



Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки – двойной гетерозиготы с семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0007

© А.Н. Мешков^{1,2}, В.И. Михайлина¹, С.А. Сметнев¹, А.В. Киселева¹, Е.А. Сотникова¹, О.М. Драпкина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Абстракт

Представлен клинический случай пациентки с семейной гиперхолестеринемией, с выраженным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (в анамнезе до 10,57 ммоль/л) и двумя гетерозиготными вероятно патогенными вариантами в двух генах LDLR (ENSP00000454071.1:p.Gly592Glu) и APOB (ENSP00000233242.1:p.Arg3527Gln). На фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением холестерина и животных жиров, приема трёхкомпонентной гиполипидемической терапии, состоящей из аторвастатина 40 мг/сут, эзетимиба 10 мг/сут и алирокумаба 150 мг подкожно 1 раз в две недели, удалось снизить уровень ХС ЛНП с 10,57 ммоль/л до 3,29 ммоль/л (-68,9%). Недостижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентки связано, во-первых, с исходным крайне высоким значением, а во-вторых, по-видимому, со сниженной эффективностью гиполипидемической терапии при сложных генетических нарушениях.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, двойная гетерозигота, LDLR, APOB, аторвастатин, эзетимиб, алирокумаб.

Для цитирования: Мешков Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-5989-6233; Михайлина Виктория Игоревна – ORCID 0000-0002-5375-7328; Киселева Анна Витальевна – ORCID: 0000-0003-4765-8021; Сметнев Степан Александрович – ORCID: 0000-0002-8493-4761; Сотникова Евгения Андреевна – ORCID 0000-0002-8395-4146, Драпкина Оксана Михайловна – ORCID: 0000-0002-4453-8430. Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки - двойной гетерозиготы с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):53–58. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0007.

Clinical manifestations and efficacy of lipid-lowering therapy in a double heterozygous patient with familial hypercholesterolemia

A.N. Meshkov^{1,2}, V.I. Mikhailina¹, S.A. Smetnev¹, A.V. Kiseleva¹, E.A. Sotnikova¹, O.M. Drapkina¹

¹ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

We present a clinical case of a patient with familial hypercholesterolemia (FH), a marked increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (in the anamnesis up to 10.57 mmol/L), and two heterozygous probably pathogenic variants in two genes: LDLR (ENSP00000454071.1:p.Gly592Glu) and APOB (ENSP00000233242.1:p.Arg3527Gln). While following a strict lipid-lowering diet with restrictions on cholesterol and animal fats and taking a triple lipid-lowering therapy consisting of atorvastatin 40 mg/day, ezetimibe 10 mg/day, and alirocumab 150 mg subcutaneously once every two weeks, it was possible to reduce the level of LDL-C from 10.57 mmol/L to 3.29 mmol/L (a reduction of 68.9%). Failure to achieve the target level of LDL-C in the patient is associated, firstly, with the extremely high initial value and, secondly, apparently, with the reduced effectiveness of lipid-lowering therapy for complex genetic disorders.

Keywords: familial hypercholesterolemia, double heterozygote, LDLR, APOB, atorvastatin, ezetimibe, alirocumab.

For citation: Alexey N. Meshkov – ORCID 0000-0001-5989-6233; Mikhailina Viktoria Igorevna – ORCID 0000-0002-5375-7328; Anna V. Kiseleva – ORCID 0000-0003-4765-8021; Stepan A. Smetnev – ORCID: 0000-0002-8493-4761; Evgeniia A. Sotnikova – ORCID 0000-0002-8395-4146, Oxana M. Drapkina – ORCID 0000-0002-4453-8430. Clinical manifestations and efficacy of lipid-lowering therapy in a double heterozygous patient with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):53–58. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0007.

Received/Поступила: 21.04.2023

Review received/Рецензия получена: 19.05.2023

Accepted/Принята в печать: 20.05.2023

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — это наследственное моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-кодминантным типом наследования, характеризующееся повышенным уровнем ХС ЛНП и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [1]. СГХС вызывается мутациями генов, которые кодируют белки, участвующие в метаболизме липопротеидов, в результате чего нарушается захват клетками частиц липопротеидов низкой плотности и в крови повышается уровень ХС ЛНП. Наиболее часто СГХС вызывается мутациями в генах LDLR, APOB или PCSK9 [2, 3]. Выделяют следующие формы заболевания: гетерозиготная СГХС, при которой имеется один дефектный аллель в гене, связанном с развитием СГХС; гомозиготная СГХС, при которой имеется два одинаковых дефектных аллеля в одном гене, связанном с развитием СГХС; компаунд-гетерозиготная СГХС, при которой имеется два разных дефектных аллеля в одном гене, связанном с развитием СГХС; двойная гетерозиготная СГХС, при которой имеется два разных дефектных аллеля в двух генах, связанных с развитием СГХС (LDLR + APOB или LDLR + PCSK9) [4]. Гетерозиготная форма СГХС — это одно из самых распространенных моногенных заболеваний человека. Частота заболевания среди взрослого населения РФ составляет 1 на 173 человека. Гомозиготная и компаунд-гетерозиготная формы СГХС встречаются существенно реже, 1 на 300 000 — 1 на 160 000 человек [4, 5]. Распространенность

двойной гетерозиготной формы неизвестна, однако, учитывая расчетные данные и данные когортных исследований пациентов с СГХС, она может быть еще ниже, чем гомозиготная и компаунд-гетерозиготная формы [6, 7]. В литературе описано всего несколько десятков пациентов с СГХС — двойных гетерозигот. В данной статье мы приводим описание клинического течения заболевания и эффективности гиполипидемической терапии у первой пациентки с СГХС — двойной гетерозиготы, выявленной в РФ.

Клинический случай

Пациентка 52 лет, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в рамках регистра пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии «РЕНЕССАНС» [8]. Из анамнеза известно, что впервые повышение уровня общего холестерина (ОХС) у пациентки было выявлено в 2005 году в возрасте 35 лет, однако точные значения она не помнит. В возрасте 39 лет в 2009 году выявлено повышение уровня ОХС до 12,8 ммоль/л, в связи с чем проходила обследование у липидолога. При осмотре обнаружены ксантомы ахилловых, коленных, пястных сухожилий с обеих сторон. Рост — 167 см, вес — 60 кг, ИМТ — 21,51 кг/м². Пациентка вела малоподвижный образ жизни, не курила, алкоголь не употребляла. Данные семейного анамнеза: мать 76 лет, жива. Отец умер в возрасте 75 лет от пневмонии. С родной сестрой 42 лет контакты не поддерживает, уровень ОХС неизвестен. Сыну

24 года, ОХС в настоящий момент неизвестен (в 12-летнем возрасте ОХС – 6,3 ммоль/л). В анализах крови на фоне умеренной гипоплипидемической диеты уровень ОХС – 10,22 ммоль/л, ХС ЛНП – 8,31 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – 1,53 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 0,84 ммоль/л. При дуплексном сканировании каротидных артерий выявлены две атеросклеротические бляшки: одна в левой внутренней сонной артерии (ВСА) со стенозом 20%, другая в бифуркации правой общей сонной артерии (ОСА) со стенозом 20%. Данных за наличие ишемической болезни сердца (ИБС) не получено. Учитывая наличие выраженной гиперхолестеринемии, данных анамнеза и осмотра, установлен «определенный» диагноз гетерозиготная форма СГХС (по шкале The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) – 11 баллов). Пациентке были даны рекомендации по изменению образа жизни, соблюдению гипоплипидемической диеты, выполнению регулярных аэробных физических нагрузок. Назначена гипоплипидемическая терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сут.

В декабре 2018 года пациентка вновь обратилась к липидологу в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава

России. При биохимическом анализе крови: уровень ОХС – 12,90 ммоль/л, ХС ЛНП – 10,57 ммоль/л. Ранее назначенную гипоплипидемическую терапию не принимала. Жалоб на самочувствие не предъявляла. Врачом было настоятельно рекомендовано начать прием гипоплипидемической терапии: на фоне приема аторвастатина 40 мг/сут уровень ОХС снизился до 9,14 ммоль/л, а ХС ЛНП – до 7,28 ммоль/л. Учитывая недостижение целевых значений уровня ХС ЛНП, дополнительно пациентке был назначен алирокумаб в дозировке 150 мг подкожно 1 раз в две недели. На этом фоне в апреле уровень ОХС составил 6,3 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,96 ммоль/л, Лп(а) – 83 мг/дл. От дальнейшего усиления гипоплипидемической терапии пациентка отказалась. Впоследствии отказалась и от приема аторвастатина, продолжив монотерапию алирокумабом 150 мг 1 раз в 2 недели. На этом фоне уровень ОХС равен 8,5 ммоль/л, ХС ЛНП – 5,5 ммоль/л (табл. 1).

В декабре 2022 года проходила повторное обследование в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Рекомендован прием трехкомпонентной гипоплипидемической терапии: аторвастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут и алирокумаб 150 мг 1 раз в две недели, а также соблюдение гипоплипидемической диеты.

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра

Исследуемый параметр	ОХС, (ммоль/л)	ТГ, (ммоль/л)	ХС ЛВП, (ммоль/л)	ХС ЛНП, (ммоль/л)	% снижения ХС ЛНП от макс.	Лп(а), (мг/дл)
23.06.2009 (38 лет) Без терапии	12,8					
28.05.2010 (39 лет) Диета	10,22	0,84	1,53	8,13		
03.12.2018 (48 лет) Без терапии	12,9	1,28	1,74	10,57		
31.01.2019 (48 лет) Аторвастатин 40 мг/сут + диета	9,14	0,55	1,61	7,28	31	
04.04.2019 (48 лет) Диета, аторвастатин 40 мг/сут, алирокумаб 150 мг 1 раз в 2 недели	6,3	0,81	1,97	3,96	62,5	83
27.11.2022 (52 года) Диета, алирокумаб 150 мг 1 раз в 2 недели	8,5			5,5	48	
23.12.2022 (52 года) Диета, аторвастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, алирокумаб 150 мг 1 раз в 2 недели	5,2	0,94	1,48	3,29	68,9	

Примечания: ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, Лп(а) – липопротеид(а).

На этом фоне уровень ОХС составил 5,2 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,29 ммоль/л (см. табл. 1). Пациентка продолжает вести малоподвижный образ жизни. Вредные привычки по-прежнему отрицает. Жалоб на состояние здоровья не предъявляет. При осмотре: рост — 167 см, вес — 59 кг, ИМТ — 21,16 кг/м², сохраняются ксантомы ахилловых, коленных, пястных сухожилий с обеих сторон. При дуплексном сканировании каротидных артерий в 2021 году — без значительной отрицательной динамики в сравнении с результатами аналогичного исследования, проведенного в 2009 году. Также были выявлены две атеросклеротические бляшки: одна в левой ВСА со стенозом 20%, и другая в бифуркации правой ОСА со стенозом 25%. При мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий гемодинамически значимых стенозов не выявлено. У пациентки ранее диагностирован хронический поверхностный гастрит, в качестве профилактики обострения заболевания терапевтом было рекомендовано частое дробное питание, из рациона дополнительно исключены продукты, сильно стимулирующие секрецию желудка.

Данные генетического обследования

Учитывая выраженное повышение уровня ОХС и ХС ЛНП, пациентке проводилась генетическая диагностика на наличие патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, APOE, связанных с развитием моногенных заболеваний с повышением уровня ОХС и ХС ЛНП. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Пациентка подписала информированное согласие.

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из крови проводилось с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия), измерение концентрации с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Генетический анализ был выполнен методом секвенирования следующего поколения (NGS) на секвенаторе Nextseq 550 (Illumina, США) с использованием таргетной панели и набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария). Диагностическая панель включала белок-кодирующие регионы 24 генов и 2095 ВНП, входящих в различные шкалы генетического риска хронических неинфекционных заболеваний [9, 10]. Все этапы секвенирования были выполнены согласно протоколам производителей. Биоинформатический анализ данных проводился с применением специализированных программ: FastQC, Trimmomatic, Bwa-mem, GATK, ANNOVAR и VEP [7], и включал гены LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, APOE. В качестве референсной использовалась последовательность генома человека Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37). Для описания ВНП

были использованы рекомендации Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org). Патогенность выявленных ВНП оценивалась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [11], а также рекомендаций ACMG 2015 [12], кроме того, учитывались базы данных OMIM, gnomAD, ClinVar, HGMD, LOVD и литературные данные [10].

В результате генетического анализа были выявлены два гетерозиготных вероятно патогенных ВНП в генах LDLR (ENSP00000454071.1:p.Gly592Glu) и APOB (ENSP00000233242.1:p.Arg3527Gln). Других (вероятно) патогенных ВНП в генах PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8 и APOE выявлено не было.

Обсуждение

Пациенты с СГХС со сложными генетическими формами, такими как гомозиготная, компаунд-гетерозиготная или двойная гетерозиготная форма, являются крайне редкими, но наиболее тяжелыми больными в практике врача-кардиолога. Вопросы прогноза и лечения пациентов с гомозиготной и компаунд-гетерозиготной генетическими формами СГХС относительно хорошо изучены. В то же время пациентов с двойной гетерозиготной формой в литературе описано сравнительно мало, поэтому аспекты клинического течения, прогноза и лечения таких пациентов недостаточно изучены. Здесь мы представили описание клинического течения заболевания и эффективности гиполипидемической терапии у первой пациентки с СГХС — двойной гетерозиготы, выявленной в РФ.

У данной пациентки уровень ХС ЛНП без лечения составил 10,57 ммоль/л, что существенно выше, чем средние значения пациентов с гетерозиготной формой из регистра РЕНЕССАНС — 6,6±2,1 ммоль/л, и мирового регистра пациентов с СГХС — 5,43 (4,32–6,72) ммоль/л, и сопоставимо с уровнем других 23 описанных в мире двойных гетерозигот с СГХС — 8,8 (7,01–11,51) ммоль/л, но меньше чем у пациентов с компаунд-гетерозиготной и гомозиготной формой СГХС — 14,7 (11,6–18,4) ммоль/л [1, 8, 13, 14]. При этом у пациентки без анамнеза длительной гиполипидемической терапии на момент 52 лет не выявлено значимого коронарного атеросклероза или атеросклероза периферических артерий. При дуплексном сканировании каротидных артерий в динамике не отмечено агрессивного прогрессирования атеросклероза в период наблюдения продолжительностью 13 лет. У пациентки нет клинических и инструментально подтвержденных признаков ИБС, что может быть связано с женским полом и отсутствием других факторов риска (артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета 2 типа), однако это не исключает возможности возникновения ИБС у нее в дальнейшем, так как у пациентов с СГХС риск развития ИБС существенно повышен и зависит от исходного уровня ХС ЛНП, при уровне

выше 8,5 ммоль/л у более 26% пациентов развивается ИБС [1].

В целом гиполипидемическая терапия у пациентов – двойных гетерозигот может быть менее эффективна по сравнению с гетерозиготной формой из-за более высокого исходного уровня и наличия дополнительного генетического дефекта. В данном случае на фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением растительных и животных жиров, приема трёхкомпонентной гиполипидемической терапии, состоящей из аторвастатина 40 мг/сут, эзетимиба 10 мг/сут и алирокумаба 150 мг подкожно 1 раз в две недели, удалось снизить уровень ХС ЛНП на 68,9% с 10,57 ммоль/л до 3,29 ммоль/л. Таким образом, пациентка не достигла целевого уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП у пациентки было меньше, чем в группе у 23 пациентов с гетерозиготной формой СГХС из опубликованной нами ранее работы, где на фоне трехкомпонентной гиполипидемической терапии (высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб + ингибитор PCSK9) в среднем снижение составило 87,6% от исходного уровня и более 60% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП [15]. При этом эффективность ингибиторов PCSK9 у таких пациентов остается высокой, в нашем случае алирокумаб 150 мг 2 раза в месяц обеспечил дополнительное снижение

уровня ХС ЛНП на 45–48% от исходного. В другой работе у трех пациентов – двойных гетерозигот было выявлено в среднем 58% снижение уровня ХС ЛНП при добавлении к терапии алирокумаба в дозе 150 мг 2 раза в месяц, в отличие от лечения компаунд-гетерозиготной и гомозиготной формы, где на аналогичной дозе снижение составило около 30% [16]. Недостижение целевого уровня ХС ЛНП у целого ряда пациентов с СГХС, несмотря на применение трехкомпонентной гиполипидемической терапии, показывает необходимость внедрения в клиническую практику новых гиполипидемических препаратов, таких как бемпедоевая кислота и эвинакумаб, а также более широкого внедрения процедур ЛНП-афереза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Список литературы / References

1. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;6:398(10312):1713-1725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
2. Meshkov AN, Stambolsky DV, Krapivner SR, Bochkov VN, Kukbarchuk VV, Malyshev PP Low density lipoprotein receptor gene mutations in patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Cardiology*. 2004;44(9):58-61. In Russian. (Меишов А.Н., Стамбольский Д.В., Крапивнер С.Р., Бочков В.Н., Кухарчук В.В., Малышев П.П. Мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии. *Кардиология*. 2004;44(9):58-61). doi: 10.18699/VJGB-22-38.
3. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, Zotova E, Sotnikova E, Petukhova A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):66. doi: 10.3390/genes12010066.
4. Ezbov MV, Bazhan SS, Ershova AI, Meshkov AN, Sokolov AA, Kukbarchuk VV, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. In Russian*. 2019;1(34):5-43. (Езбов М.В., Бажан С.С., Еришова А.И., Меишов А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейндер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;1(34):5-43).
5. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA. FH-ESSE-RF Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med*. 2021;11(6):464. doi: 10.3390/jpm11060464.
6. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Aversa M, Bertolini S, Calandra S, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl*. 2017;29:17-24. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.07.002.
7. Sjouke B, Defesche JC, Hartgers ML, Wiegman A, Roeters van Lennep JE, Kastelein JJ, et al. Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1462-1469. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.003.

8. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozbkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7-13. In Russian. (Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимощенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитокоев А.М., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьёв В.М., Еришова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галлявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Капиталан В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Сластикина Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕСАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
9. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45(11):1274-1283. doi: 10.1038/ng.2797.
10. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, Kiseleva AV, Zharikova AA, Vyatkin YV, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population From the Ivanovo Region. *Front Genet*. 2013;12:709419. doi: 10.3389/fgene.2021.709419.
11. Ryzbkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, Maslennikov AB, Stepanov VA, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. In Russian. (Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Зажлязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, 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. doi: 10.1038/gim.2015.30.
13. Sjouke B, Defesche JC, Hartgers ML, Wiegman A, Roeters van Lennep JE, Kastelein JJ, Hovingh GK. Double-betozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1462-1469. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.003.
14. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
15. Blokhina AV, Ershova AI, Limonova AS, Kopylova OV, Meshkov AN, Drapkina OM. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):808-815. In Russian. (Блохина А.В., Еришова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2021;17(6):808-815). doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-01.
16. Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Vaccara-Dinet MT, et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):390-396.e8. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.008.