

А.В. СУСЕКОВ¹, З.Г. ЛУТИНОВА¹, А.Н. МЕШКОВ⁶, Е.Ю. СОЛОВЬЕВА¹, Т.В. БАЛАХОНОВА¹, М.А. САИДОВА¹, Т.И. КОТКИНА¹, М.Ю. ЩЕРБАКОВА³, В.В. ДАВЫДКИН⁵, М.А. ДУБОВЕНКО⁵, А.Ю. ПОСТНОВ², З.Б. ХАСАНОВА², Г.А. КОНОВАЛОВ⁴, В.В. КУХАРЧУК¹

¹ Лаборатория клинической липидологии отдела атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

² Отдел сердечно-сосудистой патологии, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

³ Научно-исследовательский институт питания РАМН

⁴ Клиника МедСи

⁵ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава России

⁶ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России

КОНСИЛИУМ У 9-ЛЕТНЕГО МАЛЬЧИКА С УРОВНЕМ ХОЛЕСТЕРИНА 20 ммоль/л: ОТ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА К ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – самая частая и самая тяжелая форма моногенных дислипидемий с ранним и быстро прогрессирующим развитием атеросклероза и его осложнений [1–4, 12, 14]. Без лечения больные с СГХ имеют такой же тяжелый прогноз, как пациенты со СПИДом. Для этого генетического заболевания впервые был описан молекулярный дефект – отсутствие или дисфункция ЛНП-рецепторов (ЛНП-Р) печени, основного пути катаболизма холестерина у человека [2, 3, 12, 13]. В настоящей работе представлен разбор клинического случая этого заболевания у 9-летнего мальчика.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, моногенная дислипидемия, наследование, холестерин, липопротеиды низкой плотности

Семейная гиперхолестеринемия наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется высоким содержанием холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), основного фактора риска развития атеросклероза. В зависимости от количества мутаций аллелей гена ЛНП-Р различают гомо- и гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия. При наследовании одной дефектной аллели гена ЛНП-Р у больного фенотипически проявляется гетерозиготная СГХ (гетероСГХ), встречаемость этого заболевания в европейских популяциях 1:400–500. Крайне редко (1:1 000 000) встречается гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (гомоСГХ). Пациенты с гомоСГХ классифицируются на две группы в зависимости от степени активности ЛНП-Р на фибробластах кожи – рецептор-негативная и рецептор-дефективная. У больных с рецептор-негативной формой гомоСГХ активность ЛНП рецепторов менее 2% от нормы; у лиц с рецептор-дефектной формой активность рецепторов составляет 2–25% от нормы [1]. Пациенты с рецептор-негативной формой гомоСГХ без адекватной липидснижающей терапии редко доживают до 20 лет, с рецептор-дефектной имеют более благоприятный прогноз, однако и у них до 30-летнего возраста развивается выраженный атеросклероз [1, 2].

Гомозиготная форма СГХ. Больные с гомозиготной формой ГЛП практически не отвечают на низкохолестериную диету и большинство липидснижающих препаратов, включая статины [5, 7]. Коррекция других факторов сердечно-сосудистого риска у больных с семейной СГХ практиче-

ски ничего не дает ввиду мощного патогенного влияния высоких концентраций ХС-ЛНП [7].

Промежуточное положение между гомо- и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии занимают т. н. комбинированные формы (compound heterozygous) гиперхолестеринемии, при которых генетические дефекты могут быть и в гене ЛНП-Р, и в генах, ответственных за проявление аутосомно-рецессивных форм, например белка-адаптора, ответственного за метаболизм ЛНП-Р [10, 14].

Аутосомно-рецессивная СГХ. В научной литературе описан еще и третий тип семейной гиперхолестеринемии – аутосомно-рецессивная форма [1, 11]. У таких пациентов гиперхолестеринемия фенотипически проявляется как гомозиготная форма ГЛП, но количество ЛНП-Р на фибробластах кожи нормальное [13]. У больных с аутосомно-рецессивной формой функция ЛНП-Р в фибробластах кожи в норме, однако есть серьезные дефекты катаболизма ЛНП-Р (большая их часть остается на мембране клеток, снижена их внутриклеточная интернализация и деградация) [1, 13]. Встречаемость этой формы моногенной гиперхолестеринемии < 1:500 000 в европейских популяциях. При аутосомно-рецессивной форме снижен клиренс ЛНП в плазме крови и уровень общего холестерина может быть более 15–20 ммоль/л.

Бета-ситостеролемиа также относится к аутосомно-рецессивным типам моногенных гиперхолестеринемий. Это заболевание впервые было описано Bhattacharyya et al. в 1974 г. [11] у родных сестер с выраженным ксантоматозом и высоким уровнем ситостерола в крови при нормальном уровне холестерина у их родителей. В норме у человека до 99% циркулирующих стеролов представлено холестерином, а растительные стеролы (ситостерол, стигмастерол, кампестерол и их 5-альфа дериваты) присутствуют в крови в незначитель-

ном количестве. До 15% стеролов в тканях и плазме крови имеют растительное происхождение, а также поступают с пищей из моллюсков и ракообразных. Встречаются такие формы β -ситостеролемии, которые фенотипически трудно отличить от гомоСГХ [2]. В этих случаях больные ситостеролемией имеют очень высокий уровень ХС-ЛНП (> 12 ммоль/л), у них появляются ксантомы, развивается аортальный стеноз и ранний атеросклероз. Считается, что растительные стеролы и пищевой холестерин имеют одни и те же входные ворота – белок Ниманна – Пика С1-Like 1, а затем пути их метаболизма расходятся. Из-за того, что растительные стеролы токсичны для организма, только небольшая их часть (5%) абсорбируется в кишечнике, большая их часть проходит, не всасываясь через кишечник. Всосавшиеся стеролы подвергаются эвакуации в кишечник посредством специфических транспортеров-рецепторов АТВ-binding Cassette (ABC) *ABCG5* и *ABCG8* [2]. Наиболее частая причина возникновения β -ситостеролемии – мутации генов этих белков-транспортеров. Назначение статинов у больных с бета-ситостеролемией малоэффективно, но ограничение в диете растительной пищи и прием лекарств, снижающих абсорбцию холестерина и других стеролов из кишечника, дают неплохой клинический эффект. Из препаратов обычно назначают секвестранты желчных кислот (СЖК) или ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб. Важными диагностическими признаками для β -ситостеролемии считаются неярко выраженная гемолитическая анемия, тромбоцитопения вследствие того, что стеролы включаются в мембраны эритроцитов. Одним из критериев, позволяющих предположить диагноз β -ситостеролемии, является нормальный уровень общего холестерина и его фракций у родителей ребенка с ксантоматозом и повышенным уровнем холестерина. Точный диагноз β -ситостеролемии может быть поставлен экстракцией липидов из плазмы крови с последующим фракционированием стеролов с помощью газовой хроматографии.

Возвращаясь к классической форме семейной гиперхолестеринемии, необходимо отметить следующие характерные

особенности заболевания. Клинические проявления при гомо- и гетерозиготной формах весьма характерны и нередко позволяют поставить диагноз без ДНК-диагностики. При объективном осмотре у таких больных можно обнаружить утолщение ахилловых сухожилий, туберозные (бугорчатые) ксантомы на разгибательных поверхностях сухожилий, ксантелазмы на верхних веках, липоидную дугу роговицы (рис. 1, 2) [4]. У больных с гомозиготной формой СГХ эти изменения появляются раньше и выражены в значительно большей степени, нежели у больных с гетерозиготной формой заболевания. Наряду с выраженным кожным ксантоматозом, у больных с гомозиготной СГХ почти всегда поражаются корень аорты и аортальный клапан (чаще встречается надклапанный аортальный стеноз). Характерно появление плоских ксантом на тыльной поверхности межпальцевых перепонки кистей, ягодицах, в локтевой и подколенной ямках. Туберозные (бугорчатые) ксантомы на разгибательной стороне локтей и коленях появляются позже. Нередко в анамнезе у больных отмечаются рецидивирующие ахилловы тендовагиниты и полиартралгии. При аускультации в проекции сонных, бедренных артерий нередко выслушиваются стенотические шумы. Наиболее отчетливо систолический шум выслушивается в области проекции аортального клапана. У многих больных еще в детстве развивается стенокардия напряжения вследствие выраженного аортального стеноза и последующего распространения атеросклероза на устья коронарных артерий [2].

Лечение больных с СГХ предполагает максимальное ($>50\%$ от исходных значений) снижение уровня ХС-ЛНП, достигаемое назначением высоких доз статинов последней генерации (розувастатин (Крестор) 40 мг/сут или аторвастатин 80 мг/сут), или их комбинации с ингибитором абсорбции ХС эзетимибом [1-3, 8, 11]. Нередко комбинированная гиполипидемическая терапия сочетается с экстракорпоральными процедурами, которые надо проводить 1–2 раза в месяц (иммуносорбция ЛНП и ЛНП-аферез) [2, 9]. Важно подчеркнуть, что терапия должна проводиться непрерывно на протяжении всей жизни пациента с СГХ.

Рисунок 1. Больной В.И., 9 лет. Утолщение ахилловых сухожилий >2 см

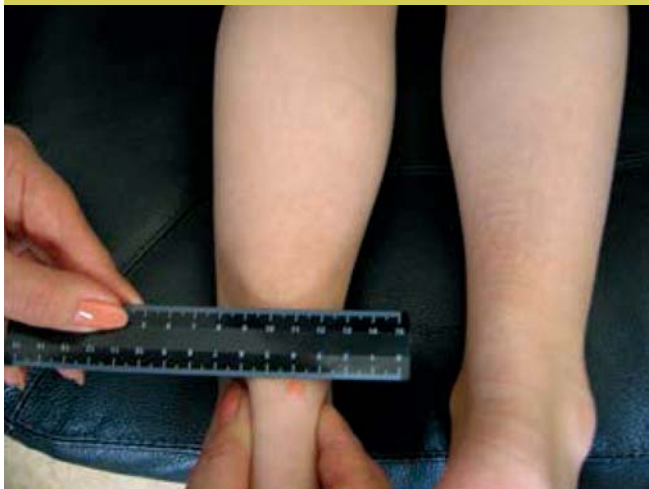


Рисунок 2. Больной В.И., 9 лет. Туберозные ксантомы в области коленных суставов



В настоящей статье мы приводим клинический пример больного И., 9 лет, с возможным диагнозом *гомозиготная форма СГХ*. Обсуждаются вопросы диагностики и лечения этой редкой и тяжелой формы СГХ, а также вопросы дифференциальной диагностики с другим редким заболеванием – β-ситостеролемией и другой редкой формы – комбинированной семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок от второй беременности, вторых родов (мать погибла во время настоящих родов, уровень ХС неизвестен). При рождении масса пациента была 2 970 г. Семейный анамнез по болезням сердца и гиперхолестеринемии отягощен: у отца – сахарный диабет 1-го типа, уровень общего холестерина в апреле 2013 г. в норме (4,8 ммоль/л). Родная сестра пациента И., 22 года – здорова, уровень ХС у нее 3,0 ммоль/л. У бабушки со стороны матери – гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия с уровнем общего холестерина в плазме крови 11 ммоль/л (2003 г.), однако, с ее слов, уровень ХС в 2005 г. был в норме. У прадедушки со стороны мамы – сахарный диабет, ксантоматоз волосистой части головы. В 2008 г. в 5-летнем возрасте при осмотре хирургом была выявлена ксантома оранжевого цвета в области левого коленного сустава (прооперирован в 2009 г.). В 2010 г. появились новые ксантомы в области коленных и локтевых суставов. В 2011 г. выявлен высокий уровень холестерина плазмы крови (>20 ммоль/л). В июне 2012 г., после консультации медицинского генетика, был поставлен диагноз наследственного нарушения липидного обмена – гиперлипопротеидемия IIa типа. С шестилетнего возраста ребенка беспокоят периодические боли в животе, которые возникают после еды, проходят самостоятельно.

Объективный осмотр. Рост 124 см, вес 25 кг в одежде. При осмотре: множественный ксантоматоз в области разгибательных поверхностей коленных, локтевых суставов и в области ягодиц. Липоидная дуга роговицы обоих глаз. Утолщение ахилловых сухожилий обеих ног более 2 см. При аускультации выявлен систолический шум в области проекции аортального клапана, восходящего отдела аорты, шум проводится в сонные артерии с обеих сторон.

Результаты лабораторных анализов крови (2011 г.): повышение уровня общего холестерина за счет ХС-ЛНП более 20 ммоль/л. В анализе крови в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе (далее – РКНПК) (25.01.2013): креатинин 44,4 мкмоль/л (норма 62–115); общий холестерин 20,84 ммоль/л; триглицериды 0,89 ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) 0,94 ммоль/л; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) 19,9 ммоль/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) 13 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) 24 Ед/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) 587 Ед/л; креатининфосфокиназа (КФК) 102 Ед/л; гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) 16 Ед/л; аполипопротеин А1 (АпоА1) 86 мг/дл; аполипопротеин В (АпоВ) > 300 мг/дл; липопротеинлипаза <4,0 Ед/л; ЛП (а) 4,4 мг/дл. В серии анализов крови отмечалось незначительное снижение концентрации гемоглобина до 90–100 г/л (норма для детей

7–12 лет 115–150 г/л). Со слов бабушки пациента, врачи при стационарном обследовании обращали внимание на сниженный уровень гемоглобина у пациента В., однако клинически значимой анемии не было. Во время госпитализации в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии в мае 2013 г. уровень гемоглобина был 100 г/л.

По данным инструментальных обследований в РКНПК (январь 2013 г.):

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: множественные стенозы общих наружных и внутренних сонных артерий справа и слева с максимальным стенозированием 45–50% в проксимальной трети и бифуркации правой общей сонной артерии. Стеноз 35% в устье правой позвоночной артерии.

ЭхоКГ: уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана с формированием начальных признаков стеноза устья аорты и регургитации аортального клапана I–II степени. Полости сердца не расширены, стенки не утолщены. Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. Признаков легочной гипертензии нет. Данных, подтверждающих врожденный порок сердца, не получено.

С учетом данных анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных анализов и результатов инструментальных тестов у больного В.И. был выставлен диагноз *семейная гиперхолестеринемия IIa типа, гомозиготная форма*. Больному были даны рекомендации по соблюдению строгой гиполипидемической диеты, дозированным физическим нагрузкам, назначена агрессивная липидснижающая терапия по жизненным показаниям (розувастатин 40 мг).

За период наблюдения пациента удалось добиться снижения уровня ХС-ЛНП на 38% от исходного уровня. В анализе крови от 21 мая 2013 г. (на фоне 4-месячного лечения розувастатином (Крестором 20 мг/сут)): общий холестерин – 13,7 ммоль/л, триглицериды – 0,96 ммоль/л, ХС-ЛВП – 0,92 ммоль/л, ХС-ЛНП – 12,3 ммоль/л, АпоА – 1105 мг/дл, АпоВ – 255 мг/дл, Лп (а) – 4,2 мг/дл, креатинин – 49,5 мкмоль/л.

Тредмил-тест (май 2013 г.): на фоне выполненной субмаксимальной нагрузки ишемических изменений не зарегистрировано. Проба отрицательная. Толерантность к физической нагрузке средняя (7,7 METS).

Весной 2013 г. у пациента был взят анализ крови для проведения ДНК-диагностики. ДНК-диагностика проводилась в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. У пациента проводилось секвенирование всей кодирующей последовательности генома (экзон). Секвенирование экзома проводилось с помощью метода циклического лигазного секвенирования по технологии SOLiD™ (Applied Biosystems) на секвенаторе SOLiD 5500 xl, с предварительным выделением фрагментов ДНК, содержащих экзоны, из генома пациента с помощью TargetSeq™ Exome Enrichment Kit (Applied Biosystems). Биоинформационный анализ проводился с помощью программы LifeScope (Applied Biosystems). В анализ были включены гены *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, мутации которых ответственны за развитие аутосомно-доминантной СГХ, гены *LDLRAP1* и *CYP7A1*, мутации которых ответственны за развитие аутосомно-рецессивной СГХ, и гены

ABCG5 и *ABCG8*, мутации которых приводят к развитию бета-ситостеролемии. Мутаций, ответственных за развитие гиперхолестеринемии в генах *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *LDLRAP1*, *PCSK9* и *APOB*, не выявлено. Выявлены две мутации в гене ЛНП-Р (*LDLR*) – С68F и С270Х. Мутация С270Х была описана другими исследователями у больных СГХ, в т. ч. и в России. Наличие этой мутации приводит к прерыванию трансляции ЛНП-Р. Мутация С68F приводит к замене аминокислоты Сус на Phe и ранее не была описана у больных СГХ, однако ранее описана замена аминокислоты Сус в положении 68 на стоп-кодон, что косвенно подтверждает патогенность данной мутации.

Таким образом, с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, инструментальных тестов и анализа крови на ДНК-диагностику пациенту И. может быть поставлен окончательный диагноз: семейная гиперхолестеринемия, гомозиготная форма.

Больному были даны рекомендации по соблюдению строгой гиполипидемической диеты, дозированным физическим нагрузкам, назначена агрессивная липидснижающая по жизненным показаниям терапия (розувастатин 40 мг). За период наблюдения пациента удалось добиться снижения уровня ХС-ЛНП на 38% от исходного уровня.

При лечении больного И. была использована стандартная для таких случаев терапевтическая тактика – гиполипидемическая терапия высокими дозами розувастатина (Крестора) (20→40 мг/сут). К маю 2013 г. на дозировке Крестор 20 мг/сут удалось снизить уровень общего ХС с 20 до 13,7

ммоль/л, ХС-ЛНП с 14 ммоль/л до 12,34 ммоль/л. Активность ферментов печени и КФК были в пределах нормы. В мае 2013 г. на втором консилиуме пациенту к лечению было решено добавить эзетимиб 10 мг/сут.

В августе 2013 г., со слов бабушки пациента, по данным лабораторного анализа крови, сделанного в поликлинике №1 Шуйской ЦРБ, уровень общего холестерина был 12,2 ммоль/л, активность ферментов печени – в пределах нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гомозиготная гиперхолестеринемия – редкое заболевание, диагноз которого ставится на основании отягощенного семейного анамнеза по гиперхолестеринемии и раннему атеросклерозу у обоих родителей, очень высоких уровней общего ХС и ХС-ЛНП (>15 и 10 ммоль/л соответственно) и, по возможности, положительного теста на мутацию рецептора ЛНП (ДНК-диагностика). В плане дифференциальной диагностики следует исключить гомозиготность по наследственному дефекту АпоВ 100 (Familial FDB) и бета-ситостеролемию. Диагноз семейной дефектной АпоВ-гиперхолестеринемии маловероятен, т. к. даже у пациентов с гомозиготной СГХ уровень холестерина редко превышает 10 ммоль/л и атеросклероз развивается между 40 и 60 годами. Диагноз бета-ситостеролемии возможен (склонность к анемии и нормальный уровень общего ХС у отца и родной сестры пациента), но крайне маловероятен из-за редкой встречаемости. Верификация диагноза бета-ситостеролемии возможна



... мгновения, проведенные с близкими — это счастье неповторимых эмоций...

КРЕСТОР®
ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

Информация предназначена для работников здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения

AstraZeneca

000 «АстраЗенека Фармасьютикалз»,
125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495)
799-56-98, www.astrazeneca.ru
CRE_288.906.011_12/08/2014

после проведения сложного анализа экстракции липидов из плазмы и фракционирования стеролов с помощью газовой хроматографии [1]. Вместе с тем в новых рекомендациях по семейной гиперхолестеринемии 2013 г. диагноз бета-ситостеролемии в аналогичных клинических ситуациях должен быть исключен из-за схожести фенотипических проявлений гомоСГХ и бета-ситостеролемии [13].

Наблюдение за пациентами с СГХ необходимо проводить с привлечением неинвазивных методов контроля за динамикой атеросклеротического процесса на фоне терапии, в частности ультразвукового дуплексного сканирования. Согласно Рекомендациям ЕОК [17] по ведению пациентов с атеросклерозом периферических артерий, при выявлении стеноза более или равного 50% следует выполнять исследование не реже 1 раза в год.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями по лечению дислипидемий [2, 3, 12, 14] лечение детей с наследственной формой семейной гиперхолестери-

немии предполагает максимальное снижение уровня ХС-ЛНП не менее чем на 50%. Для пациентов с гомозиготной формой СГХ используют пожизненную терапию высокими дозами статинов или комбинированную липидснижающую терапию в сочетании с процедурами ЛНП-афереза. У детей с подтвержденным диагнозом семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии с 8-летнего возраста можно назначать статины в начальных дозах, если уровень ХС-ЛНП плазмы крови в двух определениях превышает 4 ммоль/л [14]. Определенные перспективы в лечении семейной ГЛП связаны с новыми инъекционными препаратами – ингибиторами проконвертазы PCSK9, которые проходят II–III фазы клинических исследований, в т. ч. и в России [15, 16].

Авторы планируют вернуться к этому клиническому наблюдению для обсуждения результатов комбинированной терапии и дальнейшей тактики ведения пациента И. Авторы будут признательны читателям за комментарии к представленному клиническому наблюдению.



ЛИТЕРАТУРА

- Rader D, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolaemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.*, 2003, 111: 1795-1803.
- Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, De Beaufort C, De Waele K, Scheen A, Rietzschel E, Mangano A, Panier JP, Ducobu J, Langlois M, Balligand JL, Legat P, Bleton V, Muls E, Van Gaal L, Sokal E, Rooman R, Carpentier Y, De Backer G, Heller FR. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*, 2011, 218 (2): 272-80.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.*, 2011, 5 (3): S1-8.
- Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*, 2009, 1: 76-83.
- Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, and McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N. Engl. J. Med.*, 328: 1150-1156.
- Goldstein J, Hobbs H, and Brown M. Familial hypercholesterolemia. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, and D. Valle, editors. McGraw-Hill. New York, New York, USA, 2001. 2863-2913.
- Sun XM et al. 1994. Familial hypercholesterolemia in China. Identification of mutations in the LDL-receptor gene that result in a receptor-negative phenotype. *Arterioscler. Thromb.*, 14: 85-94.
- Catapano A, Reiner Z, De Backer G et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011, 217S: S1-S44.
- Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 2003, 167: 1-13.
- Khachadurian AK, Uthman SM. Experiences with the homozygous cases of familial hypercholesterolemia. A report of 52 patients. *Nutr Metab.*, 1973, 15: 132-140.
- Bhattacharyya A.K, Connor W.E. Beta-sitosterolaemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J. Clin. Invest.*, 1974, 53: 1033-1043.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and untreated in general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, 2013.
- Garcia CK et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia caused by Mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*, 2001, 292: 1394-1398.
- 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, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.*, 2014, 171 (3) : 309-25.
- Lee P, Hegele RA. Current Phase II proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitor therapies for dyslipidemia. *Expert Opin Invest Drugs*, 2013.
- Mombelli G, Pavanello C et al. Novel therapeutic strategies for the homozygous familial hypercholesterolemia. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discovery*, 2013, 8 (2): 143-50.