasim A, et al. Diagnostic performance of various familial hypercholesterolaemia diagnostic criteria compared to Dutch lipid clinic criteria in an Asian population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):264. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0694-z>
32. Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, et al. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J*. 2014;29(2):85–91. doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2014.22>
33. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2016. — № 4. — С. 21–29. [Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2016;(4):21–29. (In Russ).]
34. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В., Сланикова Е.С. Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — № 5. — С. 152–154. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154>
- [Sadykova DI, Galimova LF, Leontyeva IV, Slastnikova ES. Estimation of the thickness of the intima-media complex in children with familial hypercholesterolemia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(5): 152–154. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154>]
35. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):307–310. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>
36. Pan J, Liu J, Wang H, et al. Association of carotid atherosclerosis with lipid components in asymptomatic low-income Chinese: a population-based cross-sectional study. *Front Neurol*. 2020;11: 276. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00276>
37. Gidding SS, Wiegman A, Grosej U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(18): 2301–2311. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>
38. Schefelker JM, Peterson AL. Screening and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Med*. 2022; 11(21):6479. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11216479>
39. Šuštar U, Mlinarič M, Kovač J, et al. Universal screening is an effective strategy for detecting patients with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2022;355:7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.021>
40. 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;16:11–25. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S192401>
41. Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Сланикова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 191–196. — doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348> [Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Usova NE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):191–196. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>]
42. Grosej 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: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858>
43. Medeiros AM, Bourbon M. Genetic testing in familial hypercholesterolemia: is it for everyone? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(4): 127–132. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01091-5>
44. Sanin V, Schmieder R, Ates S, et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur J Public Health*. 2022; 32(3):422–428. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac007>
45. Lazaro P, Perez 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):260–271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>
46. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:77–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019>
47. Vanhoye X, Bardel C, Rimbert A, et al. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. *Transl Res*. 2022;22:1931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.12.002>
48. Lima IR, Tada MT, Oliveira TGM, et al. Polygenic risk score for hypercholesterolemia in a Brazilian familial hypercholesterolemia cohort. *Atheroscler Plus*. 2022;49:47–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2022.06.002>
49. Tandirerung FJ. The clinical importance of differentiating monogenic familial hypercholesterolemia from polygenic hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1669–1677. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01783-5>
50. Martin AC, Gidding SS, Wiegman A, et al. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2017;58(9):1765–1776. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.S074039>

51. Lampropoulou M, Chaini M, Rigopoulos R, et al. Association between serum lipid levels in Greek children with dyslipidemia and Mediterranean diet adherence, dietary habits, lifestyle and family socioeconomic factors. *Nutrients*. 2020;12(6):1–15. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061600>
52. Hui L, Kwok ME, Nelson AE, et al. Breastfeeding in infancy and lipid profile in adolescence. *Pediatrics*. 2019;143(5):1–8. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3075>
53. Williams LA, Wilson DP. Nutritional management of pediatric dyslipidemia. In: *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395582>. Accessed on November 01, 2022.
54. De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–S256. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
55. Fiorentino R, Chiarelli F. Treatment of dyslipidaemia in children. *Biomedicines*. 2021;9(9):1078. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091078>
56. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(4):632–646. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.4.632>
57. Simell O, Niinikoski H, Rönnemaa T, et al. Cohort Profile: the STRIP Study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an Infancy-onset Dietary and Life-style Intervention Trial. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):650–655. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyn072>
58. Manousaki D, Barnett TA, Mathieu ME, et al. Tune out and turn in: the influence of television viewing and sleep on lipid profiles in children. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(5):1173–1184. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0527-5>
59. Langslet G, Johansen AK, Bogsrud MP, et al. Thirty percent of children and young adults with familial hypercholesterolemia treated with statins have adherence issues. *Am J Prev Cardiol*. 2021;6:100180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100180>
60. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11:CD006401. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>
61. Tada H, Takamura M, Kawashiri M. Familial Hypercholesterolemia: a narrative review on diagnosis and management strategies for children and adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:59–67. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S266249>
62. Anagnostis P, Vaitisi K, Kleitsioti P, et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine*. 2020;69(2):249–261. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02302-8>
63. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: The CHARON study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136(4):359–366. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158>
64. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, et al. Familial Hypercholesterolemia: new horizons for diagnosis and effective management. *Front Pharmacol*. 2018;9:1–29. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00707>
65. Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, et al. Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: A clinical practice experience. *J Clin Lipidol*. 2021;15(4):584–592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.04.011>
66. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317–1327. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019910>
67. Ito MK, Sanros RD. PCSK9 Inhibition with monoclonal antibodies: modern management of hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(1):7–32. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.766>
68. Lee CJ, Yoon M, Kang HJ, et al. 2022 Consensus statement on the management of familial hypercholesterolemia in Korea. *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):931–944. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.121>
69. Erasmo L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of Familial Homozygous hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017;34(5):1200–1210. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0531-x>
70. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-World outcomes with lomitapide use in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Adv Ther*. 2019;36(7):1786–1811. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00985-8>
71. Visser ME, Akdim F, Tribble DL, et al. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2010;51(5):1057–1062. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M002915>
72. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711–720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
73. Hermel M, Lieberman M, Slipczuk L, et al. Monoclonal antibodies, gene silencing and gene editing (CRISPR) therapies for the treatment of hyperlipidemia-the future is here. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):459. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020459>
74. Roch VZ, Santos R. Past, Present, and future of Familial Hypercholesterolemia management. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(4):28–35. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.887>
75. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, et al. Role of PCSK9 Inhibitors in patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):279–295. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.964>
76. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;16;382(16):1520–1530. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
77. Reijman MD, Schweizer A, Peterson ALH, et al. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(9):1361–1368. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac025>
78. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(2):121–127. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.RV17029>
79. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*. 2022;185(10):1630–1645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004>
80. Berta E, Zsiros N, Bodor M, et al. Clinical aspects of genetic and non-genetic cardiovascular risk factors in familial hypercholesterolemia. *Genes*. 2022;13(7):1–19. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13071158>
81. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, et al. Patients with familial hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD than their affected parents. *Circulation*. 2013;128(Suppl 22):A17837.
82. Kesavan G. Innovations in CRISPR-Based Therapies. *Mol Biotechnol*. 2023;65(2):138–145. doi: <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00411-x>
83. Asmamaw M, Zawdie B. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. *Biologics*. 2021;15:353–361. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S326422>
84. Anouri F, Santos RD. New trends and therapies for familial hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022;11(22):6638. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11226638>
85. Zhao H, Li Y, He L, et al. In Vivo AAV-CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2020;141(1):67–79. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042476>
86. Močnik M, Marčun Varda N. Lipid biomarkers and atherosclerosis-old and new in cardiovascular risk in childhood. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2237. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032237>
87. Fricaudet M, Di-Filippo, Mouli P, et al. Performance assessment of salivary screening in familial hypercholesterolemia in children. *Atherosclerosis*. 2021;331:E183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.558>