

# Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0005

© Д. И. Садыкова<sup>1,2</sup>, А. И. Зиатдинов<sup>2</sup>, С. А. Сенек<sup>2</sup>, Н. Э. Гусева<sup>1,2</sup>, Л. Ф. Галимова<sup>2</sup>, Е. С. Слестникова<sup>1-3</sup>, З. Ф. Ким<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань

<sup>2</sup> ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань

<sup>3</sup> ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань

*Для цитирования:* Садыкова Динара Ильгизаровна, Зиатдинов Айрат Ильгизарович Зиатдинов, Сенек Светлана Александровна Сенек, Гусева Наталья Эдуардовна, Галимова Лилия Фаридовна, Слестникова Евгения Сергеевна, Ким Зульфия Фаритовна. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;1(42):52–58. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0005

## Абстракт

**Цель.** Повышение доступности высококвалифицированной детской кардиологической помощи пациентам с нарушениями липидного обмена, улучшение диагностики и эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Материалы и методы.** Центр липидологии для детей был открыт на функциональной основе на базе Детской республиканской клинической больницы Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) в 2018 г. В задачи работы центра входит выявление, лечение и наблюдение за пациентами со сложными нарушениями липидного обмена (в т. ч. наследственными формами), ведение федерального регистра семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и других редких нарушений липидного обмена; обучение врачей и пациентов. Продемонстрирована схема работы каскадного скрининга в рамках взаимодействия взрослого и детского центров липидологии.

**Результаты.** При проведении каскадного скрининга на базе Центра липидологии для детей ДРКБ МЗ РТ в сотрудничестве с Центром липидологии для взрослых на базе Городской клинической больницы № 7 (ГКБ №7) г. Казани было выявлено 203 пациента в возрасте от 0 до 17 лет с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. При дальнейшем обследовании у 84 детей выявилось повышение уровня общего холестерина и/или ЛПНП выше референсных значений. Диагноз семейная гиперхолестеринемия был выставлен 34 пациентам, что составило 16,8% от всех обследованных. Проведение каскадного скрининга обеспечивает активное выявление пациентов с нарушениями липидного обмена, как детей, так и взрослых.

**Заключение.** Центр липидологии для детей позволяет не только проводить лечебную и профилактическую работу, но и обеспечивать слаженное взаимодействие различных структурных подразделений здравоохранения в борьбе с атеросклерозом у детей и взрослых. На основании опыта работы Центра можно утверждать, что внедрение в структуру медицинских учреждений подобных подразделений на территории Российской Федерации позволяет обеспечить эффективную организацию диагностики, лечения и профилактики больных с нарушениями липидного обмена и имеет очевидную клиническую пользу.

**Ключевые слова:** атеросклероз, семейная гиперхолестеринемия, центр липидологии, холестерин, липидный обмен.

## The experience of organizing medical care for children with lipid metabolism disorders on the example of the work of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan

D. I. Sadykova<sup>1,2</sup>, A. I. Ziatdinov<sup>2</sup>, S. A. Senek<sup>2</sup>, N. E. Guseva<sup>1,2</sup>, L. F. Galimova<sup>2</sup>, E. S. Slastnikova<sup>1,2</sup>, Z. F. Kim<sup>3</sup>.

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

<sup>2</sup> DRKB Hospital, Kazan, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia

### Abstract

**Goal.** Increasing the availability of highly qualified pediatric cardiac care for patients with lipid metabolism disorders, improving the diagnosis and effectiveness of treatment of patients with cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** The Lipidology Center for Children was opened on a functional basis on the basis of the Children's Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan (DRKB MH RT) in 2018. The center's tasks include identifying, treating and monitoring patients with complex disorders of lipid metabolism (including hereditary forms), maintaining the federal register of familial hypercholesterolemia (FHC) and other rare disorders of lipid metabolism; training of doctors and patients. The scheme of cascade screening operation in the framework of interaction between adult and pediatric lipidology centers has been demonstrated.

**Results.** When conducting cascade screening at the Center for Lipidology for Children, DRKB MH RT in cooperation with the Center for Lipidology for Adults at the City Clinical Hospital No. 7 (GKB No. 7) in Kazan, 203 patients aged 0 to 17 years with a burdened family history were identified on cardiovascular diseases. Upon further examination, 84 children showed an increase in total cholesterol and / or LDL levels above the reference values. Familial hypercholesterolemia was diagnosed in 34 patients, which accounted for 16.8% of all examined patients. Cascade screening provides active detection of patients with lipid metabolism disorders, both children and adults.

**Conclusion.** The Lipidology Center for Children allows not only to carry out medical and preventive work, but also to ensure the coordinated interaction of various structural units of health care in the fight against atherosclerosis in children and adults. Based on the experience of the Center, it can be argued that the introduction of such units in the structure of medical institutions on the territory of the Russian Federation allows for the effective organization of diagnostics, treatment and prevention of patients with lipid metabolism disorders, has obvious clinical benefits.

**Keywords:** atherosclerosis, familial hypercholesterolemia, lipidology center, cholesterol, lipid metabolism.

### Введение

В большинстве стран мира заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место по смертности населения. По данным Росстата, на конец 2019 года смертность от кардиоваскулярной патологии атеротромботического генеза превышает 1,6 млн человек в год [1]. В структуре смертности трудоспособного населения 35% составляют болезни системы кровообращения, в том числе ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни [1]. Однако следует отметить, что в 12 европейских странах – Бельгии, Дании, Италии, Израиле, Испании, Люксембурге, Нидерландах, Норвегии, Португалии, Словении, Франции и Великобритании сердечно-сосудистая патология уступила онкологическим заболеваниям лидерство

в списке причин смерти среди мужчин [2]. Среди женщин подобная тенденция наблюдается только в Дании и Израиле [2]. Данные статистики убеждают нас в необходимости изучать организационные подходы к лечению и профилактике заболеваний сердца и сосудов в этих странах и сформировать собственную программу для увеличения продолжительности жизни трудоспособного населения.

В основе борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями лежат их профилактика и изучение факторов риска. Известно, что преждевременная смертность обусловлена семью основными факторами риска, среди которых гиперхолестеринемия занимает второе место (23%) [3, 4]. По данным эпидемиологических исследований, частота гиперлипидемии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в различных регионах России

достигает 60% [5, 6]. В свою очередь известно, что уровень липидов в 40–60% случаев зависит от генетических причин [7].

Тяжесть и скорость течения атеросклероза у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) обусловлены не только высоким уровнем липопротеидов различных фракций в крови, но и продолжительностью их нахождения в кровеносном русле. Такие нарушения возникают у больных в результате дефекта генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов. В результате мутации гена, кодирующего ЛПНП-рецептор нарушается захват и выведение из плазмы крови липопротеидов низкой плотности, в результате чего продолжительное время поддерживается их высокий уровень в крови [8]. Данная мутация обнаруживается у 85–90% больных. Для больных СГХС характерны также и другие мутации, такие как мутация в гене, кодирующем аполипопротеин В100, что не дает частице ЛПНП связаться с рецептором, а также миссенс-мутации гена, кодирующего пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), при наличии которой происходит повышенное разрушение рецепторов ЛПНП в печени [9]. Существует большое количество и других мутаций генов, отвечающих за метаболизм липопротеидов в организме человека. Особого внимания заслуживает тот факт, что большинство из генов, обуславливающих нарушения липидного обмена, являются аутосомно доминантными, а это значит, что вероятность наличия заболевания в семье, где болен один из родителей, составляет 50% и в семье, где больны оба родителя – 75%, при том что в 25% случаев ребенок будет страдать гомозиготной формой заболевания, при которой атеросклероз становится фатальным в первые 30 лет жизни человека [10].

С учетом того факта, что семейная гиперхолестеринемия является генетически обусловленным заболеванием, повышение липидов в крови и их накопление в стенке сосуда начинается с рождения и продолжается на протяжении всей жизни человека. Это вызывает серьезные трудности при оказании помощи таким пациентам, так как меры для предотвращения клинически значимого атеросклероза должны сопровождать пациента пожизненно. Заболевание передается по наследству из поколения в поколение, и у врачей есть возможность отследить генетические линии, где риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний особенно высок. С целью выявления пациентов с наследственными нарушениями обмена липидов еще в детском возрасте и наблюдением за ними до передачи во взрослую сеть в Республике Татарстан был организован Центр липидологии для детей.

## Материалы и методы

Центр липидологии для детей ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» был

открыт на функциональной основе на базе Консультативной поликлиники №2 в декабре 2018 г. (приказ «О создании на функциональной основе на базе ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» Республиканского центра липидологии для детей» №768 от 24 декабря 2018 г.). В состав Центра липидологии для детей включены кабинет липидного обмена и кабинет функциональной диагностики. В настоящее время прием в центре ведут детский кардиолог, эндокринолог, нефролог, гастроэнтеролог, врач функциональной диагностики.

Показаниями для направления в кабинет являются увеличение референсных значений липидограммы – общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Кроме того, направляются дети пациентов Центра липидологии для взрослых ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» в возрасте 0–17 лет с отягощенным семейным анамнезом по семейной гиперхолестеринемии.

На базе Центра липидологии для детей ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» организовано проведение полного и углубленного клинического, лабораторного, биохимического, инструментального обследования детей с факторами риска и больных с симптоматическими проявлениями атеросклеротических заболеваний; проводится консультирование пациентов врачами различных специальностей; выполняется подбор адекватной фармакотерапии у больных с нарушениями липидного обмена и проведение первичной и вторичной профилактики с коррекцией клинических, липидемических, метаболических и других нарушений; пациенты с наследственными формами нарушений липидного обмена включены в группу диспансерного наблюдения и лечения.

В настоящее время в Центре липидологии для детей наблюдается 203 ребенка с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, у 84 из них наблюдаются различные наследственные нарушения обмена липидов. Все пациенты проходят полное клинико-инструментальное обследование, включающее: сбор семейного анамнеза, исследование липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицериды, Лп(а)), биохимические анализы – АЛТ, АСТ, КФК, ТТГ, креатинин, билирубин, глюкоза, антропометрия с определением массы тела, роста, окружности талии, расчетом индекса массы тела, осмотр сухожилий, кожи, глаз и век, измерение артериального давления. Также проводятся инструментальные обследования сердца и сосудов, как стандартные – электрокардиография, эхокардиография, так и специальные – ультразвуковое дуплексное сканирование общей сонной артерии с определением толщины комплекса интима-медиа, суточное мониторирование артериального давления с оценкой ригидности сосудов (рис. 1).

**Рисунок 1.** План обследования детей при подозрении на семейную гиперхолестеринемию**Необходимые обследования при подозрении на семейную гиперхолестеринемию**

- Сбор семейного анамнеза
- Липидный спектр (ОХ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицериды, Лп(а))
- АЛТ, АСТ, КФК, ТТГ, креатинин, билирубин, глюкоза
- Масса тела, рост, окружность талии
- Артериальное давление
- Осмотр кожи, сухожилий, глаз и век
- Эхо-КГ
- УЗИ сосудов шеи с определением толщины комплекса интима-медиа ОСА
- СМАД с функцией анализа ригидности сосудов
- Генетический анализ

*Примечания: ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин-липопротеиды высокой плотности, Лп(а) – липопротеин(а), АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ТТГ – тиреотропный гормон, Эхо-КГ – эхокардиография, УЗИ – ультразвуковое исследование, ОСА – общая сонная артерия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления.*

**Результаты и обсуждение**

Всего за время работы Центра детской липидологии было выполнено более 900 консультаций детского кардиолога. Для выявления пациентов детского возраста с семейной гиперхолестеринемией и направления их на консультацию в Центр липидологии для детей были проанализированы 3714 историй болезни пациентов кардиологических отделений ГАУЗ «Городская клиническая больница №7». Среди них выявлено 182 индексных пациента с соответствующими критериями – мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 60 лет, перенесшие острый коронарный синдром, острые нарушения мозгового кровообращения по атеротромботическому типу или имеющие подтвержденный значимый атеросклероз периферических артерий. Диагноз СГХС у взрослых устанавливался на основании Нидерландских диагностических критериев Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) при сумме баллов  $\geq 6$  [11]. Среди всех обследованных мужчины оказались в большинстве и составили 87%, женщины – 13%. Средний возраст диагностированных пациентов у мужчин составил 34,9 года, у женщин – 45,6 года, при этом самый молодой мужчина оказался 28 лет, а женщина – 32 лет. С индексными пациентами проводилась беседа, целью которой являлось определение наличия у них родственников 1-й и 2-й линии родства от 0 до 17 лет включительно и приглашение их на консультацию в Центр липидологии для детей. Средний возраст родителей, обратившихся впервые со своими детьми с жалобами на повышение общего холестерина и/или липопротеидов низкой плотности, составил 44,5 года, из них у женщин – 48,2 года, у мужчин – 40,9 года. Всего было обследовано

203 ребенка выявленных индексных пациентов. На основании результатов анализов липидного обмена было зарегистрировано 84 (41,4%) ребенка с повышением уровня общего холестерина и/или ЛПНП выше референсных значений. В соответствии с Британскими критериями Simon Broome диагноз семейная гиперхолестеринемия был выставлен у 34 пациентов (16,8%). Средний возраст детей составил 8,6 года, у мальчиков – 9,0 лет, у девочек – 8,8 года. Самый маленький ребенок оказался в возрасте 2 лет. Анализ уровня липидов у пациентов показал статистически достоверную разницу в показателях общего холестерина среди мальчиков ( $8,03 \pm 1,53$ ) и девочек ( $7,24 \pm 1,34$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены при сравнении уровня ЛПНП –  $5,8 \pm 1,51$  и  $5,25 \pm 1,39$ ,  $p < 0,01$  соответственно. Следует отметить, что у 4 детей (11,7%) при ультразвуковом дуплексном сканировании общей сонной артерии уже было зарегистрировано утолщение комплекса интима-медиа выше 95 перцентиля [12–14].

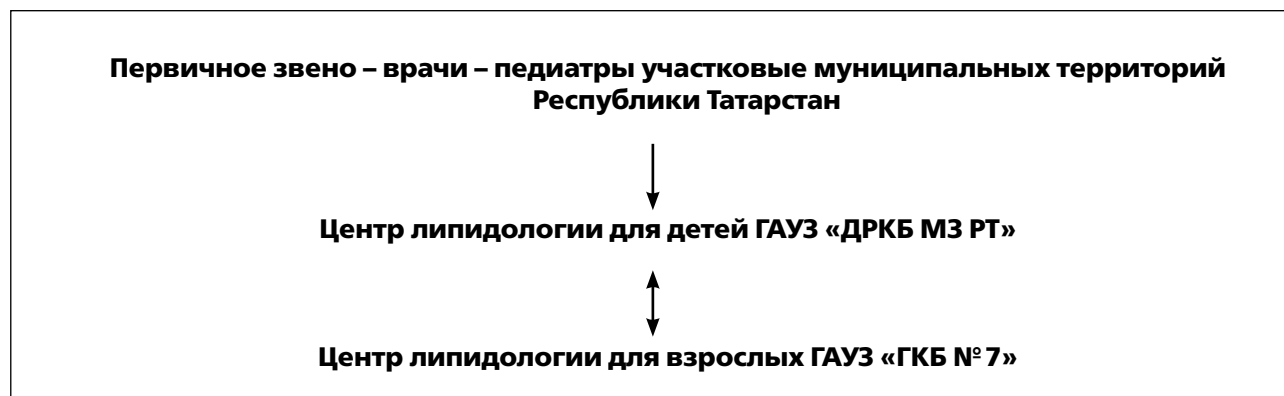
Трудности диагностики заболеваний обмена липидов в педиатрической практике заключаются в том, что клиническая манифестация во многих случаях наступает в зрелом возрасте, а начало активной профилактики и лечения у таких пациентов нельзя откладывать [15, 16]. Все дети индексных пациентов вне зависимости от результатов исследования липидного профиля находятся под наблюдением специалистов Центра. Это связано с тем, что изменения в липидограмме могут манифестировать в любом возрасте, а доказать или опровергнуть наличие заболевания в ряде случаев можно, лишь проведя генетическое тестирование [8, 10, 11]. При установленном диагнозе «возможная» или «определенная» СГХС пациенты получают

рекомендации, в основе которых лежит изменение образа жизни и питания [8, 10, 11]. При необходимости рассматривается назначение лекарственной липидснижающей терапии согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии с 8-летнего возраста [10]. В отсутствие должного эффекта от консервативной терапии или при высоких стартовых значениях липидов крови возможно использование экстракорпоральных методов очищения крови [8, 10, 14–16].

В Центре липидологии для детей есть возможность проведения данного метода лечения, и к настоящему моменту он был предоставлен троим пациентам.

Одной из важных составляющих Центра является организация эффективной маршрутизации детей Республики Татарстан с нарушением липидного обмена, обеспечение преемственности между Центрами липидологии для взрослых и детей (рис. 2). Эффективное выявление детей с семейной СГХС возможно при условии слаженного взаимодействия

**Рисунок 2.** Схема маршрутизации пациентов с дислипидемиями



структурных подразделений здравоохранения. Дети с повышенным уровнем общего холестерина, выявленные в условиях амбулаторного приема, направляются в «Центр детской липидологии». При исследовании семейного анамнеза таких детей их взрослые родственники направляются в «Центр липидологии для взрослых» [15].

Для эффективной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте пациенты Центра находятся под контролем специалистов. С целью оптимизации оказания помощи и систематизации информации данные пациентов вносятся в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) [17], который позволяет улучшить диагностику заболевания, оценить эффективность лечения и выделить группы больных высокого риска.

## Заключение

Опыт работы Центра липидологии для детей ДРКБ МЗ РТ показывает, что внедрение в структуру медицинских учреждений подобных подразделений на территории Российской Федерации, активное взаимодействие взрослых и детских служб между собой позволит обеспечить эффективную организацию диагностики и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена и будет иметь очевидную клиническую пользу.

Таким образом, существует необходимость наиболее раннего выявления нарушений липидного

обмена у детей. Ранняя постановка диагноза и последующие лечебные мероприятия позволяют профилировать развитие атеросклероза и улучшать качество жизни пациентов [8, 12, 16]. В процессе работы Центра липидологии для детей удалось выявить детей с нарушениями обмена липидов, которые нуждаются в активном наблюдении и терапии с целью профилактики клинически значимого атеросклероза. В процессе проведения каскадного скрининга были выявлены дети с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. Все дети, как физически здоровые с отягощенным анамнезом, так и с изменениями в липидограмме, активно наблюдаются и при наличии показаний получают терапию. Для наиболее эффективного выявления детей с наследственными дислипидемиями целесообразно применение каскадного скрининга на базе центров липидологии для детей [12]. Главными задачами таких центров должны быть не только лечебная и профилактическая работа, но и организация взаимодействия структурных подразделений здравоохранения, направленная на оптимизацию работы программы скрининга [12].

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Federal state statistics service. Population deaths by cause of death in 2018. Updated 17.12.2019. Russia. (Федеральная служба государственной статистики. Смертность населения по причинам смерти в 2018 году. Обновлено 17.12.2019 г.).
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245. doi.org/10.1093/eurheartj/ebw334.
3. Ezbov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, Kukharchuk VV, Konovalov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYU, Leon'teva IV, Bazhan SS, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eurasian journal of cardiology*. 2017;2:6-12. (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, Еришова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Бажан СС, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;2:6-12).
4. Mathers CD, Bernard C, Iburg K, Mie Inoue, Fat D, Shibuya K 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>.
5. Bubnova MG. Modern possibilities of lifestyle changes and statin therapy in the prevention of cardiovascular diseases. *Cardiosomatics*. 2017;3:39-48. DOI:10.26442/2221-7185\_8\_3\_39-48. (Бубнова М.Г. Современные возможности изменения образа жизни и терапии статинами в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *CardioСоматика*. 2017;3:39-48. DOI:10.26442/2221-7185\_8\_3\_39-48).
6. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV etc. Analysis of the prevalence of indicators that characterize the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive medicine*. 2016, 1, pp. 15-23. DOI: 10.17116/profmed201619115-23. (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;1:15-23. DOI:10.17116/profmed201619115-23).
7. Weiss LA, Pan L, Abney ME, Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nature Genetics*. 2006;38(2):218–222. DOI:10.1038/ng1726
8. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9-17.
9. Susekov AV. Familial hypercholesterolemia: diagnose yourself and prescribe the right treatment [http://xn--clablcndxbf7p.xn--plai/familial\\_hypercholesterolemia/](http://xn--clablcndxbf7p.xn--plai/familial_hypercholesterolemia/). The link is active on 25.06.2019. (Сусеков АВ. Семейная гиперхолестеринемия: сам поставь диагноз и назначь правильное лечение [http://xn--clablcndxbf7p.xn--plai/familial\\_hypercholesterolemia/](http://xn--clablcndxbf7p.xn--plai/familial_hypercholesterolemia/)). Ссылка активна на 07.04.2020).
10. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Yeregin SYa, Zubareva MYu, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino YuI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukharchuk VV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Revision VI. Atherosclerosis And Dyslipidemia*. 2017;3(28):5–22. (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галаявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Zubareva МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небьеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5–22).
11. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline, 2008 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-ypercholesterolaemiaidentification-and-management-pdf-975623384005>.
12. Sadykova DI, Galimova LF. Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment. *Russian Journal of Perinatology And Pediatrics*. 2017;62(5):119-123. (In Russ.) DOI:0.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123. (Садькова ДИ, Галимова ЛФ. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(5):119-123. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123).
13. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sjbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscl Thromb*. 2014;21(4):368-74.

14. Doyon A, Kracht D, Bayazit A, Deveci K, Duzova, Krmar A, R. T. (2013). Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents: Reference Values and Role of Body Dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550-556. doi:10.1161/hypertensionaha.113.01297.
15. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Lüscher TF, Sinning D, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2245-2255.
16. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis*. 2016;31(3):149-162.
17. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozhkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazguldeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Tishko VV, Boyeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kusbnaryova YuB, Kuznetsova TYu, Korneva VA, Bogdanov DYu, Chichina EE, Solovyov VM, Ershova AI, Meshkov AN, Makogonenko VI, Galyavich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Shutemova EA, Isaeva IG, Khokhlov RA, Oleynikov VE, Avdeeva IV, Malakbov VV, Chubykina UV, Konstantinov VO, Aliyeva AS, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhanibekova AR, Slastnikova ES, Galimova LF, Duplyakova PD, Voyevoda MI. Register Of Patients With Familial Hypercholesterolemia And Patients Of Very High Cardiovascular Risk With Lipid-lowering Therapy Underperformance (RENESSANS). *Russian journal of cardiology*. 2019;25(5):7-13. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13. (Ежов МВ, Близнюк СА, Тмолян НА, Рожкова ТА, Дупляков ДВ, Сальченко ВА, Качковский МА, Шапошник ИИ, Генкель ВВ, Гуревич ВС, Уразгульдеева СА, Трегулов АВ, Музалевская МВ, Бажан СС, Тимощенко ОВ, Урванцева ИА, Кожокарь КГ, Соколов АА, Тишко ВВ, Боева ОИ, Болотова ЕВ, Намитоков АМ, Кушнарёва ЮБ, Кузнецова ТЮ, Корнева ВА, Богданов ДЮ, Чичина ЕЕ, Соловьёв ВМ, Ершова АИ, Мешков АН, Макогоненко ВИ, Галлявич АС, Садыкова ДИ, Помогайбо ВВ, Барбараш ОЛ, Кашталап ВВ, Шутемова ЕА, Исаева ИГ, Хохлов РА, Олейников ВЭ, Авдеева ИВ, Малахов ВВ, Чубыкина УВ, Константинов ВО, Алиева АС, Овсянникова ВВ, Фурменко ГИ, Черных ТМ, Абашина ОЕ, Джанибекова АР, Сластникова ЕС, Галимова ЛФ, Дуплякова ПД, Воевода МИ. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;25(5):7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13).