



Редкие формы семейной гиперхолестеринемии, выявленные в Санкт–Петербурге и верифицированные результатами молекулярно–генетического исследования (разбор клинических случаев)

В. О. Константинов¹, А. В. Панов², М. П. Серебrenицкая¹, Н. А. Соничева³, Е. В. Константинов²

¹ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт–Петербург,

² ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт–Петербург,

³ Лаборатория Health-in-Code, Ла Корунья, Испания

Абстракт

Гено- и фенотипические проявления семейной гиперхолестеринемии весьма многообразны. Нами представлены два случая редких форм семейной гиперхолестеринемии – гомозиготная форма, выявленная у молодой женщины, проявляющаяся высоким уровнем ХС ЛНП, множественным ксантоматозом и субклиническим атеросклерозом коронарных и мозговых артерий, у которой при молекулярно-генетическом исследовании выявлены 2 разные мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности. Вторым случаем – гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии, обусловленная мутацией гена apoB-100, которая ранее в Санкт-Петербурге не встречалась.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, генотипические и фенотипические проявления мутации гена рецептора ЛНП и гена apoB-100, ранний атеросклероз, гиполипидемическая терапия при семейной гиперхолестеринемии.

Rare forms of familial hypercholesterolemia revealed in Saint–Petersburg (Russia) and verified by genetic investigation (clinical cases)

V. O. Konstantinov¹, A. V. Panov², M. P. Serebrenitskaya¹, N. A. Sonicheva³, E. V. Konstantinov²

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western Federal Medical Research Center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

³ Health-in-Code Laboratory, A Coruña, Spain

Abstract

Genotypic and phenotypic manifestations of familial hypercholesterolemia are of great variability. We represent two rare clinical cases of familial hypercholesterolemia. A young female with homozygous phenotype (high LDL-C levels, multiple tendon xanthomas and premature coronary and cerebral atherosclerosis). Genetic investigation showed revealed 2 different mutations in the LDL-receptor gene. The second case is due to the mutation in apoB-100 gene that was never seen before in the population of Saint-Petersburg.

Keywords: familial hypercholesterolemia, genotypic and phenotypic manifestations of LDL-receptor gene mutation and mutation of apoB-100, premature atherosclerosis, management of familial hypercholesterolemia.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – ауто-сомно-доминантное заболевание, вызванное чаще всего мутацией гена, кодирующего рецептор липопротеинов низкой плотности (р-ЛНП). Чрезвычайно редко встречающаяся гомозиготная форма СГХС – следствие наличия двух мутантных аллелей в локусе р-ЛНП, что практически полностью лишает пациента возможности удаления ЛНП из кровотока с помощью р-ЛНП [1]. Такие формы СГХС характеризуются очень высокими уровнями ЛНП в плазме крови, сухожильными ксантомами и ранним атеросклерозом [1–4]. При гетерозиготной форме СГХС сохраняется один нормальный аллель и, следовательно, примерно половина активности р-ЛНП. Высокие концентрации ЛНП в плазме крови способствуют захвату этих частиц экстрацеллюлярным матриксом, в том числе сосудистой стенки, что приводит к формированию ксантом и развитию атеросклероза. Гетерозиготная форма СГХС – весьма частое наследственное заболевание [1–4]. Из других, более редких причин, вызывающих СГХС, выделяют мутацию гена, кодирующего синтез апоВ-100 (FDP). При этой мутации нормальные р-ЛНП меньше захватывают эти частицы, что способствует их накоплению в плазме. Интересно, что частичная утилизация ЛНП в такой ситуации все же происходит, так как р-ЛНП способны связываться и с апоЕ [5]. Это заболевание чаще всего – результат миссенс-мутации гена, кодирующего синтез домена апоВ-100, который осуществляет основную связь с р-ЛНП. Ген локализован во 2 хромосоме, а его мутация характеризуется тем, что в полипептидной цепи белка апоВ-100 (который он кодирует) аминокислота аргинин в положении 3500 заменена на глютамин (R 3500 Q). В Москве эта мутация описана лишь у 4,5% пациентов с СГХС, в Санкт-Петербурге мутация гена апоВ-100 до сих пор не была найдена [6]. Недавно в Москве была найдена другая мутация гена апоВ [7], которая встречается в популяции крайне редко. Еще одна форма СГХС связана с мутацией гена, кодирующего синтез фермента пропротеинконвертазы субтилизин кексин типа 9 (PCSK9). При миссенс-мутациях этого гена увеличивается деградация р-ЛНП, что ведет к гиперхолестеринемии. Интересно, что при некоторых миссенс-мутациях этого же гена сродство PCSK9 к р-ЛНП резко снижается, что заставляет их более активно захватывать ЛНП из плазмы и препятствует развитию атеросклероза. Носительство этой «выгодной» мутации у людей белой расы встречается в 3,2% [5].

СГХС можно диагностировать исследуя пуповинную кровь новорожденных. Сухожильные ксантомы – специфический признак заболевания, однако обычно они начинают выявляться в возрасте старше 20 лет и нередко бывают едва различимыми, что требует определенного навыка при их диагностике. Ишемическая болезнь сердца

(ИБС) развивается рано, в особенности у мужчин [8]. Около 5% ранних инфарктов миокарда (ИМ) встречается у лиц с СГХС [1, 9].

В клинической практике диагностика СГХС осуществляется преимущественно путем оценки фенотипических признаков – высокого уровня ХС ЛНП, наличия сухожильных ксантом, а также ранней ИБС у пробанда либо ближайших родственников [2, 10]. Молекулярно-генетические методы идентификации мутаций чрезвычайно сложны и трудоемки [5], и вопрос о показаниях к их использованию нуждается в обсуждении.

Клиническое наблюдение № 1

Больная Т., 23 лет (1993 г. р.), направлена в Центр диагностики, профилактики и лечения атеросклероза и дислипидемий СЗГМУ им. И.И. Мечникова из СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова в связи с подозрением на семейную гиперхолестеринемию.

Предъявляла жалобы на головные боли диффузного характера, часто на фоне повышения артериального давления (АД), одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице до 3 этажа), периодические длительные (до 3 часов) жгущие боли за грудиной (преимущественно на фоне психоэмоционального напряжения).

В возрасте 1 года у больной были обнаружены подкожные узелки в области крупных суставов, в связи с чем многократно обследовалась у специалистов разного профиля, в том числе с использованием биопсии, однако гиперхолестеринемия была выявлена лишь в 10-летнем возрасте (уровень общего ХС составлял 21 ммоль/л). В дальнейшем больная неоднократно госпитализировалась в кардиологические отделения для дообследования и лечения. В 2012 г. при эхокардиографическом исследовании выявлена аномалия развития корня аорты, подозрение на моностворчатый аортальный клапан, умеренно тяжелый аортальный стеноз (градиент давления 51 мм рт. ст.). В этом же году проведена коронарография: коронарные артерии без значимых стенозов, отходят типично, данных за наличие градиента давления между левым желудочком и аортой не получено. Рекомендовано консервативное лечение. В 2017 г. в связи с наличием выраженной гиперхолестеринемии и атипичной клиники стенокардии (одышка при физической нагрузке) проведена стресс-эхокардиография, которая оказалась положительной по клиническим, ЭКГ и Эхо-КГ признакам (достигнута нагрузка 9,5 METs, продолжительность пробы 8 мин. 39 сек., проба прекращена в связи с одышкой, максимальная ЧСС – 162 уд/мин, максимальное АД – 150/60 мм рт. ст.; на высоте нагрузки регистрировалась горизонтальная депрессия сегмента ST: II, III, AVF, V₄–V₆ на 3 мм; на ЭхоКГ появилась акинезия верхушки, дистальных, срединных сегментов МЖП, гипокинезия передних базальных отделов МЖП, гипокинезия дистальных отделов



передней, нижней стенок ЛЖ; аортальный клапан – значимое нарастание среднего градиента на надклапанном аортальном стенозе). Учитывая положительные результаты стресс-ЭхоКГ, выполнена коронарография: тип коронарного кровоснабжения правый, левая коронарная артерия, ствол – без значимого стенозирования, передняя межжелудочковая артерия – с умеренными изменениями, правая коронарная артерия – стеноз устья до 50%, дистально – с умеренными изменениями. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий выявлены диффузные атеросклеротические изменения в виде неравномерного утолщения и уплотнения комплекса интима-медиа на всем протяжении ОСА с двух сторон с формированием гетерогенных бляшек в н/3 ОСА (до 40%), в/3

ОСА (до 50%), в бифуркациях ОСА (до 45–50%), в устьях и луковицах ВСА (35–40%) с двух сторон.

С 13 лет отмечает повышение АД до 180/100 мм рт. ст., гипотензивную терапию получает эпизодически.

С 2012 года нерегулярно лечится розувастатином в дозе 40 мг либо аторвастатином в дозе 80 мг и процедурами плазмафереза и каскадной плазмофильтрации.

Из осложнений заболевания – дистрофические изменения роговицы, стеатогепатит, обменная нефропатия.

Рост пациентки 155 см, вес 41 кг. Множественные сухожильные ксантомы разной локализации, липоидные дуги роговицы (см. рис. 1). Следует отметить, что на фоне проводимой гиполипидемической

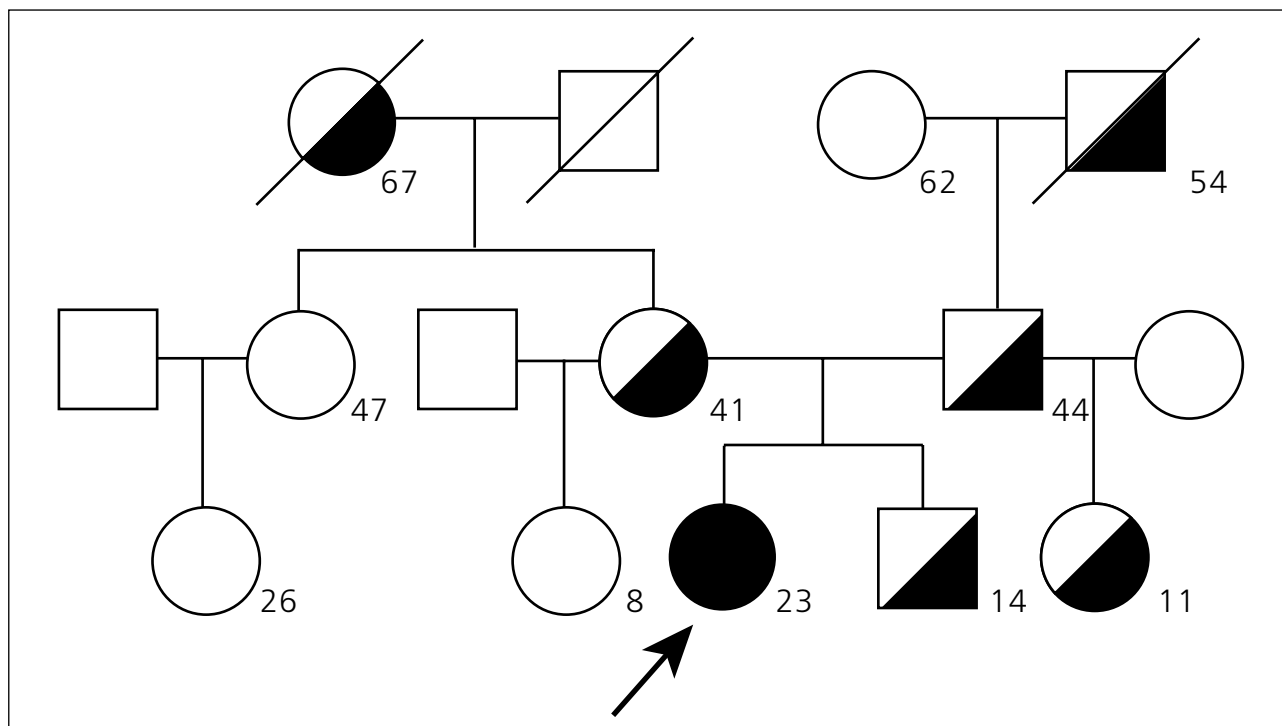
Рис. 1. Множественные сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы у больной Т., 23 лет, с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией



терапии отмечен значительный регресс сухожильных ксантом. Пульс ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, 76 ударов в 1 мин. Первый тон на верхушке слегка приглушен, легкий систолический шум над проекцией аорты. Со стороны других органов и систем – без патологии.

На рис. 2 представлена родословная больной Т., 23 лет. Пробанд помечен стрелкой. Цифры обозначают возраст членов родословной на момент обследования или возраст смерти. Как видно, гомозиготная пациентка имеет двух гетерозиготных родителей. Известно, что родители не имеют серьезных заболеваний, но у обоих – высокие

Рис. 2. Родословная больной Т., 23 лет, с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией



Примечание: цифры обозначают возраст членов родословной во время обследования или возраст при смерти, лет. Стрелкой показан пробанд с гомозиготной формой СГ

уровни холестерина (ОХС у отца 8–9 ммоль/л, у матери 10,5–11,0 ммоль/л). Родители пациентки проживают в другом регионе, поэтому их обследование затруднено, однако нам удалось получить биологический материал (слюну) для молекулярно-генетического исследования у матери больной. Как видно из рисунка, родители больной находятся в разводе и имеют новые семьи со своими детьми. Гиперхолестеринемия (7,2 ммоль/л) имеется у родного брата пациентки, 14 лет, а также сводной сестры по линии отца, 11 лет (6,2 ммоль/л). Известно также, что дедушка больной (по линии отца) умер от инфаркта миокарда в возрасте 54 лет.

В табл. 1 представлены результаты динамического наблюдения за изменениями липидных показателей крови у больной Т., 23 лет, с семейной ГХС. Обращают на себя внимание высокие исходные концентрации общего ХС и ХС ЛНП (характерные для гомозиготных форм СГХС), а также низкие значения ХС ЛВП, не свойственные молодым женщинам. Видно также значительное снижение уровней атерогенных липопротеинов (на фоне процедур

плазмообмена и каскадной плазмофильтрации) и их быстрое возвращение к исходным уровням, что, скорее всего, говорит о низкой приверженности пациентки к медикаментозной терапии либо о толерантности к статинам.

Молекулярно-генетическое исследование методом NGS (Next Generation Sequencing) в сочетании с методом Сэнгера выполнено в лаборатории Health-in-Code (Испания). В результате было найдено два генетических варианта, ассоциированных с развитием СГХС, в гене р-ЛНП. В случае, когда каждый вариант поражает разные аллели одного и того же гена (такое состояние называют компаунд-гетерозиготой), ожидаемым клиническим фенотипом будет гомозиготная СГХС. Мутация Val806Glyfs*11 была описана ранее в ассоциации с СГХС. Эта мутация нарушает синтез белка и называется null allele, или мутация 1-го класса. Данный тип мутации ассоциируется с более тяжелым фенотипом и худшим ответом на липидснижающую терапию, чем при других мутациях. Такая же мутация в гетерозиготной форме была найдена у матери пробанда. Вторая мутация,

Таблица 1. Липидные показатели крови больной Т., 23 лет, с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией

Дата / Липиды*	12.03.12	12.05.12	26.07.12	14.08.12	05.04.13	11.04.14	23.04.14	10.10.16	25.10.16
ХС	14,79	5,65	16,72	4,66	19,28	23,6	5,36	17,25	5,06
ХС ЛНП	13,29	4,22	15,21	3,48	17,94	19,38	3,48	11,61	2,98
ХС ЛВП	0,94	0,95	0,9	0,8	0,92	1,62	0,75	1,39	0,82
ЛОНП	0,56	0,48	0,61	0,38	0,42	0,78	0,54	0,33	0,33
ТГ	1,21	1,05	1,33	0,82	0,92	1,7	1,17	0,71	0,82
КА	14,7	4,95	17,58	4,83	19,96	13,57	13,57	11,41	5,17

Примечание: ХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности (по А. Н. Климову).

найденная у больной Т., 23 лет, Asp569Val, ранее не была описана и ее не находили в общей популяции. Эта мутация поражает очень важный участок гена р-ЛНП, где десятки других мутаций были четко ассоциированы с развитием СГХС.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка С., 42 лет, наблюдается в нашем центре с 1996 г. в связи с гиперхолестеринемией (исходный уровень ХС – 11–12 ммоль/л). Детально обследована для исключения вторичного характера характера ДЛП (эндокринной патологии, заболеваний печени и почек не найдено). Ангинозных болей нет, в течение последнего года – умеренная АГ (140/90 мм рт. ст.). Менструальный цикл сохранен, миома матки. Рост 164 см, вес 60 кг, ксантом, ксантелазм, липоидных дуг роговицы нет. Клинических и инструментальных данных в пользу ИБС нет. Комплекс интима-медиа сонных артерий не утолщен. В течение нескольких лет принимает крестор 40 мг и эзетрол 10 мг с хорошим эффектом (ХС – 4,3 ммоль/л, ХС ЛНП – 1,38 ммоль/л, ХС ЛВП – 2,1 ммоль/л, ЛОНП – 0,82 ммоль/л, ТГ – 1,8 ммоль/л, КА – 1,0 ед.).

Как видно на рис. 3, у пробанда нет родных братьев и сестер, а также своих детей. Матери пробанда сейчас 79 лет, она страдает АГ, уровень ХС в норме, отец погиб в возрасте 56 лет (серьезных заболеваний не было, об уровне ХС ничего не известно). У тети (сестры отца) гиперхолестеринемия (ХС – 14 ммоль/л), она переносила мозговой инсульт в возрасте 46 лет. У племянника уровень ХС – 9,0 ммоль/л, постоянно получает терапию статинами.

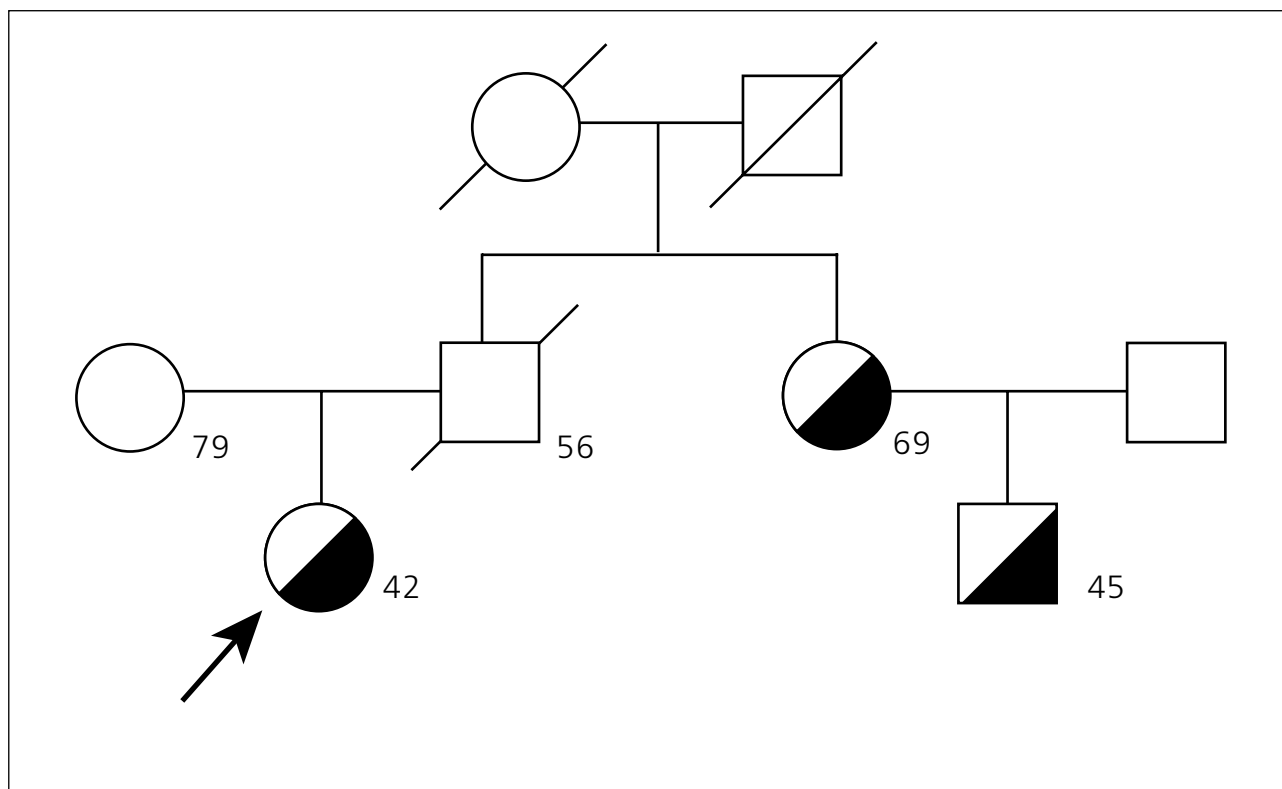
Молекулярно-генетическое исследование, проведенное в лаборатории Health-in-Code (Испания), выявило мутацию в гене апоВ-100 Arg3527Gln (R3500 Q), которая является одним из самых частых вариантов, известных в этом гене и вызывающих

СГХС [11]. В то же время, несмотря на многолетний целевой скрининг с целью выявления СГХС, проводимый нами в Санкт-Петербурге в сотрудничестве с профессорами Б.М. Липовецким и М.Ю. Мандельштамом, до сих пор не было зарегистрировано ни одного случая мутации гена апоВ-100 [6, 12]. Этот дефект встречается главным образом в Центральной Европе с частотой 1:1000 человек и характеризуется более низкими, по сравнению с мутацией гена р-ЛНП, концентрациями ХС ЛНП. Только у гомозигот с FDP уровень ХС ЛНП становится сопоставимым с гетерозиготами по мутации гена р-ЛНП [13]. Это объясняется тем, что предшественники ЛНП – ремнанты ЛОНП имеют нормальную структуру своего ключевого белка – апоЕ, благодаря которому они хорошо удаляются из кровотока специфическими рецепторами [14]. Интересно, что у представляемой нами пациентки, помимо мутации апоВ-100, обнаружен фенотип Е3/Е4, что также может повышать уровень ХС ЛНП в популяции, однако при СГХС большого значения не имеет.

Заключение

СГХС – наследственное заболевание, диагностика которого требует определенных знаний и навыков. Далеко не всегда врачам удается быстро поставить верный диагноз, а это нередко ведет к несвоевременной и неадекватной тактике ведения таких больных. Первый из представленных здесь случаев – яркий тому пример. Так, несмотря на очевидность ксантоматоза, появившегося у больной в раннем детстве, отягощенной наследственности, диагноз «СГХС» был поставлен лишь в возрасте 10 лет, а адекватное лечение начато лишь с 19 лет (известно, что такие больные редко доживают без лечения до 20-летнего возраста). Течение заболевания у представленной больной имеет неуклонно прогрессирующий характер: есть

Рис.3. Родословная пациентки С., 42 лет, с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, обусловленной мутацией гена апоВ-100



Примечание: цифры обозначают возраст членов родословной во время обследования или возраст при смерти, лет. Стрелкой показан пробанд с гомозиготной формой СГ

признаки достоверной коронарной недостаточности, налицо прогрессирование атеросклероза коронарных и брахиоцефальных артерий, а выраженные колебания уровней атерогенных фракций крови говорят о неадекватности проводимой терапии. Больная привержена экстракорпоральным способам лечения, однако лекарственная терапия, которая должна проводиться систематически, здесь явно не выполняет своей функции. В таких случаях, наряду с максимально переносимыми дозами статинов, следует рассмотреть возможность применения современной нестатиновой терапии [15]. В России с этой целью доступны эзетимиб (Эзетрол), алирокумаб (Пралуэнт) и эволокумаб (Репата). Последний препарат показал эффективность при гомозиготной СГХС [15]. В данном случае чрезвычайно важную роль играет молекулярно-генетическое исследование, позволившее выявить 2 разных мутации гена р-ЛНП, одна из которых подтверждена в дальнейшем у матери пациентки. Это открывает широкие возможности для проведения каскадного скрининга среди многочисленных родственников больной, в первую очередь детей, и проведения максимально ранних лечебно-профилактических мероприятий.

Второй представленный нами случай также представляет интерес, так как связан с редко встречающейся мутацией гена апоВ-100. До этого

случая в Санкт-Петербурге у пробандов больных СГХС было найдено 35 мутаций, но все они относились к мутациям гена р-ЛНП. В этой связи высказывалось предположение, что FDB – чрезвычайно редкая для популяции Санкт-Петербурга форма СГХС [6], что, скорее всего, соответствует действительности. Интересно, что у второй пациентки, помимо гиперхолестеринемии, отсутствуют какие-либо фенотипические проявления СГХС, включая сухожильные ксантомы, ИБС и даже субклинический атеросклероз. Это можно объяснить тем, что FDB сама по себе относительно более легкая форма СГХС, по сравнению с проявлениями мутации гена р-ЛНП, а также хорошим ответом на медикаментозную гипوليлипидемическую терапию с достижением целевых значений ХС ЛНП и высоким уровнем антиатерогенной фракции липопротеинов (ХС ЛВП).

С целью наиболее ранней диагностики и терапии больных с семейной гиперхолестеринемией большое внимание должно быть уделено целевым скринингам населения, включая популяции детского и подросткового возраста.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.



Список литературы

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: *Familial hypercholesterolemia*. In Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B. (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edition. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2863–913.
2. Hopkins PN, Toth HH, Ballantyne CM, Rader DJ. *Familial Hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *J Clin Lipidology* 2011;5(3suppl):S9–S17.
3. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:407–20.
4. *Familial hypercholesterolemia – epidemiology, diagnosis and screening*. Singh S, Bittner V. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):482. Doi: 10.1007/s11883-014-0482-5. Review.
5. Lipovetsky BM. *Inherited dyslipidaemias: pathogenesis, clinical manifestations and treatment – clinician's guide*. SPb.: Eko-Vector. 2015: 144 p. Russian (Липовецкий БМ. Наследственные дислипидемии: патогенез, клиника, коррекция: руководство для врачей. – СПб.: Эко-Вектор, 2015, 144с.).
6. Mandelshtam MYu. What did investigation of familial hypercholesterolemia give to understanding of genetics of dyslipidaemias? *Medical genetics*. 2003;2(12):509–19. Russian (Мандельштам МЮ. Что дало изучение семейной гиперхолестеринемии для понимания генетики дислипидемий? *Медицинская генетика*. 2003;2(12):509–19).
7. Prus YuA, Sergienko IV, Malyshev PP, Komar OA, Popova AB, Sonicheva NA. A rare genetic mutation in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2017;2:84–90. Russian (Прус ЮА, Сергиенко ИВ, Малышев ПП, Комар ОА, Попова АВ, Соничева НА. Редкая мутация гена АО у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии* 2017;2:84–90).
8. Lipovetsky BM, Mandelshtam MYu, Konstantinov VO. Clinico-genetical peculiarities of probands with familial hypercholesterolemia and members of their families, observed in Saint-Petersburg during 10 years and more. *Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2015;1:41–6. Russian (Липовецкий БМ, Мандельштам МЮ, Константинов ВО. Клинико-генетические особенности пробандов с семейной гиперхолестеринемией и членов их семей, наблюдавшихся в Санкт-Петербурге на протяжении 10 лет и более. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015;1:41–6).
9. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1533–43.
10. Ezbov MV, Sergienko IV, Rozbkova TA, Kukharchuk VV, Kononov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Sbcherbakova MYu, Leontieva IV, Bazhan SS, Voevoda MI, Shaposhnik II. *Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (Russian guidelines)*. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2017;10(2):72–9. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, Еришова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербак МЮ, Леонтьева ИВ, Бажан СС, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (Российские рекомендации). *Вестник соврем. клин. мед.* 2017;10(2):72–9).
11. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ: Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:587–91.
12. Konstantinov VO. *Subclinical atherosclerosis (diagnosis and management)*. SPB: INCART. 2006; 160 p. Russian (Константинов ВО. Доклинический атеросклероз (диагностика и лечение) С-Пб.: ИНКАРТ, 2006. – 160 с.).
13. Myant N. *Familial defective apoB-100. Atherosclerosis*. 1993; Vol 104: 1–18.
14. Rader D, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003;112:1795–1803.
15. Konstantinov VO. The role of nonstatin therapy in lowering of low density lipoprotein concentrations and decreasing of the risk of atherosclerotic cardiovascular complications. *Cardiology*. 2017;5:68–72. Russian (Константинов ВО. Роль терапии без статинов для снижения концентрации липопротеинов низкой плотности и уменьшения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиология*. 2017;5:68–72).