

## Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей

Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, М.А. Школьникова<sup>2</sup>, Л.Ф. Галимова<sup>1,3</sup>, Е.С. Слестникова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань, Россия

## Use of statins in children with familial hypercholesterolemia

D.I. Sadykova<sup>1</sup>, M.A. Shkolnikova<sup>2</sup>, L.F. Galimova<sup>1,3</sup>, E.S. Slastnikova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Kazan, Russia

Семейная гиперхолестеринемия — самое распространенное генетическое заболевание в мире. Характеризуется повышением в организме уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности с детства. Оптимальными признаны диагностика и начало терапии заболевания в детском возрасте до появления осложнений, таких как аортальный стеноз, атеросклеротические изменения стенок артерий. Для лечения в качестве препаратов первой линии рекомендованы статины. Однако ввиду немногочисленного опыта мнения среди клиницистов относительно возраста начала липидснижающей терапии различаются. В настоящем обзоре предпринята попытка критически изучить имеющиеся данные мировой литературы, касающиеся применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией, их эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** дети, семейная гиперхолестеринемия, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, лечение, статины, эффективность, побочное действие.

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Школьникова М.А., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 139–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-139-144

Familial hypercholesterolemia is the most common genetic disease in the world. It is characterized by an increase in the level of total cholesterol and low-density lipoproteins since childhood. It is desired to diagnose and start treatment in childhood prior to development of complications, such as aortic stenosis, atherosclerotic changes in the artery walls. Statins are recommended as the first-line medications. However, due to limited experience, the clinicians have different opinions regarding the age of initiation of hypolipidemic therapy. The article is aimed to critically examine the data on the use of statins in children with familial hypercholesterolemia, their effectiveness and safety available in the world literature.

**Key words:** children, familial hypercholesterolemia, total cholesterol, low density lipoproteins, treatment, statins, efficacy, side effects.

**For citation:** Sadykova D.I., Shkolnikova M.A., Galimova L.F., Slastnikova E.S. Use of statins in children with familial hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(5): 139–144 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-139-144

Гиперхолестеринемия занимает важное место среди факторов сердечно-сосудистой смертности [1]. Известно, что уровень липидов в 40–60% случаев обусловлен генетическими причинами [2]. Семейная гиперхолестеринемия — одно из самых

распространенных наследственных заболеваний: его распространенность составляет 1:200–1:500 в общей популяции [3]. Предположительное число лиц с гетерозиготной формой болезни в России должно составлять около 1 млн [4]. Несмотря на высокую актуальность раннего выявления заболевания, в нашей стране оно диагностируется менее чем у 1% от ожидаемого числа больных. Оптимальными считаются диагностика и начало терапии заболевания в детском возрасте до появления осложнений, таких как аортальный стеноз, атеросклеротические изменения стенок артерий. Для лечения в качестве препаратов первой линии рекомендованы статины, однако опыт их применений у детей немногочислен и требует специального анализа.

Статины представляют собой ингибиторы редуказы 3-гидрокси-3-метилового кофермента А, ограничивающие скорость синтеза эндогенного холестерина. Это приводит к снижению содержания внутриклеточного холестерина и уровня циркулирующих липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548  
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Школьникова Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., врач Детской республиканской клинической больницы, асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5576-5279  
e-mail: lilul1@inbox.ru

Слестникова Евгения Сергеевна — врач Детской республиканской клинической больницы, асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1732-7443

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

в крови. Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают влияние на атеросклеротическую бляшку (уменьшают ее размер, стабилизируют поверхность, тем самым снижая риск разрыва и изъязвления), а также на факторы воспаления и функцию эндотелия (плейотропные эффекты) [5]. Основная цель назначения статинов при семейной гиперхолестеринемии – снижение риска и темпов развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, чтобы максимально отсрочить наступление сердечно-сосудистых катастроф. Следует отметить, что применение статинов среди взрослого населения, как правило, не вызывает сомнений, тогда как фармакотерапия гиперхолестеринемии в педиатрии вызывает вопросы у врачей и родителей относительно ее эффективности, долгосрочной перспективы и возможных осложнений.

Об эффективности статинов при семейной гиперхолестеринемии в первую очередь можно судить по степени снижения уровня ЛПНП в сыворотке крови. Европейским и Международным обществами атеросклероза было заявлено, что исходя из имеющихся данных гипотеза атерогенеза, связанная с высоким уровнем ЛПНП, более не является гипотезой и может считаться доказанным фактом [6]. Рандомизированные исследования показывают, что влияние ЛПНП на развитие атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только абсолютным уровнем холестерина ЛПНП, но и его кумулятивным воздействием на артериальную стенку [6–8]. Известно, что накопительный эффект ЛПНП увеличивается с возрастом и составляет у здорового человека к 55 годам 160 ммоль. В отсутствие лечения пациенты с семейной гиперхолестеринемией достигают этого значения уже с 35 лет. Было показано, что начало терапии статинами с 18 лет позволяет отсрочить данную кумулятивную нагрузку к 48 годам жизни. При приеме статинов с 10 лет накопление ЛПНП 160 ммоль достигается лишь к 53 годам, что приближается к показателям здоровых людей [9].

Продemonстрировано клинически значимое снижение уровня холестерина ЛПНП у детей с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, по сравнению с детьми, получавшими плацебо. При этом степень снижения варьировала в зависимости от дозы и применяемого препарата. В работе S.V. Clauss и соавт. (2005) [10] описан опыт применения ловастатина у девочек с семейной гиперхолестеринемией в дозе 20/40 мг/сут в течение 24 нед. Авторы пришли к выводу, что в группе ловастатина наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП от исходного на 23–27%, общего холестерина – на 17–22% и аполипопротеина В – на 20–23%. В другом исследовании применение правастатина по сравнению с плацебо у детей с семейной гиперхолестеринемией младше 14 лет в дозе 20 мг/сут

и старше 14 лет – в дозе 40 мг/сут при длительности терапии 104 нед снижение уровня холестерина ЛПНП достигало 24,1% [11]. Ряд работ был посвящен опыту применения аторвастатина в детском возрасте. Было показано, что назначение аторвастатина в дозе 20/40 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 6–48 мес привело к достоверному снижению холестерина ЛПНП в среднем на 32–39%, общего холестерина на 32%, триглицеридов на 12% и аполипопротеина В на 34% [12–14]. При этом следует отметить, что в одном из исследований констатировали статистически значимое повышение уровня холестерина ЛПВП на 2,8% [12]. В исследовании H.J. Avis и соавт. (2010) [15], изучавших эффективность применения розувастатина у детей с семейной гиперхолестеринемией по сравнению с плацебо, выявлено снижение уровней холестерина ЛПНП, общего холестерина и аполипопротеина В для всех трех доз (5 мг, 10 мг и 20 мг) при длительности приема 12 нед. Таким образом, в целом результаты исследований по оценке результатов применения статинов при семейной гиперхолестеринемии демонстрируют эффективность статинов для снижения уровней холестерина ЛПНП и общего холестерина у детей.

Другой важной конечной точкой определения эффективности статинов считается толщина комплекса интима-медиа – клинически значимого маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что толщина комплекса интима-медиа у детей зависит от возраста, пола и уровня холестерина ЛПНП [16]. У детей с семейной гиперхолестеринемией выявлено гораздо более быстрое, чем у здоровых братьев и сестер, увеличение этого параметра с возрастом [17]. В настоящее время существует ряд исследований, демонстрирующих влияние статинов на уменьшение толщины комплекса интима-медиа. M.J. Braamskamp и соавт. [18] установили, что в случае начала терапии статинами при семейной гиперхолестеринемии с возраста 12 лет утолщение комплекса интима-медиа у детей происходит медленнее, чем у сверстников с семейной гиперхолестеринемией, не принимающих статины. Авторы пришли к выводу, что раннее начало лечения статинами способно задерживать атеросклеротические изменения в сосудах у подростков и молодых людей [18]. Терапия статинами также положительно влияет на такие маркеры атеросклероза, как потокзависимая вазодилатация. В исследовании S. De Jongh и соавт. (2002) [19] выявлено, что на фоне 28-недельного лечения симвастином потокозависимая вазодилатация достоверно улучшилась в среднем на 4% у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией по сравнению с таковой у здоровых сверстников, получавших плацебо.

Необходимость длительных исследований по оценке эффективности статинов в детском возрасте неоднократно подчеркивалась. В октябре 2019 г.

группой ученых опубликованы результаты самого длительного на сегодняшний день наблюдения за детьми с семейной гиперхолестеринемией, принимающими статины [8]. Под наблюдением в течение 20 лет находились 214 пациентов с этим заболеванием и их 95 здоровых братьев и сестер. Выявлено, что больные, принимающие статины, достоверно не отличались от их здоровых сиблингов по увеличению толщины комплекса интима-медиа. При этом частота развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них в возрасте 39 лет среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией была ниже, чем среди их родителей, страдающих этим заболеванием, и составила 1% против 26% и 0 против 7% соответственно. Данные исследования позволяют обосновать необходимость применения статинов с целью первичной профилактики осложнений и увеличения продолжительности жизни у детей с семейной гиперхолестеринемией. Эффективность лечения зависит от дозы препаратов и возраста начала терапии. Авторы этих и ряда других клинических исследований подчеркивают необходимость начала терапии статинами в возрасте 8–10 лет [9, 20–23].

В клинической практике наряду с ростом частоты применения статинов все чаще предметом исследования служат их побочные эффекты. У взрослых к побочным эффектам, связанным со статинами, относятся повышение уровня печеночных трансаминаз, креатинкиназы и рабдомиолиз [24]. Основные опасения в педиатрической популяции вызывают риск развития миалгий, а также возможное влияние статинов на функцию печени [13, 19], холестерин-зависимую выработку стероидных гормонов в половых железах и надпочечниках [24] и энергетический обмен [25], а также рост ребенка [26].

В ряде исследований при применении статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией отмечают возникновение мышечных болей: при приеме правастатина они развивались в течение 3 мес в 9,3% случаев [18], а при приеме правастатина и аторвастатина – на протяжении 48 мес в 12,2% случаев [12]. Такая распространенность побочных эффектов в виде поражения мышц выше, чем у взрослых, которые испытывают миалгию только в 1,5–5% случаев [27]. В связи с этим авторы сделали выводы, что большинство представленных случаев побочного действия статинов на скелетную мускулатуру у детей могут быть не миалгиями, напрямую связанными с приемом статинов, а «болями роста» и субъективными ощущениями ребенка. Метаанализ 6 исследований по оценке эффективности и безопасности статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией с общим числом участников исследований 798 при длительности лечения статинами от 12 до 104 нед не выявил статистически значимого увеличения числа побочных эффектов, в том числе миалгий, при назначении статинов по сравнению с плацебо [28]. Европейское

общество атеросклероза рекомендует измерять уровень креатинфосфокиназы (КФК) до лечения и через 1–3 мес после начала терапии статинами [29] с целью контроля возможного возникновения миалгий.

К изучаемым побочным явлениям, в отношении которых сохраняется настороженность, относится гепатотоксичность. В нескольких исследованиях с общим числом участников 943 ребенка с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, изучалось влияние статинов на функцию печени [30, 31]. Авторы подчеркивают отсутствие достоверных различий по частоте нарушений активности печеночных трансаминаз при лечении статинами и приеме плацебо. Это подтверждает хорошую переносимость препаратов. Европейское общество атеросклероза рекомендует измерять уровни аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) до начала терапии статинами, а затем каждые 3 мес на фоне лечения, если в анамнезе имеются заболевания печени или отмечалось увеличение уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы [32].

К не менее обсуждаемым среди возможных побочных действий статинов относятся расстройства полового созревания. Рандомизированные исследования по оценке эффективности и безопасности применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией не обнаружили признаков нарушения полового созревания при применении правастатина в дозе 20/40 мг/сут длительностью 104 нед [9] и питавастатина в дозе 1 мг/2 мг/4 мг/сут в течение 12 нед [18]. S.V. Clauss (2005) [10] в своей статье выразил теоретические опасения относительно использования у девочек-подростков статинов с потенциальным воздействием на гормоны гипофиза (лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон), менструальный цикл и физическое развитие. Однако в 24-недельном исследовании, в ходе которого девочки-подростки с семейной гиперхолестеринемией принимали ловастатин в дозе 20/40 мг/сут, эти побочные эффекты не зарегистрированы [33]. Ряд исследователей также продемонстрировали безопасность применения препаратов (правастатин, аторвастатин, розувастатин) у детей в течение аналогичного 2-летнего периода [10, 19, 34].

В последние годы активно обсуждается вероятность увеличения риска развития сахарного диабета 2-го типа при длительном приеме статинов у взрослых в общей популяции. В исследовании J. Besseling и соавт. (2015), включающем более 63 тыс. пациентов с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, показано, что распространенность сахарного диабета 2-го типа в этой группе была значительно ниже, чем у их родственников (1,75% против 2,93%;  $p < 0,05$ ) [35]. Проспективное 10-летнее наблюдение за 194 детьми с семейной гиперхолестеринемией, получавшими статины, выявило один новый случай

сахарного диабета 2-го типа без достоверных различий по заболеваемости у их 83 сиблингов без семейной гиперхолестеринемии [36]. N. Joусе и соавт. (2017) [37] также показали отсутствие достоверных различий по частоте развития сахарного диабета 2-го типа среди детей, принимающих статины, в сравнении с детьми, не получающими препараты этой группы.

Таким образом, следует отметить, что возникновение побочных эффектов при применении статинов у детей полностью исключить невозможно. Однако анализ исследований, проведенных в этом направлении, подчеркивает низкую вероятность их появления. Ключевым при назначении ребенку с семейной гиперхолестеринемией статинов является тщательный мониторинг жалоб, клинического состояния и ряда биохимических маркеров в крови (АлАТ, АсАТ, КФК). Необходима также возможность мониторинга состояния пациента с оперативной коррекцией препарата и получаемой ребенком дозы.

Отдельные разделы, посвященные применению статинов в детском возрасте, представлены в наиболее часто цитируемых клинических рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий: американских [38], японских [20] и австралийских [21]. В 2019 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в 8 европейских странах (Норвегия, Великобритания, Чехия, Португалия, Греция, Австрия, Нидерланды, Бельгия), посвященного сравнению тактики и результатов лечения семейной гиперхолестеринемии в общей выборке из 3064 детей. Показано, что доля детей, принимающих статины, увеличивается с возрастом и к 15-летнему возрасту уже 79% пациентов в этих странах принимают статины [39]. Цели для детей старше 10 лет состоят в достижении уровня ЛПНП <3,5 ммоль/л (<135 мг/дл), в младшем возрасте – снижении этого показателя на  $\geq 50\%$ . В США и Европе для применения у детей с семейной гиперхолестеринемией одобрены симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин. В США все перечисленные статины разрешены с 10 лет, за исключением правастатина, который рекомендован с 8 лет. В Европе розувастатин одобрен с 6 лет, в Австралии аторвастатин разрешен у детей с 6 лет. Терапию статинами рекомендовано начинать с малых доз и увеличивать ее до достижения

поставленных целей [29] с возможным увеличением до максимально допустимой дозы в детском возрасте, установленной для каждого из препаратов. Эта доза составляет для правастатина 20 мг для детей младше 13 лет и 40 мг – до 18 лет; для розувастатина – 10 мг до 9 лет и 20 мг – до 18 лет; для аторвастатина – 40 мг независимо от возраста [12].

Результаты проведенных в последние годы рандомизированных исследований, посвященных эффективности и безопасности применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией, легли в основу совместных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза [29]. В 2018 г. были опубликованы российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии [40]. Данные рекомендации служат основным документом в работе детского кардиолога и педиатра при наблюдении за детьми с семейной гиперхолестеринемией. Согласно этим рекомендациям лечение статинами должно рассматриваться у детей с возраста 8–10 лет при гетерозиготной форме заболевания.

Особая осторожность должна быть проявлена в отношении детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, при которой гиполипидемическую терапию необходимо начинать как можно раньше, сразу после постановки диагноза. Рекомендуются назначать терапию максимально переносимыми дозами статинов в комбинации с другими липидснижающими препаратами с целью наибольшего снижения уровня холестерина ЛПНП [40].

Таким образом, начало липидснижающей терапии при семейной гиперхолестеринемии с детства имеет большое значение для снижения кумулятивного эффекта ЛПНП и увеличения продолжительности жизни пациента. Отвечая на вопросы, касающиеся терапии детей с дислипидемиями, следует учитывать веские основания следовать международным рекомендациям и применять статины при семейной гиперхолестеринемии с возраста 8–10 лет с мониторингом рекомендованных клинических и биохимических маркеров под наблюдением врача. В настоящее время существует необходимость продолжения рандомизированных исследований для доказательства пользы низкого уровня холестерина ЛПНП в течение *всей жизни* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Mathers C.D., Iburg B.K., Fat M.D., Shibuya K., Inoue M., Stein C. *et al.* Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 54 World Health Organization December 2003. <https://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>.
- Weiss L.A., Pan L., Abney M., Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nature Genetics* 2006; 38(2): 218–222. DOI: 10.1038/ng1726
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. *et al.* 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140(11): e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
- Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дуляков Д.В., Сальченко В.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень

- высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипополипидемической терапии (ПЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал 2019; 5: 7–13. [Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A. et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal (Russian Journal of Cardiology) 2019; 5: 7–13. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
5. Классификация и эффекты статинов. [Электронный ресурс]. <https://noatero.ru/ru/klassifikaciya-i-effekty-statinov> [Classification and effects of statins. [Electronic resource]. <https://noatero.ru/ru/klassifikaciya-i-effekty-statinov> (in Russ.)]
  6. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckner E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144
  7. Grundy S.M., Arai H., Barter P., Bersot T.P., Betteridge D.J., Carmena R. et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia – full report. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 29–60. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.12.005
  8. Luirink I.K., Wiegman A., Kusters D.M., Hof M.H., Groothoff J.W., de Groot E. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2019; 381(16): 1547–1556. DOI: 10.1056/nejmoa1816454
  9. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M. 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: 10.1093/eurheartj/ehv157
  10. Clauss S.B., Holmes K.W., Hopkins P., Stein E., Cho M., Tate A.C. et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005; 116: 682–688. DOI: 10.1542/peds.2004-2090
  11. Wiegman A., Hutten B.A., de Groot E., Rodenburg J., Baccar H., Buller H. R. et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2014; 292: 331–337. DOI: 10.1001/jama.292.3.331
  12. Mamann N., Lemale J., Karsenty A., Dubern B., Girardet J.-P., Tounian P. Intermediate-Term Efficacy and Tolerance of Statins in Children. *J Pediatr* 2019; 210: 161–165. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.03.032
  13. McCrindle B.W., Ose L., Marais A.D. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 142: 74–80. DOI: 10.1016/j.accreview.2003.09.056
  14. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Tonstad S., Wiegman A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2019; 11: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.cd006401.pub5
  15. Avis H.J., Hutten B.A., Gagné C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A. et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(11): 1121–1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.042
  16. Raitakari O.T., Juonala M., Kahonen M., Taittonen L., Laihtinen T., Maki-Torkko N. et al. Cardiovascular risk factors in children and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277–2283. DOI: 10.1001/jama.290.17.2277
  17. Kusters D.M., Wiegman A., Kastelein J.J.P., Hutten B.A. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Circulation Res* 2013; 114(2): 307–310. DOI: 10.1161/circresaha.114.301430
  18. Braamskamp M.J., Hutten B.A., Wiegman A. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(3): 236–239. DOI: 10.1097/mol.0000000000000177
  19. De Jongh S., Lilien M.R., op't Roodt J., Stroes E.S., Bakker H.D., Kastelein J.J. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12): 2117–2121. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02593-7
  20. Harada-Shiba M., Ohta T., Ohtake A., Ogura M., Dobashi K., Nohara A. et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(6): 539–553. DOI: 10.5551/jat.14621
  21. Watts G., Gidding S., Wierzbicki A., Toth P. P., Alonso R., Brown W.V. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Inter J Cardiol* 2014; 171: 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
  22. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl): S1–8. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.001
  23. Descamps O.S., Tenoutasse S., Stephenne X., Gies I., Beauloye V., Lebrethon M.C. et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011; 218(2): 272–280. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.016
  24. Kennedy M.J., Jellerson K.D., Snow M.Z., Zaccetti M.L. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 335–342. DOI: 10.1007/s40272-013-0028-2
  25. De Ferranti S., Ludwig D.S. Storm over statins—the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1309–1312. DOI: 10.1056/NEJMp0805953
  26. Wagner J.B. Children Are Not Small Adults: Specific Findings in Statin Exposure and Response in a Growing Population. *Clin Pharmacol Therap* 2019; 106(2): 278–280. DOI: 10.1002/cpt.1431
  27. Thompson P.D. Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681. DOI: 10.1001/jama.289.13.1681
  28. Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1803–1810. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.145151
  29. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
  30. Desai N.K., Mendelson M.M., Baker A., Ryan H.H., Griggs S., Boghani M. et al. Hepatotoxicity of Statins as Determined by Serum Alanine Aminotransferase in a Pediatric Cohort With Dyslipidemia. *JPGN* 2019; 68: 2: 175–181. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002174
  31. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S. E., Tonstad S., Wiegman A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019(11): CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub5

32. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157
33. Shafiq N., Bhasin B., Pattanaik S., Pandhi P., Venkateshan S.P., Singh M. et al. A meta-analysis to evaluate the efficacy of statins in children with familial hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2007; 45: 548–555. DOI: 10.5414/CPP45548
34. Carreau V., Girardet J.P., Bruckert E. Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia. Efficacy and tolerability. *Pediatr Drugs*. 2011; 13: 267–275. DOI: 10.2165/11591650-000000000-00000
35. Besseling J., Kastelein J.J., Defesche J.C., Hutten B.A., Hovingh G.K. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313(10): 358–361. DOI: 10.1001/jama.2015.1206
36. Kusters D.M., Wiegman A., Kastelein J.J.P., Hutten B.A. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Circulation Res* 2013, 114(2): 307–310. DOI: 10.1161/circresaha.114.301430
37. Joyce N., Zachariah J.P., Eaton C.B., Trivedi A.N., Wellenius G.A. Statin Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Acad Pediatr* 2017; 17(5): 515–522. DOI: 10.1016/j.acap.2017.02.006
38. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
39. Ramaswami U., Futema M., Bogsrud M.P., Holven K.B., Roeters van Lennep J., Wiegman A. et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis* 2020; 292: 178–187. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.012
40. Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. 2018 г. [https://noatero.ru/sites/default/files/proekt\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_sghs\\_mz\\_rf\\_18.01.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf). [Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. 2018 (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.