

УДК 616.132	UDC 616.132
СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ, ДИАГНОСТИРОВАННАЯ В ТРЕХ ПОКОЛЕНИЯХ ОДНОЙ СЕМЬИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	FAMILIAL HYPERHOLESTEROLAEMIA DIAGNOSTED IN THREE GENERATIONS OF THE FAMILY: A CLINICAL CASE AND BRIEF REVIEW
Зафираки Виталий Константинович врач-кардиолог д.м.н., доцент	Zafiraki Vitaly Konstantinovich Dr.Sc.(Med.), Associate professor
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия	SBIHC «Region clinical hospital №2» Krasnodar, Russia Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
Гордеева Светлана Владимировна врач-кардиолог	Gordeeva Svetlana Vladimirovna
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия	SBIHC «Region clinical hospital №2» Krasnodar, Russia
Степанов Альберт Сергеевич врач-кардиолог	Stepanov Albert Sergeevich
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия	SBIHC «Region clinical hospital №2» Krasnodar, Russia
Белокопытова Марина Сергеевна врач-кардиолог	Belokopytova Marina Sergeevna
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия	SBIHC «Region clinical hospital №2» Krasnodar, Russia
Ачмиз Саида Нуховна врач-кардиолог	Achmiz Saida Nuhovna
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия	SBIHC «Region clinical hospital №2» Krasnodar, Russia
Иванчура Галина Сергеевна врач-кардиолог	Ivanchura Galina Sergeevna
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия	SBIHC «Region clinical hospital №2» Krasnodar, Russia

Космачева Елена Дмитриевна д.м.н., профессор	Kosmacheva Elena Dmitrievna Dr.Sc.(Med.), Professor
ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия	Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
На примере клинического случая семейной гиперхолестеринемии продемонстрировано применение системы диагностических критериев Сети Голландских липидных клиник и проведение каскадного скрининга среди родственников больного. Представлена информация об организации специализированной помощи пациентам с тяжелыми нарушениями липидного обмена в ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2»	Clinical case of familial hypercholesterolaemia in three generation of the family are discussed in the article. The Dutch Lipid Network Criteria and cascade screening among the patient's relatives are demonstrated. The information about specialized medical care at the Krasnodar region hospital №2 for the patients with severe lipid disturbances is presented
Ключевые слова: СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, КАСКАДНЫЙ СКРИНИНГ	Keywords: FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA, DIAGNOSTIC CRITERIA, CASCADE SCREENING

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) относится к числу самых частых генетических заболеваний человека [1,2]. Ее медицинская и социальная значимость определяется высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС). Клинические исследования продемонстрировали, что риск развития АССЗ пропорционален концентрации в крови холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также продолжительности воздействия повышенных концентраций ХС ЛПНП [3]. При СГХС высокие концентрации ХС ЛПНП регистрируются в крови уже в детском возрасте и сопровождают человека в течение всей жизни, приводя к развитию ранних АССЗ (до 55 лет у мужчин и до 60 – у женщин) [1,4].

Идентифицированы четыре гена, мутации которых лежат в основе СГХС и приводят к снижению скорости опосредованного рецепторами поглощения клетками липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – наиболее богатой холестерином фракции липопротеинов [5]. Мутации гена рецептора ЛПНП (рЛПНП) ответственны не менее чем за 80% случаев СГХС, подтвержденной генетическими тестами. Значительно реже встречаются мутации гена аполипопротеина В-100 (апоВ-100) и гена пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Самым редким генетическим вариантом СГХС является аутосомно-рецессивный, связанный с мутацией в гене

адаптерного белка рЛПНП. В остальных случаях СГХС имеет аутосомно-доминантный тип наследования, проявляясь фенотипически уже при наличии мутации хотя бы в одном из двух аллельных генов (гетерозиготная СГХС). Очень редкие случаи, когда описанные выше мутантные гены наследуются от каждого из родителей, представляют собой гомозиготную СГХС.

Представления о частоте СГХС в популяции претерпели в последние годы серьезные изменения. Еще в 2013 году в Согласительном документе Европейского общества по изучению атеросклероза приводилось значение 1:500, т.е. 0,2%. Однако опубликованный недавно мета-анализ, включавший результаты 19 исследований по оценке частоты СГХС, продемонстрировал частоту 1:250 (с 95%-ным доверительным интервалом 0,29–0,52%) [6]. В то же время, гомозиготная СГХС – крайне редкая патология, и ее частота в популяции находится в диапазоне 1:160.000–1:300.000.

Ключевой фенотипический признак СГХС – повышение в крови концентрации ХС ЛПНП, другие клинические проявления СГХС представляют собой следствие длительной экспозиции высоких концентраций ХС ЛПНП. Согласно Рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2019) [7], СГХС следует подозревать при значительном повышении уровня ХС ЛПНП: выше 5 ммоль/л у взрослых и выше 4 ммоль/л у детей, а также в случаях развития ИБС в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин. По данным крупных регистров с идентификацией генетических вариантов СГХС и при гетерозиготной, и при гомозиготной СГХС уровень ХС ЛПНП находится в очень широком диапазоне (соответственно 4,9–11,6 ммоль/л и 4,4–21,5 ммоль/л), причем хорошо заметно, что эти диапазоны значительно перекрываются. Уровень ХС ЛПНП выше 13 ммоль/л принимается за большой критерий гомозиготной СГХС, однако лишь меньшинство больных с подтвержденной генетическими тестами гомозиготной СГХС удовлетворяют этому критерию [8].

При осмотре пациента с СГХС в ряде случаев можно выявить такие физикальные симптомы, как сухожильные ксантомы и липоидную дугу роговицы (имеет диагностическое значение в возрасте до 45 лет). Сухожильные ксантомы представляют собой утолщения сухожилий, обусловленные отложениями холестерина и его эфиров. Наиболее часто вовлекаются сухожилия разгибателя кисти и ахилловы, реже можно выявить утолщения сухожилия трехглавой мышцы плеча и связки надколенника. Однако чувствительность этих симптомов невелика: сухожильные ксантомы встречаются лишь у 14–19% больных с подтвержденной генетическими тестами СГХС, а их отсутствие никоим образом не исключает диагноза СГХС [9]. У детей ксантомы особенно редки,

вероятность обнаружения ксантом увеличивается с возрастом пациента. Липоидная дуга роговицы представляет собой белесую дугу или ободок по краю радужки глаза. Этот феномен часто встречается у пожилых, поэтому диагностическое значение при СГХС он имеет только в возрасте до 45 лет.

Целенаправленный поиск АССЗ всегда должен предприниматься у лиц с СГХС. В отсутствие клинических проявлений АССЗ поиск атеросклеротических поражений различных бассейнов артериального русла выполняют с помощью неинвазивных методов диагностики, среди которых наиболее доступны и информативны ультразвуковые методы.

Широко известны по крайней мере четыре набора диагностических критериев для СГХС [1]. Критерии Сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network Criteria, DLCNC) применяются в Европе чаще, чем другие (таблица 1). Эта система критериев построена на оценке вероятности наличия СГХС путем подсчета и суммирования баллов, присваиваемых за выявленные клинические признаки. Система критериев DLCNC включает анамнез ранних АССЗ, концентрацию в крови ХС ЛПНП, оценку сухожильных ксантом, липоидной дуги роговицы, повышение ХС ЛПНП и ранние АССЗ у ближайших родственников. Кроме того, в систему критериев входят результаты генетических тестов. Критерии DLCNC применяются только для выявления индексных случаев СГХС (т.е. для диагностики СГХС у пробанда). Для проведения так называемого каскадного скрининга среди ближайших родственников индексного пациента и оценки у них вероятности СГХС существует специальная таблица с отрезными точками уровней ХС ЛПНП (таблица 2). Подсчет суммарного количества баллов предполагает, что в каждой группе признаков следует выбрать максимальный балл в пределах группы, если имеется более одного признака, входящего в эту группу, т.е. нельзя в пределах группы суммировать баллы. Например, если у пациента имеются и сухожильные ксантомы, и липоидная дуга роговицы, то за эту группу признаков может быть начислено не 10 баллов, а только 6. Вероятность СГХС у пациента оценивается в терминах «определенная» (более 8 баллов), «вероятная» (6–8 баллов), «возможная» (3–5 баллов), «маловероятная» (менее 3 баллов).

Таблица 1. Критерии диагноза СГХС Сети голландских липидных клиник

Группы признаков	Баллы
Семейный анамнез	
Раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) у родственника 1 степени родства ИЛИ	1
Повышение уровня ХС ЛПНП >95-го перцентиля (для соответствующего возраста и пола в данной стране) у родственника 1 степени родства	1

Сухожильные ксантомы или липоидная дуга роговицы (до 45 лет) у родственника 1 степени родства ИЛИ	2
Дети до 18 лет с ХС ЛПНП >95-го перцентиля (для соответствующего возраста и пола в данной стране)	2
Клинический анамнез	
Раннее развитие ИБС (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) у пациента	2
Раннее развитие (<55 лет у мужчин и <60 лет у женщин) ишемического инсульта или симптомного атеросклероза периферических артерий у пациента	1
Физикальное исследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
Уровень ХС ЛПНП	
>8,5ммоль/л	8
6,5–8,4ммоль/л	5
5,0–6,4ммоль/л	3
4,0–4,9ммоль/л	1
Результаты генетического анализа	
Выявление функционально значимой мутации в генах рЛПНП, апоВ-100, PCSK9	8

Таблица 2. Пороговые значения ХС ЛПНП в плазме крови для диагностики СГХС у родственников индексного пациента 1 степени родства в зависимости от пола и возраста (Адаптировано из [10])

Женщины						Мужчины					
Возраст, лет						Возраст, лет					
0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55
5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

- Вероятная
- Неопределенная
- Маловероятная

Представляем описание клинического случая диагностики СГХС в рамках каскадного скрининга у представителей трех поколений одной семьи.

Пациентка К., 16 лет, обратилась к кардиологу спустя 3 месяца после того, как в ходе обследования у дерматолога по поводу акне случайно был выявлен очень высокий уровень общего ХС – 11,5 ммоль/л. Жалоб не предъявляла, повседневные физические нагрузки, а также уроки физкультуры в школе переносит хорошо. Артериальной

гипертензии, сахарного диабета в анамнезе нет. Не курит. Были назначены дополнительные лабораторные исследования, их результаты приведены ниже: общий ХС 12,4 ммоль/л, ХС ЛПНП 10,74 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,08 ммоль/л, триглицериды 1,36 ммоль/л, липопротеин (а) 0,9 г/л, тиреотропный гормон 1,56 мЕд/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, креатинин 79 мкмоль/л. Таким образом, у молодой пациентки обнаружен очень высокий уровень ХС ЛПНП, который нельзя связать с вторичной гиперхолестеринемией. При осмотре была выявлена небольшая ксантома в области сухожилия разгибателя пальцев кисти правой руки (над головкой III пястной кости). Других сухожильных ксантом, а также липоидной дуги роговицы обнаружено не было. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а также эхокардиография патологии не выявили.

У матери пациентки в возрасте 46 лет при осмотре также были выявлены сухожильные ксантомы разгибателей кистей и утолщение ахилловых сухожилий с обеих сторон (рисунки 1 и 2). Результаты биохимического исследования крови: общий ХС 11,3 ммоль/л, ХС ЛПНП 9,58 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,20 ммоль/л, триглицериды 1,09 ммоль/л. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий обнаружило у нее 50%-ный стеноз левой общей сонной артерии, а также 35%-ный стеноз правой общей сонной артерии за счет атеросклеротических бляшек (50%-ный стеноз в настоящее время приравнивается по своей клинической значимости к наличию АССЗ).



Рисунок 1. Ксантомы разгибателя
пальцев кисти



Рисунок 2. Утолщение ахиллова
сухожилия

При выяснении анамнеза оказалось, что у бабушки пробанда со стороны матери отмечается высокий уровень холестерина, она перенесла несколько эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (две транзиторные ишемические атаки и ишемический инсульт, причем первый эпизод возник в возрасте 58 лет). Был представлен выписной эпикриз из отделения сосудистой хирургии, в котором указан уровень общего ХС 10,2 ммоль/л, ХС ЛПНП 7,8 ммоль/л и описаны многочисленные поражения артерий

каротидного бассейна: 70%-ный стеноз правой внутренней сонной артерии (рестеноз после каротидной эндартерэктомии), 80%-ный стеноз левой наружной сонной артерии, 80%-ный стеноз правой позвоночной артерии и окклюзия левой позвоночной артерии.

Если применить систему диагностических критериев Голландских липидных клиник DLCNC, то у пациентки 16 лет (индексный случай) 8 баллов будет присвоено за уровень ХС ЛПНП >8,5 ммоль/л (10,74 ммоль/л), 2 балла – за наличие родственника 1 степени родства с сухожильными ксантомами, 6 баллов – за наличие сухожильных ксантом. У матери пациентки, помимо сухожильных ксантом, выявлено повышение уровня ХС ЛПНП >95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола (см. таблицу 2), что должно было бы давать еще 1 балл, однако стоит напомнить, что в рамках одной группы признаков баллы не суммируются, а присваивается наибольший балл. Итак, в сумме пациентка набрала $8+2+6=16$ баллов, что делает диагноз СГХС определенным. Выполненный среди родственников пациентки каскадный скрининг позволил установить диагноз «вероятная СГХС» у матери и бабушки по материнской линии на основании превышения у них пороговых значений для уровня ХС ЛПНП. Дополнительным подтверждением диагноза СГХС у родственников служит раннее развитие АССЗ и выявление сухожильных ксантом.

В качестве лечения пациентке и ее матери была рекомендована комбинация розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг с последующим увеличением дозы розувастатина до 40 мг. Целевой уровень ХС ЛПНП для 16-летней пациентки – менее 3,5 ммоль/л (такой целевой уровень установлен для детей старше 10 лет), для ее матери – менее 1,4 ммоль/л (с учетом эквивалента АССЗ – атеросклеротической бляшки с 50%-ным стенозом). С учетом очень высоких исходных уровней ХС ЛПНП и способности высокоинтенсивной статинотерапии в сочетании с эзетимибом снижать уровень ХС ЛПНП на $\approx 65\%$, т.е. на $2/3$ от исходного уровня, его целевые уровни вряд ли будут достигнуты у матери пробанда. В связи с этим для пациентки 46 лет, принадлежащей по факту наличия эквивалента АССЗ к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, в дальнейшем наиболее вероятно потребуется присоединение к терапии ингибитора PCSK9 (алирокумаба или эволокумаба).

Описанный клинический случай позволяет наблюдать фенотипические проявления СГХС у представителей трех поколений одной семьи, а также спрогнозировать вероятный сценарий развития событий в отсутствие гиполипидемической терапии для двух более молодых пациенток. Это могло бы послужить для них дополнительным мотивирующим фактором, повышающим приверженность лечению СГХС как заболевания, которое длительное время никоим образом не отражается на качестве жизни, но тем не менее требует пожизненной терапии.

Интерес к проблеме СГХС во всем мире в последние годы заметно увеличился, что может быть связано как с пересмотром данных о частоте этого отнюдь не редкого заболевания, так и со значительным возрастанием возможностей медикаментозной терапии (в том числе биологическими препаратами – ингибиторами PCSK9), позволяющей достичь для больных СГХС практически такой же продолжительности жизни, как в общей популяции. В русле этой тенденции в России в каждом регионе организованы липидные центры и кабинеты, призванные оказывать специализированную помощь пациентам с тяжелыми, преимущественно генетически обусловленными, нарушениями липидного обмена. Первые шаги в этом направлении сделаны и в Краснодарском крае – на базе кардиологического отделения поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» при методической поддержке кафедры терапии №1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой – профессор Е.Д.Космачева) организован кабинет диагностики и лечения нарушений липидного обмена.

Показаниями для направления на консультацию в кабинет нарушений липидного обмена поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» является любое из перечисленных ниже состояний:

- Общий ХС выше 10 ммоль/л
- ХС ЛПНП выше 6,5 ммоль/л
- Триглицериды выше 10,0 ммоль/л
- Непереносимость статинов
- Недостижение целевых уровней липидов несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах
- Пациенты с экстремально высоким сердечно-сосудистым риском (сочетание ИБС и сахарного диабета, а также быстрое прогрессирование симптомного атеросклероза несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах)
- Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром менее года назад и нуждающиеся в подборе гиполипидемической и иной терапии.

Литература

1. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease/ B. G. Nordestgaard, M. J. Chapman, S. E. Humphries [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 35. – P. 1–14.

2. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review / M. A. Austin, C. M. Hutter, R. L. Zimmern [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 2004. –Vol. 160. – P. 407–420.

3. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., Watts G.F., Borén J., Fazio S., Horton J.D., Masana L., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., van de Sluis B., Taskinen M.R., Tokgözoğlu L., Landmesser U., Laufs U., Wiklund O., Stock J.K., Chapman M.J., Catapano A.L. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38(32): 2459–2472. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144.

4. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014; 171(3): 309–25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.

5. Rader D. J., Cohen J., Hobbs H. H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest*. 2003; 111(12): 1795–1803. DOI: 10.1172/JCI18925

6. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 1; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461.

7. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.G., Sabatine M.S., Taskinen M-R., Tokgozogl L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(Issue 1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

8. Huijgen R., Hutten B. A., Kindt I., Vissers M.N., Kastelein J.J. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2012; 5:354–359. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.962456

9. Bourbon M., Alves A.C., Alonso R., Mata N., Aguiar P., Padró T., Mata P. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 8–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.002.

10. Starr B., Hadfield S.G., Hutten B.A., Lansberg P.J., Leren T.P., Damgaard D., Neil H.A., Humphries S.E. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cut-offs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(6): 791–803. DOI: 10.1515/CCLM.2008.135.