

## Сравнительный анализ клинико-генетического профиля детей с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от наследственного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий

Алина Андреевна Пастухова, Арина Алексеевна Корнева, Мария Игоревна Кривошеина, Асият Сайгидовна Алиева, Татьяна Михайловна Первунина, Елена Сергеевна Васичкина

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

**Для цитирования:** Пастухова А.А., Корнева А.А., Кривошеина М.И., Алиева А.С., Первунина Т.М., Васичкина Е.С. Сравнительный анализ клинико-генетического профиля детей с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от наследственного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий. *Children's Medicine of the North-West*. 2026;14(2):55–67. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2026.84.60.004>.

Поступила: 12.01.2026

Одобрена: 16.03.2026

Принята к печати: 30.06.2026

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Семейная гиперхолестеринемия в настоящее время остается самым часто встречающимся генетически детерминированным нарушением липидного обмена, ассоциированным с высоким риском преждевременных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Однако даже в структуре одной нозологии клиническая картина может значительно отличаться. Так, описаны дополнительные факторы риска, способные ухудшать индивидуальный прогноз. Своевременная диагностика и персонализированное лечение уже в раннем возрасте могут существенно снизить летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции. **Цель** — оценить клиническую картину семейной гиперхолестеринемии у детей группы особого риска, сравнить исследуемую когорту с контрольной группой, а также изучить факторы ранних сердечно-сосудистых заболеваний. **Материалы и методы.** Проанализирована 91 история болезни детей с вероятным/определенным диагнозом «семейная гиперхолестеринемия» согласно критериям Саймона Брума. Из них выделено и изучено 11 пациентов с наиболее отягощенной наследственностью. **Результаты.** Выборка состоит из 8 мальчиков (72,7%) и 3 девочек (27,3%). Средний уровень холестерина липопротеинов низкой плотности составил  $7,1 \pm 1,4$  ммоль/л, что статистически сопоставимо с группой сравнения ( $p=0,433$ ). Генетическая структура группы — гетерозиготные формы (63,6%), пациенты с установленными вариантами в двух генах, ответственных за развитие заболевания (27,3%), и одна гомозиготная форма (9,1%). Гиперлипидемия (а) выявлена у 54,5% детей (6/11), медиана 0,42 г/л [0,15–1,09], что превышает средний уровень в популяции и достоверно выше относительно группы сравнения ( $p=0,036$ ). У 10 из 11 детей отмечены признаки субклинического атеросклероза, однако статистических отличий между группами установить не удалось. **Заключение.** Семейная гиперхолестеринемия — заболевание высокого риска, однако являющееся гетерогенным с точки зрения многообразия фенотипов и различных рисков внутри группы в силу целого спектра причин, которые должны быть приняты во внимание. К ним следует отнести гиперлипидемию (а), генетический (в том числе полигенный) профиль, эпигенетические факторы и другие.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дислипидемия, семейная гиперхолестеринемия, холестерин, дети, липопротеин (а), сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз

**Источник финансирования.** Личные средства авторов.

✉ Алина Андреевна Пастухова. E-mail: [iv.alina@bk.ru](mailto:iv.alina@bk.ru)

© Коллектив авторов, 2026

## Original article

<https://doi.org/10.56871/CmN-W.2026.84.60.004>

# Comparative analysis of clinical and genetic profiles in children with familial hypercholesterolemia according to the family history of early cardiovascular events

Alina A. Pastukhova, Arina A. Korneva, Maria I. Krivosheina, Asiyat S. Alieva, Tatiana M. Pervunina, Elena S. Vasichkina

National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

**For citation:** Pastukhova A.A., Korneva A.A., Krivosheina M.I., Alieva A.S., Pervunina T.M., Vasichkina E.S. Clinical and genetic profile of patients with severe familial hypercholesterolemia. *Children's Medicine of the North-West*. 2026;14(2):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2026.84.60.004>.

Received: 12.01.2026

Revised: 16.03.2026

Accepted: 30.06.2026

**ABSTRACT. Introduction.** For today familial hypercholesterolemia is the most common genetically determined disorder of lipid metabolism associated with a high risk of premature atherosclerotic cardiovascular diseases. Clinical presentation, age of onset, and symptoms vary considerably, even within families. Additional risk factors can further elevate cardiovascular risk in select cases. Early diagnosis and treatment substantially reduce population-level cardiovascular mortality. **Aim** – to assess the clinical course of familial hypercholesterolemia in high-risk children, compare it with a control group, and identify factors influencing early cardiovascular events. **Materials and methods.** 91 case histories of children with probable/definite familial hypercholesterolemia diagnosis per Simon Broome criteria were analyzed. 11 patients with the most severe family history were selected for detailed study and description. Parental histories were also analyzed. **Results.** The selected group included 8 boys (72.7%) and 3 girls (27.3%). Mean low-density lipoprotein level was  $7.1 \pm 1.4$  mmol/L; no significant differences were found compared to the control group ( $p=0.433$ ). Genetic structure: heterozygous forms (63.6%), patients with identified variants in two genes responsible for the development of the disease (27.3%), and one homozygous form (9.1%). High lipoprotein (a) was detected in 6/11 children (54.5%), significantly higher than population average. Group median lipoprotein (a) was 0.42 g/L [0.15–1.09], significantly higher vs. control ( $p=0.036$ ). Subclinical atherosclerosis signs were found in 10/11 high-risk children, but no intergroup differences. **Conclusion.** Familial hypercholesterolemia is a high-risk disease; however, it is heterogeneous in terms of phenotypic diversity and different risks within the group due to a wide range of factors that must be taken into account. These include hyperlipoproteinemia (a), a genetic profile (including polygenic), epigenetic factors, and others.

**KEYWORDS:** dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, cholesterol, children, lipoprotein (a), cardiovascular diseases, atherosclerosis

**Funding.** Authors' personal fund.

✉ Alina A. Pastukhova. E-mail: [iv.alina@bk.ru](mailto:iv.alina@bk.ru)

© 2026 by the authors

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — один из самых распространенных типов генетически опосредованной дислипидемии, вызывающий преждевременное развитие сердечно-сосудистых заболеваний из-за длительного повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови в течение жизни [1].

Согласно результатам многочисленных исследований, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с определенным или вероятным диагнозом СГХС повышается по меньшей мере в 10 раз. Однако ранняя диагностика и своевременное начало лечения могут значительно снизить темп прогрессирования заболевания [1, 2]. Несмотря на активные профилактические действия здравоохранения многих стран, частота верификации данного диагноза все еще остается крайне низкой, нередко его устанавливают уже после произошедшего сердечно-сосудистого осложнения (ССО). С 1 сентября 2025 г. в Российской Федерации введен скрининг уровня холестерина детям в возрасте 6 и 10 лет из групп риска (приказ от 14.04.1925 г. № 211н), что должно способствовать увеличению частоты выявляемой патологии среди пациентов педиатрического профиля, а также повысить настороженность специалистов первичного звена в отношении атеросклеротического процесса в детском возрасте.

СГХС наследуется по кодоминантному типу, что обуславливает выраженный клинический полиморфизм заболевания. У гетерозиготных носителей, как правило, наблюдаются умеренно выраженные проявления, тогда как гомозиготная форма ассоциирована с манифестацией атеросклеротического процесса уже в детском возрасте, что сопряжено с крайне высоким риском неблагоприятного исхода до достижения совершеннолетия [2, 3].

Заболеваемость гетерозиготной формой СГХС варьирует в пределах 1:200–1:311 человек [1, 2, 4]. По приблизительным оценкам, во всем мире насчитывается около 35 млн людей с гетерозиготной формой СГХС, при этом доля детей и подростков достигает 20–25% [5]. Заболеваемость гомозиготной формой, по данным различных источников, колеблется от 1:160 000 до 1:1 000 000 человек [1–3].

У пациентов с гетерозиготной СГХС при отсутствии лечения ИБС развивается в более раннем возрасте, чем в общей популяции [1]. Тем не менее даже в этой группе наблюдается значительная вариабельность в сроках манифестации: у одних сим-

птомы проявляются уже на 2–3-м десятилетии жизни, тогда как у других — лишь после 50–60 лет [6].

На основании анализа данных собственных клинических наблюдений за пациентами педиатрического профиля с верифицированной СГХС и членами их семей была выделена группа пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания. В данную группу были включены дети, имеющиеотягощенный семейный анамнез по ранним ССО, а именно острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт у родственников первой линии в возрасте моложе 40 лет.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить особенности клинико-лабораторных и инструментальных показателей у детей с СГХС, отнесенных к группе высокого риска неблагоприятного течения, провести сравнительный анализ между исследуемой когортой и группой сравнения, а также идентифицировать дополнительные факторы, влияющие на раннее развитие ССО.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование является одноцентровым ретроспективным, выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Проанализирована 91 история болезни пациентов педиатрического профиля с вероятным или определенным диагнозом СГХС согласно критериям Саймона Брума. В ходе изучения особенностей течения заболевания была сформирована группа из 11 пациентов с наиболее отягощенной наследственностью и проведено их детальное изучение, дальнейшее описание.

*Критерии включения:* пациенты в возрасте до 18 лет с генетически верифицированной СГХС и семейным анамнезом ранних ССО у родственников первой линии в возрасте до 40 лет.

*Критерии исключения:* отказ пациентов от медицинского наблюдения, наличие сопутствующих заболеваний, искажающих истинную клиническую картину СГХС (сахарный диабет, гипотиреоз, почечная недостаточность, заболевания печени, болезни накопления, прием лекарственных препаратов и т.п.).

Перед проведением исследования было получено одобрение на работу от Этического комитета Центра. Включение пациентов и дальнейшее углубленное обследование, в том числе молекулярно-генетическое исследование, осуществляли после подписания законным представителем информированного добровольного согласия.

Всем детям из исследуемой когорты было проведено комплексное обследование, включавшее общий осмотр, антропометрию, лабораторное обследование, электрокардиографию (ЭКГ), в том числе с физической нагрузкой, эхокардиографию (ЭхоКГ), дуплексное сканирование артерий, а также молекулярно-генетическое исследование методом целевого секвенирования нового поколения с применением панели, содержащей от 16 генов, наиболее часто ассоциированных с развитием наследственных нарушений липидного обмена. Патогенность генетических вариантов была классифицирована в соответствии с критериями ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 г. [7].

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Выборка целевая. Формирование базы данных выполнено при помощи программы Microsoft Office Excel 2019, статистическая обработка – при помощи программы STATISTICA 12.5 (StatSoft).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 91 пациента с вероятным/определенным диагнозом СГХС (согласно критериям Саймона Брума) молекулярно-генетическое подтверждение заболевания получено у 50 (54,9%) детей. Период наблюдения составил 43 (26–64) месяца. На момент подготовки настоящей публикации молекулярно-генетический анализ еще 41 ребенка находился на стадии выполнения.

Из 50 пациентов с известным генотипом сформирована группа исследования (группа 1), в которую вошли 11 детей (11/50, 22%), родители которых перенесли инфаркт миокарда или ишемический инсульт в возрасте до 40 лет. Группу составили 8 мальчиков (72,7%) и 3 девочки (27,3%). Средний возраст на момент первого выявления гиперхолестеринемии –  $9,2 \pm 3,3$  года, средний уровень ХС ЛНП –  $7,1 \pm 1,4$  ммоль/л. В табл. 1 представлена подробная характеристика обследуемой когорты.

При клиническом осмотре и сборе жалоб специфических проявлений выявлено не было, в том числе у подростка с гомозиготной формой. У 2 детей (18,1%) отмечались редкие головные боли и головокружения, у 2 (18,1%) наблюдалось снижение толерантности к физическим нагрузкам. Из модифицируемых факторов риска только у одной девочки было ожирение I степени, в дальнейшем со снижением массы тела на 19 кг (–22,5% первоначальной массы тела), артериальная гипертензия не была выявлена ни у одного ребенка. У 1 пациента (9,1%) с гомозиготной формой СГХС по данным ЭКГ

и суточного мониторирования ЭКГ регистрировали манифестирующий тип феномена WPW, в остальных случаях клинически значимых изменений на основании показателей ЭКГ не было. По данным расширенного протокола трансторакальной ЭхоКГ патологии не зафиксировано.

В генетической структуре обследованной группы преобладали гетерозиготные формы (63,6%), у 3 детей (27,3%) также дополнительно были выявлены варианты I/II/III класса патогенности согласно классификации ACMG 2015 г. в иных генах, ответственных за развитие СГХС, а в 1 случае (9,1%) диагностирована гомозиготная форма заболевания. Следует отметить, что во всех случаях была обнаружена мутация в гене *LDLR* (100%), причем у 3 пациентов она сочеталась с вариантами в генах *PCSK9* (9,1%), *APOB* (9,1%) и *APOE* (9,1%).

Гиперлиппротеинемия (а) выявлена у 6 из 11 детей (54,5%), что значимо выше, чем в среднем в популяции. Медиана показателя по группе составила 0,42 г/л [0,15–1,09].

Всем пациентам было проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, включавшее измерение толщины комплекса интима–медиа (тКИМ) общих сонных артерий (ОСА) (табл. 2). Медианное значение показателя составило 0,417 мм [0,4082–0,4382] для ОСА с правой стороны и 0,44 мм [0,41–0,5] для ОСА с левой стороны. Статистически значимого превышения 75-го перцентиля соответственно возрасту в целом по группе выявлено не было, однако абсолютные значения в 7 из 11 случаев были превышены справа и в 10 из 11 случаев – слева ( $p=0,519$  и  $0,055$  соответственно).

Группа сравнения была сформирована из 39 детей с известным генотипом, не отвечавшим критериям включения в основную когорту ввиду отсутствияотягощенного семейного анамнеза по ранним ССО. Половой состав: 11 (28,2%) девочек и 28 (71,8%) мальчиков. Средний возраст на момент первого выявления гиперхолестеринемии –  $8,8 \pm 4,2$  года, средний уровень ХС ЛНП –  $6,77 \pm 1,77$  ммоль/л.

По результатам молекулярно-генетического анализа в группе сравнения у большинства детей обнаружены варианты в гене *LDLR* (34 из 39; 87,2%). Гетерозиготные варианты в гене *APOB* идентифицированы у 2 пациентов (5,1%). Еще у одного ребенка (2,6%) зарегистрирован компаунд-гетерозиготный вариант в гене *APOB*, при этом одна из мутаций классифицирована как патогенная, а вторая – как вероятно доброкачественная. Кроме того, у двух братьев (5,1%) выявлен вариант с неизвестной клинической значимостью в гене *TNFRSF1B*. Следует

**Таблица 1.** Исследуемая когорта детей с семейной гиперхолестеринемией

**Table 1.** The studied cohort of children with familial hypercholesterolemia

| № | Возраст<br>Age, years | Ген, вариант<br>Gene, variant     | Белок<br>Protein                  | Генотип<br>Genotype          | Патогенность<br>Pathogenicity | ЛП (а), г/л<br>LP (a), g/l | ЛНП, ммоль/л<br>LDL, mmol/L | Терапия<br>Therapy                                                                  | Наследственность<br>Heredity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 17                    | LDLR c.1775G>A                    | p.(Gly592Glu)                     | Гомозигота<br>Homozygote     | V                             | 0,15                       | 9,67                        | Аторвастатин<br>60 мг.<br>Эзетимиб 10 мг.<br>Atorvastatin 60 mg.<br>Ezetimibe 10 mg | Мать: LDLR c.1775G>A p.(Gly592Glu);<br>ЛНП 6,1 ммоль/л, ЛП (а) 0,17 г/л, каль-<br>цинированная АСБ в ПКА.<br>Отец: LDLR c.1775G>A p.(Gly592Glu);<br>ЛНП 7,5 ммоль/л, ЛП (а) 0,66 г/л,<br>ОНМК в 39 лет<br>Mother: LDLR c.1775G>A p.(Gly592Glu);<br>LDL 6.1 mmol/L, LP (a) 0.17 g/L, calcified<br>ASP in the RCA.<br>Father: LDLR c.1775G>A p.(Gly592Glu);<br>LDL 7.5 mmol/L, LP (a) 0.66 g/L, stroke<br>at 39 years old |
| 2 | 12                    | LDLR c.1319del                    | p.(Arg440LysfsTer11)              | Гетерозигота<br>Heterozygote | V                             | 0,04                       | 6,53                        | Аторвастатин 10 мг<br>Atorvastatin 10 mg                                            | Отец: LDLR c.1319del<br>p.(Arg440LysfsTer11); ЛНП 12 ммоль/л,<br>ОИМ в 33 года, длительный стаж курения<br>Father: LDLR c.1319del<br>p.(Arg440LysfsTer11); LDL 12 mmol/L,<br>AMI at 33 years old, long-term smoking<br>history                                                                                                                                                                                          |
| 3 | 16                    | LDLR c.T1955C                     | p.(Met652Thr)                     | Гетерозигота<br>Heterozygote | IV                            | 1,13                       | 6,62                        | Розувастатин<br>40 мг.<br>Эзетимиб 10 мг<br>Rosuvastatin 40 mg<br>Ezetimibe 10 mg   | Отец: LDLR c.T1955C p.(Met652Thr);<br>ЛНП 8–9 ммоль/л, ОИМ в 25 лет,<br>повторный ОИМ (Е.Л.) в 36 лет<br>Father: LDLR c.T1955C p.(Met652Thr); LDL<br>8-9 mmol/L, AMI at 25 years old, recurrent<br>AMI (E.L.) at 36 years old                                                                                                                                                                                           |
| 4 | 13                    | LDLR c.1382del<br>PCSK9 c.1491C>T | p.(Gly461Alafs*46)<br>p.(Gly497=) | Гетерозигота<br>Heterozygote | V<br>I/II                     | 0,58                       | 5,99                        | Аторвастатин 30 мг<br>Atorvastatin 30 mg                                            | Мать: LDLR c.1382del<br>p.(Gly461Alafs*46), PCSK9 c.1491C>T<br>p.(Gly497=); ЛНП 6,24 ммоль/л,<br>ЛП (а) 1,21 г/л, ОИМ в 38 лет. Курение<br>Mother: LDLR c.1382del<br>p.(Gly461Alafs*46), PCSK9 c.1491C>T<br>p.(Gly497=); LDL 6.24 mmol/L, LP(a)<br>1.21 g/L, AMI at 38 years. Smoking                                                                                                                                   |
| 5 | 15                    | LDLR c.1382del                    | p.(Gly461Glyfs)                   | Гетерозигота<br>Heterozygote | V                             | 1,09                       | 5,9                         | Аторвастатин 40 мг<br>Atorvastatin 40 mg                                            | Мать: LDLR c.1382del<br>p.(Gly461Alafs*46), PCSK9 c.1491C>T<br>p.(Gly497=); ЛНП 6,24 ммоль/л, ЛП (а)<br>1,21 г/л, ОИМ в 38 лет. Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

| №  | Возраст<br>Age, years | Ген, вариант<br>Gene, variant  | Протеин<br>Protein                                                             | Генотип<br>Genotype          | Патогенность<br>Pathogenicity | ЛП (а), г/л<br>LP (a), g/l | ЛНП, ммоль/л<br>LDL, mmol/L | Терапия<br>Therapy                       | Наследственность<br>Heredity                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | 13                    | LDLR                           | Нет данных, представлены только выписки<br>No data, only extracts are provided | Гетерозигота<br>Heterozygote | V                             | 0,42                       | 6,4                         | Аторвастатин 20 мг<br>Atorvastatin 20 mg | Mother: LDLR c. 1382del p.(Gly461Alafs*46), PCSK9 c. 1491C>T p.(Gly497=); LDL 6.24 mmol/L, LP(a) 1.21 g/L, AMI at 38 years. Smoking<br>Отец: патогенный вариант в гене LDLR, ЛНП 8,32 ммоль/л, ОИМ (Е.Л.) в 29 лет<br>Father: pathogenic variant in the LDLR gene, LDL 8.32 mmol/L, AMI (E.L.) at 29 years old |
| 7  | 17                    | LDLR<br>APOB                   | Нет данных, представлены только выписки<br>No data, only extracts are provided | Гетерозигота<br>Heterozygote | III                           | 0,18                       | 5,22                        | Аторвастатин 20 мг<br>Atorvastatin 20 mg | Отец: варианты в генах LDLR и APOB, ЛНП 6,86 ммоль/л, ОИМ в 32 года.<br>Курение с 18 лет<br>Father: variants in the LDLR and APOB genes, LDL 6.86 mmol/L, AMI at age 32. Smoking since age 18                                                                                                                  |
| 8  | 11                    | LDLR c.2389+5G>C               | -                                                                              | Гетерозигота<br>Heterozygote | III                           | 1,1                        | 9,5                         | Аторвастатин 20 мг<br>Atorvastatin 20 mg | Мать: LDLR c.2389+5G>C, ЛНП 6,4 ммоль/л, курение, ОИМ в 35 лет<br>Mother: LDLR p.2389+5G>C, LDL 6.4 mmol/L, smoking. AMI at 35 years old                                                                                                                                                                       |
| 9  | 8                     | LDLR c.2389+5G>C               | -                                                                              | Гетерозигота<br>Heterozygote | III                           | 0,51                       | 7,65                        | Питавастатин 1 мг<br>Pitavastatin 1 mg   | Мать: LDLR c.2389+5G>C, ЛНП 6,4 ммоль/л, курение, ОИМ в 35 лет<br>Mother: LDLR p.2389+5G>C, LDL 6.4 mmol/L, smoking. AMI at 35 years old                                                                                                                                                                       |
| 10 | 11                    | LDLR c.C666A:                  | p.Cys222Ter                                                                    | Гетерозигота<br>Heterozygote | V                             | 0,08                       | 7,5                         | Аторвастатин 30 мг<br>Atorvastatin 30 mg | Отец: LDLR c.C666A: p.Cys222Ter, ЛНП 8,61 ммоль/л, ОИМ в 38 лет, повторный ОИМ в 43 года. Курение<br>Father: LDLR c.C666A: p.Cys222Ter, LDL 8.61 mmol/L, AMI at age 38, recurrent AMI at age 43. Smoking                                                                                                       |
| 11 | 13                    | LDLR c.1202T>A<br>APOE c.A940C | p.Leu401His<br>p.Ser314Arg                                                     | Гетерозигота<br>Heterozygote | V<br>II                       | 0,26                       | 6,69                        | Аторвастатин 20 мг<br>Atorvastatin 20 mg | Мать: LDLR c.1202T>A p.Leu401His, APOE c.A940C p.Ser314Arg, ЛНП 8,4 ммоль/л, ОИМ в 37 лет<br>Mother: LDLR c.1202T>A p.Leu401His, APOE c.A940C p.Ser314Arg, LDL 8.4 mmol/L, AMI at 37 years old                                                                                                                 |

**Примечание:** АСБ — атеросклеротическая бляшка; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПКА — правая коронарная артерия; Е.Л. — летальный исход.

**Note:** ASP — atherosclerotic plaque; LDL — low-density lipoprotein; AMI — acute myocardial infarction; ACE — acute cerebrovascular accident; RCA — right coronary artery; E.L. — fatal outcome.

Таблица составлена авторами

The table is prepared by the authors

**Таблица 2.** Толщина комплекса интима–медиа (тКИМ) общих сонных артерий (ОСА) у детей обследуемой когорты по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

**Table 2.** Carotid Intima-Media Thickness (cIMT) in children of the examined cohort according to duplex scan data

| Номер пациента<br>Patient number | тКИМ ОСА справа, мм<br>cIMT CCA right, mm | тКИМ ОСА слева, мм<br>cIMT CCA left, mm | P75 по возрасту, мм<br>P75 by age, mm |
|----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| П.1                              | 0,34                                      | 0,48                                    | 0,4382                                |
| П.2                              | 0,47                                      | 0,51                                    | 0,4102                                |
| П.3                              | 0,37                                      | 0,44                                    | 0,415                                 |
| П.4                              | 0,5                                       | 0,5                                     | 0,41                                  |
| П.5                              | 0,7                                       | 0,7                                     | 0,4299                                |
| П.6                              | 0,5                                       | 0,5                                     | 0,4174                                |
| П.7                              | 0,35                                      | 0,36                                    | 0,4382                                |
| П.8                              | 0,39                                      | 0,41                                    | 0,4082                                |
| П.9                              | 0,42                                      | 0,42                                    | 0,399                                 |
| П.10                             | 0,42                                      | 0,41                                    | 0,4082                                |
| П.11                             | 0,5                                       | 0,43                                    | 0,4174                                |

Таблица составлена авторами  
The table is prepared by the authors

отметить, что ассоциация данного гена с СГХС описана лишь в единичных публикациях.

Гиперлипотеинемия (а) в группе сравнения выявлена у 9 из 39 человек (23,1%), что в целом совпадает со средней распространенностью в популяции. Медиана липопротеина (ЛП) (а) составила 0,15 г/л [0,06–0,42].

В этой группе также была выполнена оценка тКИМ ОСА. Медиана показателя составила 0,44 мм [0,36–0,5] с правой стороны и 0,42 мм [0,39–0,5] с левой стороны. Статистически значимых отличий от группы исследования получено не было.

В группе сравнения у двух братьев (5,1%) отмечались жалобы на боли в грудной клетке, не имевшие достоверных признаков ишемического генеза. У трех детей (7,7%) наблюдалось незначительное повышение индекса массы тела, в остальных случаях антропометрические данные соответствовали возрастной норме. У одного ребенка диагностирована дилатационная кардиомиопатия, предположительно поствоспалительного генеза, что послужило поводом для первичного обследования у кардиолога.

В соответствии с актуальными международными рекомендациями [1, 8, 9] всем детям была назначена гиполипидемическая терапия. В группе 1 все пациенты были привержены лечению. Препаратами первой линии стали ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы – в 10 случаях аторвастатин в стартовой дозе 10 мг/сут. Средние терапевтические дозы аторвастатина для достижения целевого уровня

ХС ЛНП составили 20–40 мг/сут. Возраст старта – 11,2±2,2 года (8–15 лет). В двух случаях при неэффективности высокоинтенсивной дозы аторвастатина к терапии добавлен эзетимиб в дозе 10 мг/сут, причем одна пациентка (пациентка 3) в дальнейшем была переведена на максимальную комбинацию розувастатина в дозе 40 мг/сут + эзетимиб в дозе 10 мг/сут по причине недостаточного ответа на титруемую терапию и сохранения уровня ХС ЛНП более 4,1 ммоль/л. В одном случае пациентке 8 лет назначен питавастатин в дозе 1 мг/сут (разрешен в РФ для приема с возраста 6 лет). Учитывая наличие у данных детей сопутствующих факторов риска, особое внимание было уделено достижению целевых значений ХС ЛНП, по переносимости – дополнительное снижение уровня ХС ЛНП до 3 ммоль/л и менее, что согласуется с актуальными клиническими рекомендациями Американской ассоциации сердца 2026 г. [9]. Таким образом, на момент публикации 10 из 11 детей достигли целевых значений ХС ЛНП (90,9%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, гетерозиготная СГХС в детском возрасте характеризуется субклиническим течением; пациенты, как правило, не предъявляют жалоб, за исключением редких случаев возникновения болей в ахилловом сухожилии [5, 10]. Полученные нами данные полностью согласуются с литературными наблюдениями:

ни в одном случае не было выявлено специфических жалоб или патогномичных клинических признаков (кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы), включая пациентов из группы с ранними инфарктами миокарда у родителей, а также у пациента с атипичным течением гомозиготной формы, обусловленной вариантом в гене *LDLR*. У всех пациентов гиперхолестеринемия была впервые обнаружена либо в ходе каскадного скрининга, либо случайно при лабораторном обследовании по другому поводу, что подчеркивает ключевую роль биохимического скрининга в выявлении заболевания.

При сравнительном анализе уровней ХС ЛНП в группе 1, расцениваемой как когорта повышенного риска ранних ССО, и в группе сравнения статистически значимых различий отмечено не было, показатели ХС ЛНП в обеих группах оказались сопоставимы ( $p=0,433$ ).

В ходе нашего исследования в группе 1 у пациентов с клиническим фенотипом гетерозиготной СГХС также были выявлены одна гомозиготная форма и генотипы с наличием сопутствующих мутаций в иных генах, ответственных за развитие СГХС, в 27,3% (3/11) случаев. Данные варианты достоверно нельзя интерпретировать как дигенные формы, поскольку, согласно литературным данным, верифицированные варианты следует расценивать как не влияющие на проявления заболевания, однако в группе сравнения подобных ассоциаций обнаружено не было. Учитывая тот факт, что у нескольких пациентов мутация III класса в гене *LDLR* в дальнейшем была реклассифицирована в IV/V тип, окончательный вывод о характере и влиянии данных ассоциаций на течение заболевания на текущий момент сделать затруднительно. Планируется дальнейшее наблюдение.

Современные представления о генетической основе СГХС не ограничиваются классическими формами: гетерозиготной (наличие одного патогенного варианта в причинном гене) и гомозиготной (биаллельные варианты в одном гене). Отдельного внимания заслуживают компаунд-гетерозиготность, под которой понимают носительство различных мутаций, поражающих оба аллеля одного гена, а также двойная гетерозиготность, характеризующаяся наличием патогенных вариантов в разных генах, участвующих в патогенезе заболевания (например, комбинации *LDLR/APOB*, *LDLR/PCSK9*, *APOB/PCSK9* и т.д.) [11]. Согласно данным литературы, двойная гетерозиготность по трем основным генам (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) ассоциирована с более

тяжелым фенотипом [12]. В этой связи изучение генотип-фенотипических корреляций и их влияния на течение СГХС представляет собой актуальное направление современных исследований.

Уровни ХС ЛНП у пациентов с СГХС могут значительно различаться в зависимости от конкретного гена. При вариантах в гене *PCSK9* с усилением функции уровни ХС ЛНП выше по сравнению с таковыми у носителей мутаций с потерей функции в генах *LDLR* и *APOB*. Предполагается, что комбинация вариантов в генах *LDLR* и *PCSK9* у одного пациента может обуславливать более тяжелый фенотип, чем гомозиготные варианты в гене *LDLR* [13]. Однако в нашем наблюдении у пациентки 13 лет с комбинацией мутаций *LDLR* и *PCSK9* максимальный уровень ХС ЛНП до терапии составил 5,99 ммоль/л, что было сопоставимо с групповыми показателями, а у пациента с гомозиготным вариантом в гене *LDLR* уровень ХС ЛНП составил 9,67 ммоль/л.

Литературные данные свидетельствуют, что двойные гетерозиготы нередко соответствуют клиническим критериям гомозиготной СГХС, что определяет тяжесть течения и высокий риск развития ранних ССО [13]. Идентификация двойных гетерозигот имеет значение для скрининга и генетического консультирования семей.

В исследовании O. Marmontel и соавт. [12] показано, что у двойных гетерозигот по генам *LDLR* и *APOE* наличие варианта в гене *APOE* приводит к дополнительному повышению уровня ХС ЛНП. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в этой группе была значительно выше, чем у носителей изолированной мутации в гене *LDLR* (отношение шансов — odds ratio (OR) 5,4 [1,4–21,1]), а частота преждевременных сердечно-сосудистых событий превышала таковую в европейских когортах СГХС с вариантами в генах *LDLR*, *LDLR+APOB* или *LDLR+PCSK9* и в когорте с семейной дисбеталипопротеинемией. В нашей работе также представлен пациент с вариантами в генах *LDLR* и *APOE*. Максимальный уровень ХС ЛНП у данного пациента (6,22 ммоль/л) оказался выше, чем у детей с мутациями *LDLR+APOB* (5,22 ммоль/л) и *LDLR+PCSK9* (5,6 ммоль/л).

При оценке течения заболевания в анализируемых группах был подтвержден тезис о более раннем старте атеросклеротического процесса у пациентов с СГХС [14]. Согласно Мангеймскому консенсусу, пороговым значением тКИМ у детей следует считать 75-й перцентиль, скорректированный с учетом возраста и роста [15]. В группе исследования превышение верхней границы возрастной

нормы было выявлено у 10 из 11 (90,9%) детей [15, 16]. Важной особенностью является возможная асимметричность процесса, что обуславливает необходимость билатеральной оценки показателя. В отдельных случаях, как, например, у нашего пациента с атипичным течением гомозиготной СГХС, значения могут существенно различаться, составив 0,34 мм справа и 0,48 мм слева. тКИМ в данном контексте рассматривается как субклинический маркер атеросклеротического процесса, позволяющий выявить сосудистые изменения при отсутствии внешних проявлений заболевания. Этот показатель напрямую коррелирует с потенциальным риском развития инфаркта миокарда, инсульта и разрыва интракраниальных аневризм в отдаленном периоде [14, 17].

В то же время статистически значимых различий показателя тКИМ между группами исследования и сравнения обнаружено не было ( $p=0,382$  с правой стороны и  $p=0,785$  с левой стороны). Отсутствие расхождений по данному параметру в прогностически более неблагоприятной когорте может быть обусловлено регулярным длительным приемом гиполипидемических препаратов всеми представителями этой группы с достижением целевых значений ХС ЛНП. Средняя продолжительность терапии на момент публикации составила  $2,5 \pm 1,32$  года (от 1 до 5 лет), а уровень ХС ЛНП на фоне лечения —  $3,14 \pm 0,59$  ммоль/л. Следует отметить, что оценка эндотелиальной функции как маркера доклинического поражения сосудов в рамках настоящего исследования не проводилась.

Единственным показателем, продемонстрировавшим статистически значимые межгрупповые различия, оказался уровень липопротеина (а) — ЛП (а). Его значения были достоверно выше в группе с наиболее отягощенным семейным анамнезом ( $p=0,036$ ). Такой результат согласуется с данными литературы о генетической детерминированности синтеза ЛП (а) и о том, что уровень данного показателя, превышающий 50 мг/дл (105 нмоль/л), ассоциирован с увеличением риска атеросклеротических ССЗ [18]. Пороговым значением нормы при этом принято считать показатель ниже 30 мг/дл (52 нмоль/л). При значении ЛП (а)  $>180$  мг/дл ( $>430$  нмоль/л) риск развития ССЗ становится эквивалентен таковому при гетерозиготной СГХС [19]. В исследованиях V. Marco-Benedí и соавт. установлено, что концентрация ЛП (а) в целом выше у пациентов с гетерозиготной СГХС [20].

В настоящее время изучению роли ЛП (а) уделяется значительное внимание [21]. Так, L.M. de Boer и

соавт. в ходе 20-летнего проспективного наблюдения за детьми без СГХС, но с повышенным уровнем ЛП (а) ( $>50$  мг/дл, что соответствует 105 нмоль/л) не выявили ранних ЛП (а)-опосредованных структурных изменений сосудистой стенки [22]. Данные выводы контрастируют с результатами другого исследования, в котором оценивали вклад ЛП (а) в утолщение артериальной стенки у детей с гетерозиготной СГХС: высокие концентрации ЛП (а) в значительной степени способствовали увеличению тКИМ у этих детей. Таким образом, независимо от уровня ЛНП и приема статинов, гиперлиппротеинемия (а), присутствующая с рождения, может существенно потенцировать развитие раннего атеросклероза у молодых пациентов с СГХС, исходно имеющих высокий риск ССЗ [23]. Согласно мнению других авторов, повышение уровня ЛП (а) в большей степени коррелирует с частотой коронарогенных заболеваний, нежели с периферическим атеросклерозом [24]. Представляется целесообразным как можно более раннее выявление повышенных уровней ЛП (а) и более интенсивное снижение уровня ХС ЛНП в отсутствие специфических методов снижения ЛП (а). Примечательно, что первые результаты клинических исследований таргетных препаратов для снижения уровня ЛП (а) ожидаются уже в 2026 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия — заболевание высокого риска, однако являющееся гетерогенным с точки зрения многообразия фенотипов и различных рисков внутри группы в силу целого спектра причин, которые необходимо принять во внимание. В ходе настоящего исследования было получено, что при сопоставимых значениях уровня ХС ЛНП ( $p=0,433$ ) уровень ЛП (а) в исследуемой группе по сравнению с группой контроля оказался статистически значимо выше ( $p=0,036$ ). Кроме того, в более тяжелом анамнестическом профиле группы 1 нельзя исключать вклад генетических факторов (среди этих детей была идентифицирована атипичная гомозиготная форма СГХС и выявлены носители двух мутаций в генах СГХС) и полигенных рисков.

К основным ограничениям работы относятся малая численность выборки и отсутствие истинных двойных и компаунд-гетерозиготных вариантов, клиническая картина которых может соответствовать классическим гомозиготным формам. Важно отметить, что все пациенты сформированной исследуемой группы получают адекватную гиполипидемическую терапию с достижением целевых уровней ХС ЛНП.

Следует подчеркнуть, что СГХС может длительное время протекать субклинически, и ее выявление нередко становится возможным только при лабораторном скрининге, в том числе у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Своевременное установление диагноза, включая молекулярно-генетическую характеристику варианта, а также учет дополнительных факторов риска, таких как гиперлипотеинемия (а), позволяют перейти от общих оценок к персонализированному прогнозированию рисков для каждого конкретного пациента и оптимизировать выбор, сроки начала и интенсивность терапии. Представляется целесообразным продолжение активного изучения факторов, влияющих на прогноз ССЗ, и внедрение доступных методов верификации данных факторов в клиническую практику.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.А. Пастухова — концепция, обзор литературы, дизайн исследования, сбор, обработка и анализ данных, написание текста; А.А. Корнева — обзор литературы, статистическая обработка данных, написание текста; М.И. Кри-

вошина — сбор, обработка и анализ данных; А.С. Алиева, Т.М. Первунина — концепция, дизайн исследования; Е.С. Васичкина — концепция, дизайн исследования, анализ данных, написание текста.

Все авторы внесли существенный вклад в написание работы, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. A.A. Pastukhova — concept, literature review, research design, data collection, processing and analysis, writing text; A.A. Korneva — literature review, statistical data processing, writing text; M.I. Krivosheina — data collection, processing and analysis; A.S. Alieva, T.M. Pervunina — concept, research design; ; E.S. Vasichkina — concept, research design, analysis data, writing text.

All the authors made a significant contribution to the writing of the paper, read and approved the final version before publication.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
2. Van den Bosch S.E., Hutten B.A., Corpeleijn W.E. et al. Familial hypercholesterolemia in children and the importance of early treatment. *Curr Opin Lipidol.* 2024;35(3):126–132. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000926>.
3. Widhalm K., Benke I.M., Fritz M. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: summarized case reports. *Atherosclerosis.* 2017;257:86–89. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.002>.
4. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A. et al. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
5. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
6. Lee C., Cui Y., Song J. et al. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1042-3>.
7. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
8. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз.* 2019;15(1):58–98. EDN: OVPXWS.
9. Blumenthal R.S., Morris P.B., Gaudino M. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2026;153(17):e1154–e1276. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001423>.
10. Pederiva C., Capra M.E., Viggiano C. et al. Early prevention of atherosclerosis: detection and management of hypercholesterolaemia in children and adolescents. *Life.* 2021;11(4):345. <https://doi.org/10.3390/life11040345>.
11. Chaudhry A., Trinder M., Vesely K. et al. Genetic identification of homozygous familial hypercholesterolemia

- by long-read sequencing among patients with clinically diagnosed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circ Genom Precis Med.* 2023;16(2):e003887. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003887>.
12. Marmontel O., Abou-Khalil Y., Bluteau O. et al. Additive effect of *APOE* rare variants on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(7):e270–e278. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319146>.
  13. Sjouke B., Defesche J.C., Hartgers M.L. et al. Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. *J Clin Lipidol.* 2016;10(6):1462–1469. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.09.003>.
  14. Narverud I., Retterstøl K., Iversen P.O. et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):299–309. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917>.
  15. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–296. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
  16. Doyon A., Kracht D., Bayazit A.K. et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension.* 2013;62(3):550–556. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297>.
  17. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459–467. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>.
  18. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E. et al. ESC/EAS Scientific Document Group, 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2025;46(42):4359–4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
  19. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
  20. Marco-Benedí V., Cenarro A., Laclaustra M. et al. Lipoprotein(a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis.* 2022;349:211–218. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.009>.
  21. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E. et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules.* 2023;28(3):969. <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>.
  22. de Boer L.M., Hutten B.A., Tsimikas S. et al. Lipoprotein(a) levels and carotid intima-media thickness in children: A 20-year follow-up study. *J Clin Lipidol.* 2024;18(2):e290–e294. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.11.014>.
  23. de Boer L.M., Wiegman A., Kroon J. et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(9):667–674. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00156-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00156-0).
  24. Kurdziel J., Fedak A., Kawalec E. et al. Lipoprotein(a) concentration and cardiovascular disease in a group of patients with familial hypercholesterolemia – a lipid clinic experience. *Clin Cardiol.* 2025;48(5):e70125. <https://doi.org/10.1002/clc.70125>.

## REFERENCES

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Europ Heart J.* 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
2. Van den Bosch S.E., Hutten B.A., Corpeleijn W.E. et al. Familial hypercholesterolemia in children and the importance of early treatment. *Curr Opin Lipidol.* 2024;35(3):126–132. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000926>.
3. Widhalm K., Benke I.M., Fritz M. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: summarized case reports. *Atherosclerosis.* 2017;257:86–89. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.002>.
4. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A. et al. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
5. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
6. Lee C., Cui Y., Song J. et al. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1042-3>.
7. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.

8. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58–98. (In Russ.). EDN: OVPXWS.
9. Blumenthal R.S., Morris P.B., Gaudino M. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026;153(17):e1154–e1276. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001423>.
10. Pederiva C., Capra M.E., Viggiano C. et al. Early prevention of atherosclerosis: detection and management of hypercholesterolaemia in children and adolescents. *Life*. 2021;11(4):345. <https://doi.org/10.3390/life11040345>.
11. Chaudhry A., Trinder M., Vesely K. et al. Genetic identification of homozygous familial hypercholesterolemia by long-read sequencing among patients with clinically diagnosed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(2):e003887. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003887>.
12. Marmontel O., Abou-Khalil Y., Bluteau O. et al. Additive effect of APOE rare variants on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(7):e270–e278. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319146>.
13. Sjouke B., Defesche J.C., Hartgers M.L. et al. Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1462–1469. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.09.003>.
14. Narverud I., Retterstøl K., Iversen P.O. et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):299–309. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917>.
15. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290–296. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
16. Doyon A., Kracht D., Bayazit A.K. et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550–556. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297>.
17. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–467. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>.
18. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E. et al. ESC/EAS Scientific Document Group, 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2025;46(42):4359–4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
19. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
20. Marco-Benedí V., Cenarro A., Laclaustra M. et al. Lipoprotein(a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis*. 2022;349:211–218. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.009>.
21. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules*. 2023;28(3):969. <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>.
22. de Boer L.M., Hutten B.A., Tsimikas S. et al. Lipoprotein(a) levels and carotid intima-media thickness in children: A 20-year follow-up study. *J Clin Lipidol*. 2024;18(2):e290–e294. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.11.014>.
23. de Boer L.M., Wiegman A., Kroon J. et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(9):667–674. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00156-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00156-0).
24. Kurdziel J., Fedak A., Kawalec E. et al. Lipoprotein(a) concentration and cardiovascular disease in a group of patients with familial hypercholesterolemia – a lipid clinic experience. *Clin Cardiol*. 2025;48(5):e70125. <https://doi.org/10.1002/clc.70125>.

## Об авторах

✉ **Алина Андреевна Пастухова** — врач — детский кардиолог КДО для детей Университетской клиники Материнства и детства; аспирант, кафедра перинатологии и педиатрии Института медицинского образования.  
E-mail: [iv.alina@bk.ru](mailto:iv.alina@bk.ru);  
<https://orcid.org/0000-0002-1914-4106>; SPIN: 9400-6444

## Authors' info

✉ **Alina A. Pastukhova** — pediatric cardiologist, University Maternity and Childhood Clinic, Postgraduate Student, Department of Perinatology and Pediatrics, Institute of Medical Education. E-mail: [iv.alina@bk.ru](mailto:iv.alina@bk.ru);  
<https://orcid.org/0000-0002-1914-4106>; SPIN: 9400-6444

**Об авторах**

**Арина Алексеевна Корнева** — клинический ординатор по специальности «Детская кардиология».

E-mail: korneva.arina2017@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0001-6936-2243>

**Мария Игоревна Кривошеина** — младший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория сосудистой биологии Института молекулярной биологии и генетики. E-mail: Krivosheina\_Maria@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0005-8107-7572>

**Асият Сайгидовна Алиева** — к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза Научно-исследовательского института метаболического синдрома, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, врач-кардиолог высшей квалификационной категории.

E-mail: asiat.alieva.s@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-9845-331X>

**Татьяна Михайловна Первунина** — д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, заведующая кафедрой перинатологии и педиатрии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования.

E-mail: ptm.pervunina@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>; SPIN: 3288-4986

**Елена Сергеевна Васичкина** — д.м.н., профессор кафедры перинатологии и педиатрии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования; главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела сердечно-сосудистых заболеваний у детей. E-mail: vasichkinaelena@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>; SPIN: 3328-7805

**Authors' info**

**Arina A. Korneva** — Clinical Resident in Pediatric Cardiology.

E-mail: korneva.arina2017@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0001-6936-2243>

**Maria I. Krivosheina** — Junior Researcher, Vascular Biology Research Laboratory of the Institute of Molecular Biology and Genetics.

E-mail: Krivosheina\_Maria@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0005-8107-7572>

**Asiyat S. Aliyeva** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Institute of Lipid Metabolism and Atherosclerosis at Research Institute of Metabolic Syndrome, Head of the Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, cardiologist of the highest qualification category.

E-mail: asiat.alieva.s@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-9845-331X>

**Tatiana M. Pervunina** — Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Head of the Department of Perinatology and Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Continuing Education, Institute of Medical Education.

E-mail: ptm.pervunina@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>; SPIN: 3288-4986

**Elena S. Vasichkina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Perinatology and Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Continuing Education, Institute of Medical Education; Project Leader, Laboratory of Cardiovascular Diseases in Children.

E-mail: vasichkinaelena@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>; SPIN: 3328-7805