

Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение

Д.И. Садыкова¹, Л.Ф. Галимова²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ РМАНПО Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment

D.I. Sadykova¹, L.F. Galimova²

¹Kazan State Medical Academy;

²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Семейные гиперхолестеринемии – группа генетических нарушений, которые приводят к значительному повышению уровня холестерина в крови и возрастанию риска раннего развития атеросклероза и, следовательно, к увеличению смертности от ишемической болезни сердца. Семейная гиперхолестеринемия – одно из самых распространенных метаболических нарушений, возникающее у человека уже с рождения. Большое значение имеет ранняя диагностика, так как выявление заболевания еще в детском возрасте позволит начать своевременное лечение и предупредить формирование сердечно-сосудистой патологии в будущем. Приводятся критерии фенотипической и генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии. Несмотря на бурный интерес к этому заболеванию во всем мире, в России оно остается малоизученным, особенно среди детского населения. Отсутствуют система выявления, маршрутизации обследования, наблюдения и учета больных детей, отмечается низкий уровень генетического консультирования. Это свидетельствует о необходимости существенного улучшения информированности и понимания данной патологии как в обществе, так и среди медицинских работников.

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

Для цитирования: Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 119–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123

The Family Hypercholesterolaemias (FH) are a group of genetic disorders which lead to substantial increase of level of a cholesterol in a blood and an increased risk of early development of atherosclerosis and, therefore, increased mortality from coronary heart disease. FH – one of the most common metabolic disorders that occurs at the person already since the birth. Early diagnostics as identification of FH at children's age will allow to begin early treatment is of great importance and to prevent development of cardiovascular pathology in the future. Criteria of phenotypical and genetic diagnostics of FH are given in article. Despite rough interest in this disease around the world, in Russia it remains poorly studied, especially among the children's population. There is no detection system, routing of inspection, observation and registration of sick children, the low level of genetic consultation becomes perceptible. It testifies to need of significant improvement of knowledge and a comprehension of this pathology both for society, and among health workers.

Key words: children, family hypercholesterinemia, lipoproteins of low density, children, screening, criteria.

For citation: Sadykova D.I., Galimova L.F. Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2017; 62:(5): 119–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123

Семейная гиперхолестеринемия – генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), функционирование рецепторов к ним, в результате чего у человека с рождения уровень ЛПНП повышен, что приводит к развитию атеросклеротического поражения сосудов, преимущественно коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца в молодом и даже детском возрасте [1–5].

При условии, если ребенок наследует один дефектный ген от одного из родителей, то развивается гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии.

Крайне редко, когда у обоих супругов – семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, в такой семье может родиться ребенок с двумя дефектными аллелями с развитием тяжелой, злокачественной формы – гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз у таких больных развивается в первой–второй декадах жизни, без лечения дети редко переживают 20-летний рубеж [6–8].

Вероятность передачи мутации родственникам первой линии (родители, дети, братья, сестры) составляет до 50%, что обуславливает высокую распространенность мутации в общей популяции 1:200 – 1:500. Во всем мире таких больных от 20 млн до 34 млн. В отдельных популяциях распространенность значительно выше, чем в общей популяции: в канадской провинции Квебек (1:270), в Нидерландах (1:200), среди литовских евреев Ашкенази (1:67), в Южной Африке (1:72–100), у ливанцев (1:85), что связано с обособленностью этих наций и высоким процентом родственных браков. Наибольших результатов в диагностике и лечении больных с се-

© Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., 2017

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии 420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Галимова Лилия Фаридовна – к.м.н., врач функциональной диагностики Детской республиканской клинической больницы 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

мейной гиперхолестеринемией добились лишь в нескольких странах: в Нидерландах выявлен примерно 71% больных с этой патологией, в Норвегии — 43%, Исландии — 19%, Швейцарии — 13%, Великобритании — 12% [2, 3, 5].

В России диагноз «семейная гиперхолестеринемия» ставится крайне редко, отсутствует система выявления и учета больных в детском возрасте, а также низок уровень генетического консультирования, в связи с чем истинная распространенность заболевания остается неизвестной [5]. Недостаточная эффективность диагностики и лечения семейной гиперхолестеринемии в Российской Федерации свидетельствует о необходимости существенного улучшения информированности и понимания этого заболевания как в обществе, так и среди медицинских работников.

В настоящее время существуют два алгоритма выявления больных с семейной гиперхолестеринемией: анализ фенотипа, т.е. клинических признаков (ксантома сухожилий, липоидная дуга роговицы, ксантелазмы), зависящих от выраженности и длительности гиперхолестеринемии, и исследование генотипа, так как наличие определенных генетических мутаций ведет к повышению уровня холестерина в крови и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время для диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей используются следующие критерии: британские (Simon Broom Registry), голландские (DLCN — Dutch Lipid Clinic Network), американские (MEDPED — Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) [2, 3, 9–11]. Британские и голландские критерии основаны на фенотипических, семейных анамнестических данных и генетических признаках. В зависимости от комбинации этих факторов, согласно голландским критериям, диагноз семейной гиперхолестеринемии может быть определенным, вероятным и возможным, согласно британским — определенным и вероятным. Критерии MEDPED наиболее просты для использования, в его основе для постановки диагноза имеет значение только уровень холестерина, стандартизированного по степени родства и возрасту пациента.

Семейная гиперхолестеринемия, как правило, связана с мутациями в следующих генах: гене рецептора ЛПНП (до 95% случаев), апополипротеина В-100 (4–5%) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (1%). Выявление мутации среди членов семьи позволяет установить диагноз. Тем не менее отсутствие выявленных мутаций не исключает диагноза, особенно если фенотип больного с большой долей вероятности указывает на наличие семейной гиперхолестеринемии [12, 13]. Лицам с высокой вероятностью этого заболевания, но с невыявленными мутациями следует провести молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб (MPLA) [14].

В то же время у 30% пациентов с клинически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией мутации могут не обнаруживаться. У таких больных, по-видимому, имеют место многочисленные генетические варианты, которые оказывают влияние на метаболизм холестерина и способны формировать фенотипическую семейную гиперхолестеринемии, причем генетический скрининг членов их семьи окажется бесполезным. Соответственно, в небольшом количестве семей диагностика будет проводиться фенотипически с определением уровня холестерина ЛПНП [13].

С целью выявления и обследования детей и подростков также широко используются рекомендации по лечению семейной гиперхолестеринемии международного общества International FH Foundation [2]. Согласно рекомендациям, для фенотипической диагностики следует применять пороговые значения уровня холестерина ЛПНП в плазме с учетом пола, возраста и страны проживания, а из-за биологической вариабельности следует учитывать среднее значение двух измерений уровня холестерина ЛПНП натощак. При этом уровень холестерина ЛПНП в плазме 5,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии при отсутствии в анамнезе родителей гиперхолестеринемии или раннего развития ишемической болезни сердца; уровень холестерина ЛПНП в плазме 4,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность диагноза при наличии в анамнезе родителей гиперхолестеринемии или раннего развития ишемической болезни сердца. Следует принимать во внимание возможность снижения уровня холестерина ЛПНП при острых заболеваниях и при необходимости повторить исследование. Гомозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии можно предположить, если уровень холестерина ЛПНП без лечения превышает 13 ммоль/л, в особенности при появлении у больного ксантом до 10-летнего возраста. Авторы обращают особое внимание, что при постановке диагноза семейной гиперхолестеринемии необходимо исключить вторичную гиперхолестеринемию, в том числе нефротический синдром и гипотиреоз.

В России на сегодняшний день в педиатрии отсутствуют стандартизованные по возрасту и полу показатели ЛПНП, на которые можно было бы опираться для диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. В то же время анализ общего холестерина и его фракций (обязательное исследование при подозрении на семейную гиперхолестеринемию) не входит в стандарт обследования детей.

Поскольку семейная гиперхолестеринемия является генетическим заболеванием, то выявление пациента с установленным диагнозом (индексный пациент) запускает серию последующих диагностических тестов и исследований. Существуют три типа скрининга для поиска индексных пациентов: таргетный (каскадный, прицельный), оппортунистический

и универсальный. Таргетный скрининг включает обследование у индексного пациента родственников 1-й, 2-й и 3-й линии родства. Это имеет большое значение, так как родственники индексного пациента, в том числе дети, могут не подозревать о наличии у них гиперхолестеринемии, а ее выявление позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [15–17]. Возможные индексные случаи семейной гиперхолестеринемии также следует выявлять и среди пациентов в возрасте до 60 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в кардиологических и неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии [18]. Наибольшее количество случаев можно будет выявить при скрининге более молодых людей с ишемической болезнью сердца [19]. Коронарное событие у одного из членов семьи увеличивает понимание риска и стимулирует желание родственников пройти обследование на предмет наличия семейной гиперхолестеринемии. Оппортунистический скрининг основан на проведении липидограммы у взрослых и детей, обращающихся в учреждения здравоохранения первичного звена. Универсальный скрининг осуществляется у всех лиц моложе 20 лет.

В разных странах используют разные методы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп. В ряде европейских стран и в Австралии поддерживается каскадный скрининг, основанный на генетических исследованиях, тогда как в США рекомендуется проводить селективный скрининг, начиная с 2 лет, универсальный скрининг — с 9 — 11 лет [20, 21]. В Европе рекомендуют универсальный скрининг до 20 лет, в идеале — до наступления пубертатного возраста. Этот вид скрининга проводится в Словении и тестировался в некоторых университетах Японии, но его результативность и экономическая эффективность пока неясны [22].

Как и взрослым пациентам, так и детям наряду с фенотипической и генетической диагностикой необходимо провести полную оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая определение уровня артериального давления, индекса массы тела, уровня гликемии и липопротеина А [2, 23, 24]. Наличие какого-либо из перечисленных дополнительных факторов риска или других состояний высокого риска в детском возрасте, например сахарного диабета, синдрома Кавасаки или хронических заболеваний почек, может служить показанием к назначению более интенсивной липидоснижающей терапии.

В течение всей жизни пациенты с семейной гиперхолестеринемией подвержены среднетяжелым и тяжелым атерогенным эффектам холестерина ЛПНП. Это является основанием для интенсивного пожизненного лечения с детского возраста [25–29]. Очевидно, что лечение больных должно опираться на уровень липидов в плазме и общую оценку риска

сердечно-сосудистых заболеваний, а не на результаты генетического анализа. Целевыми значениями уровня холестерина ЛПНП в плазме для детей следует считать менее 4,0 ммоль/л для детей 8–10 лет и менее 3,5 ммоль/л для детей старше 10 лет; показатели для мальчиков и девочек не различаются [2].

Лечение начинается с организации здорового, с точки зрения предупреждения сердечно-сосудистых рисков, питания в соответствии с рекомендациями детского диетолога. В составе диеты менее 30% калорий должно приходиться на общие жиры, менее 7% — на насыщенные жирные кислоты, и в идеале поступление холестерина с едой должно быть менее 200 мг/сут. Рацион должен включать богатые питательными веществами продукты, обеспечивающие компенсацию энергзатрат и поддержание оптимальной массы тела. Рекомендуется употребление фруктов и овощей, круп из цельного зерна, молочных продуктов с низким содержанием жира, бобовых, рыбы и нежирного мяса. Полезным будет придерживаться средиземноморского рациона питания, который особенно распространен в определенных культурах [30]. Рекомендуется физическая активность и строго противопоказаны активное или пассивное курение. Семейная гиперхолестеринемия требует не только семейной диагностики, но и семейного лечения. Всем членам семьи необходимо изменить образ жизни, чтобы корректировать основные факторы сердечно-сосудистого риска.

Для большинства пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией показана медикаментозная терапия, которую следует начинать при превышении целевых показателей уровня ЛПНП в плазме (по результатам двух измерений), несмотря на соблюдение диеты. Раннее начало холестеринснижающей терапии может существенно изменить естественное течение заболевания, и систематические обзоры подтверждают безопасность применения одобренных статинов у детей [28, 29]. Терапию одобренными к применению статинами следует начинать в возрасте 8–10 лет и не откладывать до 18 лет. Лечение с применением статинов можно начинать и раньше у детей с особо неблагоприятным семейным анамнезом по ишемической болезни сердца и другим основным факторам сердечно-сосудистого риска и в особенности у мальчиков [2, 26, 31].

При невозможности достичь целевого уровня холестерина ЛПНП на фоне приема статинов показано назначение эзетимиба (ингибитор абсорбции холестерина) или секвестрантов желчных кислот, а также их сочетания. При подборе медикаментозной терапии необходимо найти баланс между достижением целевого уровня холестерина ЛПНП и возможными побочными эффектами. Детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией необходимо направлять в специализированный центр, где сразу после постановки диагноза следует начинать терапию высокоэф-

фективными статинами в сочетании с другими препаратами, а также рассмотреть возможность афереза [2].

Дети с неосложненной или хорошо контролируемой семейной гиперхолестеринемией могут наблюдаться у педиатра. Пациенты со значительным повышением уровня холестерина ЛПНП, множественными факторами сердечно-сосудистого риска, осложнениями медикаментозной терапии или гомозиготной семейной гиперхолестеринемией должны наблюдаться у специалиста-липидолога. Для улучшения лечения больных детей необходимо создание клинических реестров [31].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Marks D., Thorogood M., Neil H., Humphries S. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14.
2. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Inter J Cardiol* 2014; 171: 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
3. Goldberg A., Hopkins P., Toth P., Ballantyne C., Robinson J., Daniels S. 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: 133–140. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.04.003
4. Scott M. Expert Dyslipidemia Panel. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 561–565. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2013.10.001>
5. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 2: 5–16. [Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. The conclusion of council of experts of National society on studying of an atherosclerosis (NOA). A family hypercholesterolaemia in the Russian Federation: unresolved problems of diagnostics and treatment. *Atherosclerosis i dislipidemii* 2015; 2: 5–16. (in Russ)]
6. Dodge A., Eickhoff J., Peterson AL. Improving universal pediatric lipid screening. *J Pediatr* 2017; DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030
7. Сусеков А. В. Семейная гиперхолестеринемия: сам поставь диагноз и назначь правильное лечение http://липидология.рф/familial_hypercholesterolemia/. Ссылка активна на 2.07.2017. [Susekov A.V. familial hypercholesterolemia: self diagnose and make correct treatment http://липидология.рф/familial_hypercholesterolemia/. The link is active on 2.07.2017. (in Russ)]
8. Сусеков А.В., Яфарова А.А., Щербакова М.Ю., Мешков А.Н. Регрессия ксантоматоза у 12-летнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2016; 3: 103–108. [Susekov A.V., Jafarov A.A., Scherbakova M.Yu., Meshkov A.N. Regression of a xanthomatosis at the 12-year-old patient with a homozygous form of a family hypercholesterolaemia: clinical case. *Consilium Medicum. Peditriya* 2016; 3: 103–108. (in Russ)]
9. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Мешков А. Н. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). *Вестник современной клинической медицины* 2017; 10 (2): 72–79. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72–79 [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukharchuk V. V., Kononov G. A., Meshkov A. N. et al. Diagnostics and treatment of a family hypercholesterolaemia. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* 2017; 10 (2): 72–79. (in Russ) DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72–79]
10. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Мешков А. Н. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии* 2016; 25 (4): 21–29. [Ezhov M. V., Sergienko I. V., Rozhkova T. A., Kukharchuk V. V., Kononov G. A., Meshkov A. N. et al. The Russian references on diagnostics and treatment of a family hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis and dislipidemiya* 2016; 25 (4): 21–29. (in Russ)]
11. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34 (45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd273
12. Talmud P.J., Shah S., Whittall R., Futema M., Howard P., Cooper J.A. et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 13–19. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8.13
13. Brahm A.J., Hegele R.A. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 131–140. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000270.
14. Taylor A., Martin B., Wang D., Patel K., Humphries S. E., Norbury G. et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis to screen for deletions and duplications of the LDLR gene in patients with familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet* 2009; 76: 69–75. DOI: 10.1194/jlr.D400030-JLR200.
15. Martin A., Bell D., Brett T., Watts G. Beyond cascade screening: detection of familial hypercholesterolaemia at childhood immunization and other strategies. *Curr Opin Lipidol* 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426524>. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000423
16. Kerr M., Pears R., Miedzybrodzka Z., Haralambos K., Cather M., Watson M. et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J* 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387827>. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx111
17. Lipid Screening in Childhood for Detection of Multifactorial Dyslipidemia. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Aug. Report No.: 14-05204-EF-1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089063/#_ncbi_dlg_cpyrght_PMH0089063

18. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P. et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 221–263. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001.19
19. Sliwinski S., Gooding H., de Ferranti S. Transitioning from pediatric to adult health care with familial hypercholesterolemia: Listening to young adult and parent voices. *J Clin Lipidol* 2017; 11 (1): 147–159. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.11.001
20. Martin A.C., Coakley J., Forbes D.A., Sullivan D.R., Watts G.F. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 263–272. DOI: 10.1111/jpc.1203621
21. 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: 1628–1637. DOI: 10.1056/NEJMoa1602777
22. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L. et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97: 272–276. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300081272
23. Langsted A., Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg A., Nordestgaard B. G. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 577–587. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0
24. Леонтьева И.Н. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62: (4): 71–82. DOI: 10.21508. [Leont'eva I.N. Modern approaches to the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2017; 62 (4): 71–82. DOI: 10.21508. (in Russ)]
25. Hennig M., Brandt A., Bautembach-Minkowska J., Swieton R., Mickiewicz A., Chmara M. et al. When do paediatric patients with familial hypercholesterolemia need statin therapy? *J Dev Period Med* 2017; 21 (1): 43–50.
26. Vuorio A., Doherty K.F., Humphries S.E., Kuoppala J., Kovanen P. T. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013; 226: 315–320. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.032>
27. Stephenson S.H., Larrinaga-Shum S., Hopkins P.N. Benefits of the MEDPED treatment support program for patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2009; 3: 94–100. DOI: 10.1016/j.jacl.2009.02.004
28. Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A., Wijburg F. A., Trip M. D., Kastelein J. P. et al. A systematic review and metaanalysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1803–1810. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.145151
29. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S. E., Strandberg T., Tonstad S. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7 (7): CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub2
30. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., Covas M., Corella D., Aros F. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1200303
31. Hammond E., Watts G.F., Rubinstein Y., Walled F., Livingston M., Knowles J. et al. Role of international registries in enhancing the care of familial hypercholesterolaemia. *Int J Evid Based Health* 2013; 11: 134–139. DOI: 10.1111/1744-1609.12023

Поступила 15.08.17

Received on 2017.05.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.