

УДК 616.153.922-008.61-055.5/.7-07-08

**СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
(ЧАСТЬ I)**

*Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова,
З.Т. Раджапова, Н.Ж. Жанышбекова, Султан уулу Э.*

Проведен анализ семейной гиперхолестеринемии как генетического заболевания, приводящего к серьезному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, и возрастанию риска раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изложены современные принципы диагностики семейной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; рецепторы липопротеидов низкой плотности; каскадный скрининг; диагностика; лечение.

**FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA:
MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
(PART I)**

*T.M. Murataliev, V.K. Zventsova, Yu.N. Neklyudova,
Z.T. Radzhapova, N.Zh. Zhanyshbekova, Sultan uulu E.*

Familial hypercholesterolemia is a genetic disease that leads to an increased level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood, and high risk of early development of cardiovascular diseases. This article reflects the modern principles of diagnosis of familial hypercholesterolemia.

Keywords: familial hypercholesterolemia; low-density lipoprotein receptors; cascade screening; diagnostics; treatment.

Актуальность. Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – самое распространенное доминантно наследуемое заболевание человека, обусловленное мутацией гена, ответственного за синтез мембранного рецептора к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) [1]. СГХ опосредует ускоренное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому уровень сердечно-сосудистой смертности в популяции таких больных чрезвычайно высок [2]. У больных с СГХ наблюдается 20-кратное увеличение риска преждевременного развития сердечно-сосудистых событий. Генетическая природа СГХ обусловлена дефектами 4 генов – рецептора ЛПНП, пропротеин-конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9), аполипопротеина В-100 (Аро В) и белка адаптера 1 рецептора ЛПНП (LDLRAP1). В данный момент насчитывается более 1600 мутаций в генах ЛПНП рецептора [3].

В настоящее время проблемам диагностики и лечения СГХ уделяется большое внимание, о чем свидетельствует инициация Международным обществом атеросклероза (IAS) программы ScreenPro FH (<http://screenprofh.com/>), направленной на выявление истинной распространенности СГХ. За последние несколько лет вышли международные рекомендации по диагностике и лечению гомо- и гетерозиготных форм СГХ [4, 5], а в 2014 г. опубликовано обобщенное руководство Международного фонда СГХ по лечению СГХ [6].

Согласно результатам последних европейских исследований, частота встречаемости гетерозиготной СГХ составляет 1 случай на 200 человек (вместо предполагаемого ранее 1 случая на 500 человек) [7]. По разным данным, в мире насчитывается от 20 до 34 млн больных СГХ. С учетом этой статистики в Кыргызстане количество лиц с гетерозиготной формой СГХ может достигать порядка 30 тыс. (или около 12 тыс. из расчета 1 случай на 500 человек).

Истинная распространенность СГХ в нашей стране неизвестна, а получение более точных сведений затруднено в связи с недостаточным образованием врачей по проблеме СГХ и низким уровнем настороженности в отношении пациентов с ранним развитием КБС и высокими значениями общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП. При гетерозиготной форме СГХ уровень ХС ЛПНП составляет 4,9 ммоль/л и выше, а КБС развивается на 3–4-й декаде жизни.

Гораздо реже встречается гомозиготная форма СГХ (1 случай на 1 млн человек), которая отличается от гетерозиготной формы более глубоким дефектом рецепторов к ЛПНП или полным их отсутствием. Гомозиготная форма ассоциируется с ранней смертью – в возрасте до 10 лет без лечения, а значения ЛПНП у таких пациентов составляет 8,5 ммоль/л и выше [1, 8].

Несмотря на широкую распространенность этого заболевания и эффективные методы лечения, СГХ часто остается нераспознанной и нелеченной, что свидетельствует о необходимости существенного улучшения информированности и понимания этого заболевания как в обществе, так и среди медицинских работников.

Диагностика. Клинический диагноз СГХ ставится на основании личного и семейного анамнеза, физикального обследования, липидного и генетического анализа. При этом следует исключить вторичную ГХ, приводящую к повышению ХС ЛПНП (гипотиреоз, заболевания, сопровождающиеся нарушением функции печени и почек и т. д.). Для ранней диагностики СГХ необходимо проведение скрининга для выявления индексных пациентов (выявление первых диагностированных пациентов в семьях). Индексный пациент или пробанд является отправной точкой каскадного скрининга, позволяющего эффективно выявлять новые случаи заболевания [9, 10].

Для выявления больных с СГХ существуют следующие виды скрининга: таргетный (прицельный), оппортунистический, универсальный и каскадный.

При таргетном (прицельном) скрининге поиск больных с СГХ (выявление индексных пациентов) необходимо проводить у взрослых с преждевременным развитием ССЗ (до 50 лет – у мужчин и до 60 лет – у женщин). Такой скрининг следует проводить в кардиологических и неврологических отделениях, в отделениях кардио-торакальной и сосудистой хирургии [10, 11].

При оппортунистическом скрининге следует проводить исследование концентрации ХС ЛПНП (с учетом пола и возраста) у взрослых, обращающихся в лечебно-профилактические учреждения первичного звена.

Универсальный скрининг проводится у лиц моложе 20 лет и у детей до начала полового созревания [12]. С популяционной точки зрения универсальный и каскадный скрининги на СГХ должны быть совмещены [13].

После выявления индексного пациента с СГХ нужно проводить каскадный скрининг [14]. Каскадный скрининг следует начинать с ближайших родственников (родителей, братьев, сестер и детей), а затем обследовать родственников второй и третьей степеней родства [15]. Дети с ксантомами и другими признаками гомозиготной СГХ или находящиеся в группе риска гомозиготной СГХ должны проходить скрининг как можно раньше и в любом случае к двухлетнему возрасту. Дети с подозрением на гетерозиготную СГХ должны пройти скрининг в возрасте от 5 до 10 лет; возраст проведения скрининга у девочек и мальчиков должен быть одинаковым [16, 17].

Выявление СГХ у родственников позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие неблагоприятных ССЗ и осложнений. В тех случаях, когда проведение ДНК-диагностики невозможно для обследования родственников индексного пациента, предлагается ориентироваться на стандартизованные по полу и возрасту пороговые значения ХС ЛПНП [14].

Для диагностики СГХ фенотипически, без ДНК анализа, следует проводить физикальное обследование и выполнение лабораторных тестов (таблица 1).

Для постановки диагноза СГХ необходимо проведение комплексных диагностических мероприятий с обязательным двукратным измерением спектра липидов в плазме натощак, а последующие тесты для липидов можно проводить не натощак [18]. Уровень ХС ЛПНП, рассчитанный по формуле [Friedewald – ммоль/л: ХС ЛПНП = общий ХС - ХС ЛПВП - (0,45 × уровень ТГ); мг/дл: ХС ЛПНП = общий ХС - ХС ЛПВП - (0,2 × уровень ТГ)], оказывается заниженным при уровне ТГ в плазме > 4,5 ммоль/л, в этом случае следует использовать измерение уровня ХС - ЛПНП в плазме прямым методом [14]. Уровень ХС ЛПНП в плазме 5,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность СГХ при отсутствии в анамнезе у родителей ГХ или раннего развития ИБС; уровень ХС ЛПНП в плазме 4,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность СГХ при наличии в анамнезе у родителей ГХ или раннего развития ИБС.

Физикальные симптомы СГХ малочувствительны, но могут быть достаточно специфичными. Липоидная дуга роговицы (частичная или полная) указывает на СГХ, если пациент моложе 45 лет. Ни ксантелазма, ни туберозная ксантома

Таблица 1 – Лабораторные тесты, физикальные и инструментальные исследования, рекомендованные для диагностики СГХ

Оценка	Комментарии
Липидный спектр: общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, Лп(а) *	Диагноз вероятен при уровне ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л
АСТ, АЛТ, КФК, ТТГ, креатинин, билирубин, глюкоза	Лабораторные тесты для мониторинга безопасности применения статинов
Масса тела и рост	Для подсчета индекса массы тела
Окружность талии	Для подтверждения или исключения метаболического синдрома
Артериальное давление	Исключить или подтвердить АГ
Сухожилия/кожа	Наличие туберозных ксантом. Измерение толщины ахиллова сухожилия (норма < 2см)
Глаза, веки	Исключить или подтвердить наличие липоидной дуги роговицы и наличие ксантелазм
Сердце	Наличие шумов или подтвердить стеноз устья аорты
Сонные артерии (СА)	Наличие шумов. Допплерография сонных артерий. Исключить или подтвердить стенозы СА
Пульс над артериями стопы	Исключить или подтвердить периферический атеросклероз

Примечание. * – Тестирование не менее 2-х раз в разные дни недели для исключения ложноположительных результатов.

не являются специфичными для СГХ, но если они обнаруживаются у молодого пациента, следует учитывать возможность наличия СГХ. Для того чтобы обнаружить ксантомы сухожилий следует пальпировать ахиллово сухожилие и сухожилия мышц-разгибателей пальцев. Важно отметить, что отсутствие какого-либо из перечисленных данных физикального обследования не исключает наличия СГХ у пациента [9].

Для клинической диагностики СГХ используется один из следующих критериев:

1. Голландские критерии (DLCNC – Dutch Lipid Clinic Network Criteria).

2. Британские критерии (Simon Broome Registry).

3. Американские критерии (MEDPED – Make Early Diagnosis to Prevent Early Death).

В основе британских и голландских критериев лежат фенотипические, собственные и семейные анамнестические данные, а также генетические факторы. В зависимости от комбинации этих факторов, согласно британским критериям, диагноз СГХ может быть определенным или вероятным, а по голландским – определенным, вероятным и возможным. Критерии MEDPED наиболее просты в использовании, для постановки диагноза СГХ используется только уровень ХС, стандартизованного по степени родства и возрасту обследуемого.

Голландские критерии (DLCNC – Dutch Lipid Clinic Network Criteria) получили более широкое признание из-за своей простоты и полноты [19]. Одним из преимуществ голландских критериев является то, что они выявляют генный дефект, который приводит к СГХ, что, в свою очередь, обеспечивает пациенту с СГХ лучшую терапевтическую стратегию. Голландские критерии представлены в балльной системе. В общей сложности по балльной шкале выше 8 баллов считается “определенная”, 6–8 баллов – “вероятная” и 3–5 баллов “возможная” СГХ (таблица 2).

Британские критерии (Simon Broome Registry). Для диагностики СГХ оценивают концентрацию ХС, клинические признаки, молекулярную диагностику и семейный анамнез [20] (таблица 3).

Американские критерии (MEDPED) наиболее просты для постановки диагноза СГХ, при этом используется только оценка уровня холестерина, стандартизованного по степени родства и возрасту обследуемого [21], (таблица 4).

Пациентов с СГХ следует обследовать на наличие других факторов риска ИБС [22] и симптомного или субклинического атеросклероза [10]. При оценке необходимо учитывать психологический, интеллектуальный, социальный статус и этническую принадлежность пациента [23]. Крайне важным является проведение адекватного сбора семейного анамнеза на предмет наличия ИБС, особенно у родственников первой степени родства. Риск развития ИБС у пациентов с СГХ может сильно различаться. Это может быть связано с уровнем ХС в плазме до лечения, генетическими причинами нарушения метаболизма липидов или особенностями анатомии артерий, а также наличием других серьезных факторов риска, в частности курения, ожирения, низкого уровня ХС ЛПВП, артериальной гипертензии и сахарного диабета [22].

Следует отметить, что диагноз и наличие мутации гена ЛПНП у лиц гетерозиготной СГХ не всегда совпадают, поэтому для подтверждения диагноза рекомендован каскадный скрининг СГХ.

Таблица 2 – Голландские критерии The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

Критерий	Балл
Семейный анамнез	
А. Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС или другим сосудистым заболеванием <i>или</i> родственник 1-й степени родства с ХС ЛПНП > 95-й перцентили	1
Б. Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы <i>или</i> дети до 18 лет с ХС ЛПНП > 95-й перцентили	2
История заболевания	
А. У пациента ранняя (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС	2
Б. У пациента раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических сосудов	1
Физикальное обследование	
А. Ксантомы сухожилий	6
Б. Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
Лабораторный анализ	
А. ХС ЛПНП > 8,5 ммоль/л	8
Б. ХС ЛПНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
В. ХС ЛПНП 5,0–6,4 ммоль/л	3
Г. ХС ЛПНП 4,0–4,9 ммоль/л (содержание ХС ЛПВП и ТГ в норме)	1
Анализ ДНК	
А. Имеется функциональная мутация гена рецептора к ЛПНП	8

Таблица 3 – Британские критерии Саймон Брум

<p>Определенный диагноз СГ ставится, если: уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет, или уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л, или уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии); плюс одно из нижеперечисленного: или наличие сухожильного ксантоматоза у пациента или родственника 1-й степени родства (родители, дети) или родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); или позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутацию гена ЛПНП-рецептора или мутацию гена апобелка В-100</p>
<p>Возможный диагноз СГ ставится, если: уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет; или общий ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии); плюс одно из нижеперечисленного: или отягощенный семейный анамнез (ИМ) до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства; или уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства; или повышение уровня общего ХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет</p>

Примечание. СГХ – семейная гиперхолестеринемия; ХС – холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЛПНП-рецептор – рецептор к липопротеиду низкой плотности; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 4 – Критерии MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths)*

Возраст, лет	Степень родства с пробандом			Общая популяция	100%-ная вероятность
	первая	вторая	третья		
< 18	5,7 (4,0)	5,9 (4,3)	6,2 (4,4)	7,0 (5,2)	(6,2)
20	6,2 (4,4)	6,4 (4,6)	6,7 (4,8)	7,5 (5,7)	(6,7)
30	7,0 (4,9)	7,2 (5,2)	7,5 (5,4)	8,8 (6,2)	(7,1)
≥ 40	7,5 (5,3)	7,7 (5,5)	8,0 (5,8)	9,3 (6,7)	(7,7)

Примечание. * – Критерии диагностики MEDPED основываются на уровнях общего ХС и ХС ЛПНП (ммоль/л).

Если при генетическом тестировании выявлены мутации, окончательный диагноз СГХ может быть выставлен при обследовании отдельного индивидуума в случае фенотипического подтверждения. При отсутствии мутации по результатам генетического тестирования диагноз СГХ может быть исключен, кроме случаев, в которых клинический фенотип имеет высокий уровень сходства с СГХ. Если при генетическом тестировании выявлены мутации, но фенотип не соответствует СГХ, то диагноз не может быть поставлен, однако у пациентов и членов семьи следует контролировать уровни ХС ЛПНП каждые 2–5 лет.

В 2014 г. опубликованы новые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по атеросклерозу (EAS) по диагностике и лечению гомозиготной СГХ, в соответствии с которыми критериями диагностики гомозиготной СГХ являются следующие:

- генетическое повреждение мутаций двух аллелей локусов генов LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 или
- уровень ХС ЛПНП > 13 ммоль/л без медикаментозной терапии или > 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии в сочетании с:
 - кожными или сухожильными ксантомами у детей в возрасте до 10 лет или
 - нелеченными повышенными уровнями ХС ЛПНП, что сочетается с гетерозиготной СГХ у обоих родителей.

Указанные уровни ХС ЛПНП являются лишь ориентировочными, более низкие значения этого показателя, особенно у детей или пациентов, получавших лечение, не исключают гомозиготную СГХ. В европейском руководстве отмечено, что гомозиготная СГХ характеризуется ускоренным развитием атеросклероза, как правило, с локализацией в корне аорты и других сосудистых бассейнах. Первые сердечно-сосудистые события у пациентов с гомозиготной СГХ встречаются в подростковом возрасте, но возможны и в детском (у LDLR-отрицательных больных или не получающих лечения). Поскольку заболевания аорты и ее надклапанных структур могут прогрессировать даже при снижении уровня ХС ЛПНП, рекомендован регулярный скрининг субклинических поражений аорты, сонных и коронарных артерий.

Из изложенного выше следует, что СГХ, является распространенным, аутосомно-доминантно наследуемым заболеванием человека, которое развивается вследствие мутации гена, ответственного за синтез мембранных рецепторов к ЛПНП, удаляющих ЛПНП из плазмы крови. В связи с мутацией

данного гена с рождения значительно повышается уровень ХС ЛПНП в крови. СГХ способствует ускоренному развитию ССЗ атеросклеротической природы, особенно ИБС, высокому уровню событий в популяции таких больных.

Для ранней диагностики СГХ скринингу должны подвергаться члены семьи пациента с СГХ, взрослые больные с уровнем ХС ≥ 8 ммоль/л или > 95 -го перцентиля по возрасту и полу, дети с уровнем ХС ≥ 6 ммоль/л или > 95 -го перцентиля по возрасту и полу, пациенты с ранним развитием ИБС, сухожильными ксантомами, отягощенным семейным анамнезом. Диагноз гетерозиготной СГХ у взрослых клинически может быть установлен при уровне ХС ЛПНП > 5 ммоль/л. В качестве диагностического критерия рекомендуется пользоваться критериями DUTCH Lipid Clinic Network и регистра Саймона Брума.

Диагностика гомозиготной СГХ ставится на основании следующих критериев: генетическое повреждение мутаций двух аллелей локусов генов LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 или уровень ХС ЛПНП > 13 ммоль/л без медикаментозной терапии или > 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии в сочетании с кожными, или сухожильными ксантомами у детей в возрасте до 10 лет или нелеченными повышенными уровнями ХС ЛПНП, что сочетается с гетерозиготной СГХ у обоих родителей.

Литература

1. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review // *Am J Epidemiol.* 2004. Vol. 160. P. 407–420.
2. Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* 2003. V. 168. P. 1–14.
3. Liyanage K.E., Burnett J.R., Hooper A.J., van Bockxmeer F.M. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011 Jan-Feb. V. 48 (1). P. 1–18.
4. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2014. V. 129 (suppl 2). P. S1–S45.
5. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A. et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular

- disease in the adult // *Can J Cardiol.* 2013. V. 29. P. 151–67.
6. *Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al.* Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation // *International Journal of Cardiology.* 2014. V. 171. P. 309–324.
 7. *Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. 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. V. 34. P. 3478–3490a.
 8. *Neil H.A., Hammond T., Huxley R., Matthews D.R., Humphries S.E.* Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study // *Br Med J.* 2000. V. 321. P. 148.
 9. *Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. 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. V. 5. P. 133–40.
 10. *Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N. et al.* Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia // *Atheroscler Suppl.* 2011. V. 12. P. 221–63.
 11. *Bates T.R., Burnett J.R., van Bockxmeer F.M. et al.* Detection of familial hypercholesterolaemia: a major treatment gap in preventative cardiology // *Heart Lung Circ.* 2008. V. 17. P. 411–3.
 12. *Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K. et al.* Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe // *Arch Dis Child.* 2012. V. 97. P. 272–276.
 13. *Morris J.K., Wald D.S., Wald N.J.* The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia // *Am J Med Genet A.* 2011. V. 158. P. 78–84.
 14. *Qureshi N., Humphries S.E., Seed M., Rowlands P., Minhas R.* NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolaemia // *Br J Gen Pract.* 2009. V. 59. P. 773–8.
 15. National Institute for Health and Clinical Excellence, The National Collaborating Centre for Primary Care // NICE clinical guideline71: identification and management of familial hypercholesterolaemia. 2008.
 16. *van der Graaf A., Avis H. J., Kusters D.M. et al.* Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children // *Circulation.* 2011. V. 123. P. 1167–73.
 17. *Wiegman A., Rodenburg J., de Jongh S. et al.* Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia data in more than 1000 children // *Circulation.* 2003. V. 107. P. 1473–8.
 18. *Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur Heart J.* 2016. V. 37. P. 2999–3058.
 19. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia. Report of a second WHO consultation // Geneva: World Health Organization. 1999.
 20. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group // *BMJ.* 1991. V. Oct. 303(6807). P. 893–896.
 21. *Williams R.R., Hunt S.C., Schumacher M.C. et al.* Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics // *The American journal of cardiology.* 1993. V. 72. P. 171–176.
 22. *Oosterveer D.M., Versmissen J., Schinkel A.F. et al.* Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia // *Clin Lipidol.* 2010. V. 5. P. 189–97.
 23. *Civeira F.* International Panel on Management of Familial Hypercholesterolaemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* 2004. V. 173 (1). P. 55–68.