

Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант

И.Н. Захарова¹✉, Zakharova-rmapo@yandex.ru, И.М. Османов^{2,3}, И.И. Пшеничникова¹, Т.М. Творогова¹, И.Н. Холодова¹, И.В. Бережная¹, Е.В. Скоробогатова³, Д.И. Холодов⁴, Т.А. Бочарова³, Ю.В. Коба¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

⁴ Детская городская поликлиника № 94; 125362, Россия, Москва, ул. Вишневая, д. 20, корп. 2

Резюме

Семейная гиперхолестеринемия характеризуется существенным повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, что даже в отсутствие других факторов риска ведет к развитию атеросклеротического поражения сосудов начиная с детского возраста. При значительной распространенности в популяции семейная гиперхолестеринемия редко диагностируется своевременно ввиду длительного отсутствия клинических проявлений. Актуальной на сегодняшний день задачей являются разработка и внедрение программ первичного выявления семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков. Раннее выявление больных с семейной гиперхолестеринемией и своевременное начало адекватной липидснижающей терапии будут сдерживать темпы прогрессирования атеросклероза, что значительно снизит инвалидизацию и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в старших возрастных группах. Существуют четыре разновидности скрининга: каскадный, таргетный (прицельный), оппортунистический и универсальный. *Каскадный скрининг* на сегодняшний день считается наиболее эффективным и экономически выгодным способом выявления новых пациентов с семейной гиперхолестеринемией среди родственников индексного пациента – больного с установленным диагнозом. *Таргетный скрининг* основан на поиске лиц, страдающих семейной гиперхолестеринемией, среди групп пациентов с ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов, например, в кардиологических или неврологических стационарах. *Оппортунистический скрининг* представляет собой несистематизированное, спорадическое определение уровня холестерина у пациентов, обратившихся за медицинской помощью по любым причинам. Способ наиболее применим в учреждениях здравоохранения первичного звена. *Универсальный скрининг* представляет собой массовое обследование определенных возрастных групп и является высокоэффективным способом ранней диагностики, особенно в сочетании с проведением обратного каскадного скрининга родителей, сиблингов и других родственников индексного пациента. Реализация программ раннего, в детском возрасте, выявления семейной гиперхолестеринемии, налаживание систем адекватной маршрутизации пациентов, своевременное назначение эффективной липидснижающей терапии будут способствовать сохранению здоровья и продлению трудоспособного возраста, развитию и сохранению трудового потенциала страны.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, универсальный скрининг, таргетный скрининг, оппортунистический скрининг, липидный центр

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М., Холодова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В., Холодов Д.И., Бочарова Т.А., Коба Ю.В. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант. *Медицинский совет*. 2021;(17):294–299. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypercholesterolemia in children and adolescents: focus on the familial variant

Irina N. Zakharova¹✉, Zakharova-rmapo@yandex.ru, Ismail M. Osmanov^{2,3}, Irina I. Pshenichnikova¹, Tatiana M. Tvorogova¹, Irina N. Kholodova¹, Irina V. Berezhnaya¹, Ekaterina V. Skorobogatova³, Dmitri I. Kholodov⁴, Tatiana I. Bocharova³, Yuliya V. Koba¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

⁴ Children's City Clinic No. 94; 20, Bldg. 2, Vishnevaya St., Moscow, 125362, Russia

Abstract

Familial hypercholesterolemia is characterized by a significant increase in serum low-density lipoprotein cholesterol concentration, which even in the absence of other risk factors leads to the development of atherosclerotic vascular lesions beginning in childhood. With significant prevalence in the population, familial hypercholesterolemia is rarely diagnosed in time due to

the long absence of clinical manifestations. Today the urgent task is to develop and implement programs of primary detection of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Early detection of patients with familial hypercholesterolemia and timely initiation of adequate lipid-lowering therapy will curb the rate of atherosclerosis progression, which will significantly reduce disability and mortality from cardiovascular diseases in older age groups. There are four types of screening: cascade, targeted, opportunistic and universal. Cascade screening is currently considered the most effective and cost-effective way to identify new patients with familial hypercholesterolemia among relatives of an index patient, the patient with the established diagnosis. Targeted screening is based on searching for individuals with familial hypercholesterolemia among groups of patients with the early development of atherosclerotic vascular lesions, for example, in cardiology or neurology hospitals. Opportunistic screening is a non-systematic, sporadic determination of cholesterol levels in patients seeking medical care for any reason. It is most applicable in primary care health care settings. Universal screening is a mass screening of certain age groups and is a highly effective way of early diagnosis, especially in combination with reverse cascade screening of parents, siblings, and other relatives of the index patient. Implementation of programs of early childhood detection of familial hypercholesterolemia, setting up systems of adequate routing of patients, timely prescription of effective lipid-lowering therapy will contribute to health preservation and prolongation of working age, development, and preservation of labor potential of the country.

Keywords: hypercholesterolemia, cascade screening, universal screening, targeted screening, opportunistic screening, lipid center

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Pshenichnikova I.I., Tvorogova T.M., Kholodova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V., Kholodov D.I., Bocharova T.I., Koba Yu.V. Hypercholesterolemia in children and adolescents: focus on the familial variant. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):294–299. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой моногенное заболевание, которое наследуется преимущественно по кодоминантному типу и характеризуется существенным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме.

До 85% всех случаев моногенной кодоминантной СГХС обусловлены мутациями гена, кодирующего рецептор ЛНП (LDLR), около 5% – мутациями гена апопротеина В (АПОВ), и еще около 1% приходится на мутации гена пропротеин-конвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9). Менее чем в 1% случаев СГХС встречается атипичная аутосомно-доминантная гиперхолестеринемия, обусловленная мутацией гена апопротеина Е (АПОЕ). Формы СГХС с аутосомно-рецессивным типом наследования, к числу которых принадлежит СГХС 4-го типа, связанная с мутацией гена адапторного протеина-1 рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLRAP1), встречаются менее чем в 4% наблюдений [1].

Большинство описанных мутаций приводит к нарушению эффективного удаления циркулирующих ХС ЛНП из кровотока. Перманентный контакт сосудистой стенки с атерогенной концентрацией ХС ЛНП даже в отсутствие других факторов риска ведет к развитию атеросклеротического поражения сосудов начиная уже с детского возраста [2]. В течение первых десятилетий жизни заболевание, как правило, протекает бессимптомно. Клинические проявления атеросклероза коронарных и церебральных сосудов, артерий нижних конечностей чаще всего манифестируют после тридцатилетнего возраста, значительно

ухудшая качество жизни и сокращая ее продолжительность в среднем на 25 лет.

СГХС считается одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний в человеческой популяции [3]. Согласно данным метаанализа, который включил 11 млн наблюдений из 104 исследований, распространенность гетерозиготных форм СГХС в общей популяции имеет региональные различия и составляет 1 случай на 313 чел. [4]. Авторы другого метаанализа, включившего 42 исследования и более 7 млн наблюдений, получили похожие выводы: СГХС встречается у взрослых с частотой 1 : 303, у детей – 1 : 364 [5]. В британском когортном исследовании, которое включало более 10 тыс. детей, СГХС была генетически подтверждена у 1 из 273 обследуемых [6].

По результатам кросс-секционного исследования, посвященного оценке представленности СГХС в 11 регионах Российской Федерации, гетерозиготная форма заболевания наблюдается у 1 из 173 чел. [7]. Исходя из распространенности в популяции, предположительное количество пациентов с гетерозиготной формой СГХС может составлять в нашей стране около 1 млн чел., в числе которых около 200 тыс. детей в возрасте до 18 лет. В настоящее время в общероссийском регистре РЕНЕССАНС (регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), зарегистрированы около 1700 чел., страдающих СГХС, что составляет менее 2% от возможного числа больных [8]. За исключением нескольких стран, внедривших скрининговые программы в национальные системы здравоохранения, про-

блема несвоевременной диагностики СГХС наблюдается во всем мире [9].

Актуальной на сегодняшний день задачей являются разработка и внедрение программ первичного выявления СГХС у детей и подростков. Раннее, начиная с детского возраста, выявление больных с СГХС и своевременное начало адекватной липидснижающей терапии будут сдерживать темпы прогрессирования атеросклероза, что значительно снизит инвалидизацию и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в старших возрастных группах [10].

Существуют четыре разновидности скрининга для выявления пациентов с СГХС: каскадный, таргетный (прицельный), оппортунистический и универсальный.

Каскадный скрининг на сегодняшний день считается наиболее эффективным и экономически выгодным способом [11] выявления новых пациентов с СГХС среди родственников **индексного пациента** – больного с установленным диагнозом. Учитывая преимущественно кодоминантный тип наследования, СГХС у родственников первой степени можно выявить с вероятностью 50%, второй и третьей степени родства – 25 и 12,5% соответственно. Каскадом обследование проводится для каждого нового пациента с установленным диагнозом, приводя таким образом к увеличению количества выявленных больных.

Впервые программа каскадного скрининга для выявления пациентов с СГХС была внедрена в Нидерландах. За период действия с 1994 по 2014 г. она позволила выявить более 28 тыс. пациентов, в связи с чем каскадный скрининг был интегрирован в национальную систему здравоохранения Нидерландов [12]. В настоящее время данная программа успешно внедрена в США, Великобритании, Испании, Дании, Норвегии и Новой Зеландии. Показано, что каскадный скрининг с применением генетического тестирования позволяет диагностировать СГХС в среднем на 11,4 года раньше [13] и значительно сократить затраты на здравоохранение [11].

Каскадный скрининг наиболее результативен при сочетании применения с другими скрининговыми программами, позволяющими выявить индексные случаи СГХС.

Таргетный скрининг основан на поиске лиц, страдающих СГХС, среди групп пациентов с ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов, например,

в кардиологических или неврологических стационарах. Данный вид скрининга демонстрирует эффективное выявление индексных пациентов [14], в семьях которых в дальнейшем может быть проведен каскадный скрининг. В педиатрической практике применима разновидность таргетного скрининга, который предполагает обследование детей с семейным анамнезом,отягощенным по ранним ССЗ и (или) высокой общей концентрацией факторов риска ССЗ. Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологии рекомендуют проводить таргетный скрининг среди детей из групп риска начиная с 3 лет, затем в период 9–11 лет и в возрасте 18 лет [15].

Большой интерес представляют результаты исследования, проведенного в нашей стране на базе липидных центров Казани. При помощи таргетного скрининга среди 2542 взрослых, больных ССЗ, был идентифицирован 61 индексный пациент с СГХС. Далее в ходе каскадного скрининга 87 родственников первой и второй линий родства младше 18 лет были выявлены 43 ребенка с СГХС [16].

Оппортунистический скрининг представляет собой несистематизированное, спорадическое определение уровня холестерина у пациентов, обратившихся за медицинской помощью по любым причинам. Способ наиболее применим в учреждениях здравоохранения первичного звена и является перспективным инструментом диагностики при использовании систем искусственного интеллекта для поиска в электронных историях болезни и базах данных лабораторий пациентов с высоким уровнем общего холестерина [17, 18]. В табл. представлены низкие, нормальные, пограничные и высокие концентрации липидов и липопротеинов у детей и подростков [19].

Универсальный скрининг представляет собой массовое обследование определенных возрастных групп, направленное на выявление лиц с СГХС. Является высокоэффективным способом ранней диагностики, особенно в сочетании с проведением обратного каскадного скрининга родителей, сиблингов и других родственников индексного пациента. Это показано в британском исследовании 10 095 детей, у которых во время плановой вакцинации в возрасте 1–2 лет были взяты образцы капиллярной крови для измерения уровня холестерина и определения мутаций, ассоциированных с развитием

● **Таблица.** Низкие, нормальные, пограничные и высокие концентрации общего холестерина, липопротеинов и триглицеридов у детей и подростков, ммоль/л [19]

● **Table.** Low, normal, borderline, and high concentrations of total cholesterol, lipoproteins, and triglycerides in children and adolescents, mmol/L [19]

| Показатель | | Низкий | Норма | Пограничный | Высокий |
|--|-----------|--------|--------|-------------|---------|
| Общий холестерин | | – | < 4,4 | 4,4–5,1 | > 5,2 |
| Холестерин липопротеинов низкой плотности | | – | < 2,8 | 2,8–3,3 | > 3,4 |
| Холестерин липопротеинов высокой плотности | | – | < 3,1 | 3,1–3,7 | > 3,74 |
| Холестерин липопротеинов высокой плотности | | < 1,03 | 1,16 | 1,03–1,16 | > 3,4 |
| Триглицериды | 0–9 лет | – | < 0,84 | 0,84–1,1 | ≥ 1,12 |
| | 10–19 лет | – | < 1,01 | 1,01–1,45 | ≥ 1,46 |

СГХС. В результате на каждые 1000 детей, прошедших скрининг, было выявлено четыре ребенка и четыре родителя, имеющих СГХС [6].

Программа универсального скрининга среди детей 5–6 лет внедрена в систему здравоохранения Словении [20] и позволяет с высокой эффективностью диагностировать СГХС и осуществлять своевременную профилактику ССЗ [21].

Важнейшим звеном эффективного выявления, лечения и наблюдения за пациентами со сложными нарушениями липидного обмена являются липидные центры, внедрение которых в структуру медицинских учреждений позволяет существенно повысить уровень диагностики и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена.

В настоящее время на базе второго педиатрического отделения Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы функционирует липидный центр, специалисты которого проводят лечебно-диагностическую и профилактическую работу по борьбе с атеросклерозом у детей и взрослых.

Под патронажем кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования совместно с сотрудниками Детской городской поликлиники № 94 Департамента здравоохранения Москвы на базе липидного центра реализуются программы раннего выявления нарушений липидного обмена у детей и подростков, которые включают применение всех видов скрининга.

Критериями направления пациента в липидный центр-кабинет являются [8]:

1. Высокий уровень общего холестерина сыворотки и (или) ХС ЛНП и (или) триглицеридов сыворотки (см. *табл.*).

2. Пограничный уровень общего холестерина сыворотки и (или) ХС ЛНП и (или) триглицеридов сыворотки (см. *табл.*) в сочетании с семейным анамнезом раннего (до 55 лет у мужчин, до 60 лет у женщин) атеросклеротического ССЗ.

3. Неэффективность медикаментозной гиполипидемической терапии, в т. ч. из-за ее непереносимости.

4. Все родственники первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственной дислипидемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СГХС имеет высокую распространенность в популяции. Длительно протекая бессимптомно, заболевание приводит к распространенному атеросклеротическому поражению сосудов и ранней манифестации клинических проявлений атеросклероза в виде ишемической болезни сердца, хронической ишемии мозга, перемежающей хромоты.

Реализация программ раннего, в детском возрасте, выявления СГХС, налаживание систем адекватной маршрутизации пациентов, своевременное назначение эффективной липидснижающей терапии будут способствовать сохранению здоровья и продлению трудоспособного возраста, развитию и сохранению трудового потенциала страны.

Поступила / Received 10.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2021

Принята в печать / Accepted 27.09.2021

Список литературы

- Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Медицинская генетика*. 2020;19(12):4–17. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/1811>.
- Ramaswami U., Humphries S.E., Priestley-Barnham L., Green P., Wald D.S., Capps N. et al. Current Management of Children and Young People with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia – HEART UK Statement of Care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005>.
- Kastelein J.J.P., Reeskamp L.F., Hovingh G.K. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2567–2569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.058>.
- Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
- Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F. et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742–1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
- Wald D.S., Bestwick J.P., Morris J.K., Whyte K., Jenkins L., Wald N.J. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1628–1637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602777>.
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):24–32. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17>.
- Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4489. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
- Vallejo-Vaz A.J., De Marco M., Stevens C.A.T., Akram A., Freiburger T., Hovingh G.K. et al. Overview of the Current Status of Familial Hypercholesterolaemia Care in over 60 Countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234–255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>.
- Wang N., Fulcher J., Abeyasuriya N., Park L., Kumar S., Di Tanna G.L. et al. Intensive LDL Cholesterol-Lowering Treatment beyond Current Recommendations for the Prevention of Major Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials Including 327 037 Participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).
- Lázaro P., Pérez de Isla L., Watts G.F., Alonso R., Norman R., Muñoz O. et al. Cost-Effectiveness of a Cascade Screening Program for the Early Detection of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>.
- Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia: Practical Consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis-sup.2017.05.019>.
- Rubio-Marín P., Michán-Doña A., Maraver-Delgado J., Arroyo-Olivares R., Barrado Varela R., Pérez de Isla L., Mata P. Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(5):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.009>.
- Kramer A.L., Trinder M., Brunham L.R. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35(10):1322–1331. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.06.017>.

15. Jellinger P.S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):234–245. <https://doi.org/10.2337/ds18-0009>.
16. 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;19(3):2348. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>.
17. Bell D.A., Hooper A.J., Bender R., McMahon J., Edwards G., van Bockxmeer F.M. et al. Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolaemia via a Community Laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 6):534–537. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012002>.
18. Mirzaee S.M., Choy K.C., Doery J.D., Nasir A.N., Cameron J.C. The Place of a Tertiary Laboratory in an Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2017;38(Suppl 1):1331–1332. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P6245>.
19. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213–S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>.
20. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L., Wiegman A. Paediatric Screening for Hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):272–276. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>.
21. Klančar G., Grošelj U., Kovač J., Bratanič N., Bratina N., Trebušak Podkrajšek K., Battelino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250–1257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.017>.

References

1. Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu. Molecular Bases of Primary Monogenic Dyslipidemia. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics.* 2020;19(12):4–17. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/1811>.
2. Ramaswami U., Humphries S.E., Priestley-Barnham L., Green P., Wald D.S., Capps N. et al. Current Management of Children and Young People with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia – HEART UK Statement of Care. *Atherosclerosis.* 2019;290:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005>.
3. Kastelein J.J.P., Reeskamp L.F., Hovingh G.K. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2567–2569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.058>.
4. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
5. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F. et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;141(22):1742–1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
6. Wald D.S., Bestwick J.P., Morris J.K., Whyte K., Jenkins L., Wald N.J. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1628–1637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602777>.
7. Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A., Alieva A.S., Bazhan S.S., Barbarash O.L. et al. Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17>.
8. Ezhov M.V., Barbarash O.L., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Vezikova N.N., Sadykova D.I. et al. Organization of Lipid Centers Operation in the Russian Federation – New Opportunities. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4489. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
9. Vallejo-Vaz A.J., De Marco M., Stevens C.A.T., Akram A., Freiburger T., Hovingh G.K. et al. Overview of the Current Status of Familial Hypercholesterolaemia Care in over 60 Countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018;277:234–255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>.
10. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N., Park L., Kumar S., Di Tanna G.L. et al. Intensive LDL Cholesterol-Lowering Treatment beyond Current Recommendations for the Prevention of Major Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials Including 327 037 Participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):36–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).
11. Lázaro P., Pérez de Isla L., Watts G.F., Alonso R., Norman R., Muñiz O. et al. Cost-Effectiveness of a Cascade Screening Program for the Early Detection of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(1):260–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>.
12. Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia: Practical Consequences. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019>.
13. Rubio-Marín P., Michán-Doña A., Maraver-Delgado J., Arroyo-Olivares R., Barrado Varela R., Pérez de Isla L., Mata P. Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018;65(5):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.009>.
14. Kramer A.I., Trinder M., Brunham L.R. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Cardiol.* 2019;35(10):1322–1331. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.06.017>.
15. Jellinger P.S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):234–245. <https://doi.org/10.2337/ds18-0009>.
16. Galimova L.F., Sadykova D.I., Slanikova E.S., Usova N.E. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Children: Cascade Screening from Theory to Practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2348. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>.
17. Bell D.A., Hooper A.J., Bender R., McMahon J., Edwards G., van Bockxmeer F.M. et al. Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolaemia via a Community Laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 6):534–537. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012002>.
18. Mirzaee S.M., Choy K.C., Doery J.D., Nasir A.N., Cameron J.C. The Place of a Tertiary Laboratory in an Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2017;38(Suppl 1):1331–1332. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P6245>.
19. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213–S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>.
20. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L., Wiegman A. Paediatric Screening for Hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):272–276. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>.
21. Klančar G., Grošelj U., Kovač J., Bratanič N., Bratina N., Trebušak Podkrajšek K., Battelino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250–1257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.017>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедтагирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Базилевича; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.ru

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; bassarida@gmail.com

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>; tvort@mail.ru

Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>; chin5@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением педиатрии № 2, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; katrinscor@mail.ru

Холодов Дмитрий Игоревич, врач-педиатр, исполняющий обязанности заведующего филиалом №3, Детская городская поликлиника №94; 125362, Россия, Москва, ул. Вишневая, д. 20, корп. 2; dgp94-f3@zdrav.mos.ru

Бочарова Татьяна Ивановна, врач – педиатр-гастроэнтеролог отделения педиатрии с сочетанной патологией, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>; dr.bocharova@yandex.ru

Коба Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; yuliakoba777@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Chief Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovIM@zdrav.mos.ru

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; nivieria@gmail.com

Tatiana M. Tvorogova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>; tvort@mail.ru

Irina N. Kholodova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>; chin5@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics No. 2, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; katrinscor@mail.ru

Dmitri I. Kholodov, Pediatrician, Acting Head of Branch No. 3, Children's City Clinic No. 94; 20, Bldg. 2, Vishnevaya St., Moscow, 125362, Russia; dgp94-f3@zdrav.mos.ru

Tatyana I. Bocharova, Pediatrician-Gastroenterologist of the Department of Pediatrics with Combined Pathology, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>; dr.bocharova@yandex.ru

Yuliya V. Koba, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; yuliakoba777@gmail.com