

Корнева В. А.¹, Захарова Ф. М.^{2,3}, Мандельштам М. Ю.²,
Богословская Т. Ю.², Орлов А. В.⁴, Васильев В. Б.^{2,3}, Кузнецова Т. Ю.¹

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственный научный центр Российской Федерации Институт
медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия

АНАЛИЗ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Цель	Сопоставить результаты клинического, лабораторного и генетического обследования пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС).
Материал и методы	Обследованы 112 пациентов, средний возраст 40,2±17,9 года, 49 мужчин. Анализ гена рецептора липопротеидов низкой плотности – ЛНП (LDLR) проводили у пациентов с оценкой по критериям Dutch LipidClinic Network (DLCN) ≥6 баллов. Поиск мутации гена LDLR выполняли с помощью анализа конформационного полиморфизма и последующего секвенирования ДНК отдельных экзонов гена LDLR.
Результаты	Средние показатели липидного состава крови: общий ХС 10,12±2,32 ммоль/л, ХС ЛНП 7,72±2,3 ммоль/л. Липоидная дуга роговицы выявлена у 15% пациентов, сухожильные ксантомы – у 31,8%, ксантелазмы век – у 5,3%. Типы мутаций гена LDLR: миссенс-мутации – 42,8%, мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 41,1%, делеции/инсерции в рамке считывания – 16,1%. У пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС при наличии мутации в 4-м экзоне выявлены достоверно более высокие уровни общий ХС (10,88±2,08 ммоль/л против 8,74±1,57 ммоль/л соответственно; p=0,001) и ХС ЛНП (8,60±2,14 ммоль/л против 6,62±1,79 ммоль/л соответственно; p=0,005). У пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС и мутацией в 9-м экзоне гена LDLR выше был только уровень ХС ЛНП (8,96±1,53 ммоль/л против 6,92±1,59 ммоль/л соответственно; p=0,022). При дифференцированном сравнении пациентов с ИБС в зависимости от выявленного типа мутаций гена LDLR с помощью логистической регрессии получены формулы расчета отношения шансов развития ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) с учетом возраста пациента и исходного уровня ЛНП.
Заключение	Частота выявления типов мутаций гена LDLR: миссенс-мутации – 42,8%, мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 41,1%, делеции/инсерции в рамке считывания – 16,1%. Показатели липидного состава крови не различались у пациентов в разных городах и с различными типами мутаций гена LDLR. Выявлены различия в показателях липидного состава крови в зависимости от типов мутаций у больных ИБС.
Ключевые слова	Семейная гиперхолестеринемия; ишемическая болезнь сердца; мутации; ген рецептора липопротеида низкой плотности
Для цитирования	Korneva V.A., Zakharova F.M., Mandelshtam M.Yu., Bogoslovskaya T.Yu., Orlov A.V., Vasilyev V.B. et al. Analysis of Clinical and Biochemical Characteristics of Patients With Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Russian North Western District Residents. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(11):33–39. [Russian: Корнева В.А., Захарова Ф.М., Мандельштам М.Ю., Богословская Т.Ю., Орлов А.В., Васильев В.Б. и др. Анализ клинико-биохимических характеристик пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией. <i>Кардиология</i> . 2022;62(11):33–39].
Автор для переписки	Корнева Виктория Алексеевна. E-mail: vikkorneva@mail.ru

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – врожденный порок метаболизма, чаще с аутосомно-доминантным наследованием, сопровождающийся повышенным уровнем общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза в молодом возрасте, обуслов-

ленный мутацией в генах рецептора ЛНП (гена LDLR), аполипопротеида В-100, пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа, и реже в других генах, вызывающих аутосомно-доминантную или аутосомно-рецессивную форму заболевания [1–3]. При СГХС именно ССЗ в молодом возрасте служат первым проявлением заболевания, что свидетельствует о несвоевременной диагностике СГХС [3].

Совокупный экономический ущерб от гиперхолестеринемии в Российской Федерации составляет 1295 тран руб. в год, включая прямые затраты (неотложная помощь, пособия по инвалидности) и непрямые потери в экономике (потери заработка из-за временной нетрудоспособности; потери внутреннего валового продукта в связи с инвалидностью, преждевременной смертностью в активном трудовом возрасте) [4].

Исследования генетики СГХС систематически проводились в России в Санкт-Петербурге, Москве, Новосибирске, Петрозаводске, и лишь в последнее время с внедрением полногеномного секвенирования немногочисленные мутации гена LDLR найдены в Иванове, Оренбурге, Томске, Омске, Тюмени, Вологде, Кемерово, Владивостоке и Красноярске [5].

В связи с этим пополнение национальной базы данных, а также сопоставление клинических и генетических особенностей заболевания необходимы для улучшения диагностики заболевания в России.

Наиболее часто мутации разных типов у больных СГХС в России выявляются в гене LDLR [6]: мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка на рибосомах (нонсенс-мутации и мутации сдвига рамки считывания), – мутации первого типа; миссенс-мутации (мутации второго типа); делеции/инсерции в рамке считывания (мутации третьего типа). Данная классификация мутаций позволяет разделить их по степени воздействия на функциональную активность рецептора.

Выявление мутаций помогает определить дальнейшую тактику лечения не только пациента, но и его ближайших родственников, тем самым проводить как вторичную, так и раннюю первичную профилактику осложнений атеросклероза.

Цель

Сопоставить результаты клинического, лабораторного и генетического обследования пациентов с СГХС из разных мест проживания на территории России.

Материал и методы

Проанализированы клинические данные и результаты биохимического и генетического обследования 112 пациентов (31 из Петрозаводска и 81 из Санкт-Петербурга), средний возраст $40,2 \pm 17,9$ года, 49 мужчин. Достоверных различий по возрасту и полу между пациентами из Санкт-Петербурга и Петрозаводска не выявлено (средний возраст жителей Петрозаводска $39,3 \pm 17,9$ года, 14 мужчин; средний возраст жителей Санкт-Петербурга $41,9 \pm 15,6$ года, 35 мужчин). СГХС диагностировали по критериям Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DLCN). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской де-

кларации по правам человека и одобрено на заседании Комитета по медицинской этике Петрозаводского ГУ (14 ноября 2013 г.).

Проводили анализ показателей липидного состава крови: уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), а также печеночных трансаминаз (АлАТ, АсАТ), креатинина, мочевины, глюкозы, гормонов щитовидной железы с целью исключения вторичной гиперхолестеринемии при отборе пациентов для генетического обследования. Генетический анализ выполняли у пациентов с оценкой по DLCN ≥ 6 баллов методом анализа конформационного полиморфизма с последующим секвенированием последовательности гена LDLR. Экзоны гена LDLR амплифицировали методом полимеразной цепной реакции с помощью праймеров с 5'-концевой флуоресцентной меткой цианин Cy5 фирмы «Синтол» [6, 7]. Амплифицированные образцы исследовали с помощью анализа конформационного полиморфизма ДНК [6] при разделении фрагментов на автоматическом секвенаторе «ALFExpress-2», образцы с измененной подвижностью отправляли на секвенирование в фирму «Евроген».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Использовались методы описательной статистики – расчет абсолютных и относительных (в %) частот. Для проверки значимости межгруппового различия частот использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для исследования информативности переменных и построения прогностической модели ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) применяли пошаговую логистическую регрессию. Данные представлены в виде среднего (Me) и стандартного отклонения (SD).

Результаты

Характерные клинические признаки СГХС – липоидная дуга роговицы, ксантомы, ксантелазмы. Среди пациентов с подтвержденным диагнозом СГХС как клинически, так и генетически, липоидная дуга роговицы выявлена у 17 (15%), сухожильные ксантомы – у 36 (31,8%), ксантелазмы век – у 6 (5,3%). Таким образом, отсутствие данных признаков не исключает диагноза СГХС.

Таблица 1. Показатели липидного состава крови у пациентов с СГХС

Показатель	Пациенты из Петрозаводска (n=31)	Пациенты из Санкт-Петербурга (n=81)	p
ОХС, ммоль/л	$10,12 \pm 2,32$	$10,12 \pm 2,29$	0,998
ЛНП, ммоль/л	$7,44 \pm 2,23$	$7,91 \pm 2,21$	0,331
ЛВП, ммоль/л	$1,37 \pm 0,55$	$1,15 \pm 0,29$	0,012
ТГ, ммоль/л	$1,67 \pm 0,52$	$1,63 \pm 0,70$	0,796

Здесь и далее: СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Таблица 2. Показатели липидного состава крови у пациентов с СГХС с мутациями гена LDLR различного типа

Показатель	Первая группа – пациенты с мутациями первого типа (n=44)	Вторая группа – пациенты с мутациями второго типа (n=46)	Третья группа – пациенты с мутациями третьего типа (n=18)	P ₁₋₂ ; P ₁₋₃ ; P ₂₋₃
Возраст, годы	38,2±15,5	43,8±17,3	41,8±	0,104; 0,398; 0,662
ОХС, ммоль/л	9,67±1,99	10,59±2,51	9,98±2,26	0,055; 0,599; 0,364
ЛНП, ммоль/л	7,37±1,84	8,12±2,5	7,82±2,20	0,131; 0,431; 0,658
ЛВП, ммоль/л	1,21±0,35	1,21±0,45	1,23±0,34	0,959; 0,839; 0,834
ТГ, ммоль/л	1,63±0,65	1,62±0,57	1,73±0,81	0,947; 0,600; 0,541

У всех пациентов выявлена выраженная дислипидемия со средними уровнями ОХС 10,12±2,32 ммоль/л, ЛНП 7,72±2,3 ммоль/л, при этом уровни ЛВП и ТГ – в пределах нормы (1,26±0,36 ммоль/л и 1,65±0,68 ммоль/л соответственно). Достоверных различий по концентрации ОХС, ЛНП, ТГ между пациентами из Санкт-Петербурга и Петрозаводска не выявлено (табл. 1).

Генетическая характеристика пациентов с СГХС

В обследуемой группе пациентов наиболее часто выявлялись миссенс-мутации – у 48 (42,8%) и мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – у 46 (41,1%). Делеции/инсерции в рамке считывания выявлены у 18 (16,1%) пациентов.

Было проведено сопоставление показателей липидного состава крови пациентов с типами мутаций (табл. 2). У пациентов из Санкт-Петербурга и Петрозаводска не выявлено различий по показателям липидного состава крови в зависимости от типа мутации гена LDLR. Не выявлено достоверных различий у пациентов, относящихся к одной группе мутаций, но проживающих в разных городах. Единственное исключение – более высокий уровень ЛВП среди пациентов с мутациями первого типа у жителей Петрозаводска (1,50±0,36 ммоль/л) по сравнению с жителями Санкт-Петербурга (1,11±0,30 ммоль/л; p=0,003).

Наибольшее количество мутаций, выявленных у пациентов из Петрозаводска и Санкт-Петербурга, локализовались в 4-м экзоне – у 38 (33,6%) и 9-м экзоне – у 27 (23,8%) пациентов, данные экзоны являются наиболее протяженными в гене. В 8-м экзоне мутаций не выявлено. Частота мутаций в других экзонах: во 2-м – у 3 (2,65%) пациентов, в 3-м – у 9 (7,96%), в 5-м – у 2 (1,8%), в 6-м – у 9 (7,96%), в 7-м – у 5 (4,4%), в 10-м – у 2 (1,76%), в 11-м – у 2 (1,76%), в 12-м – у 6 (5,3%), в 13-м – у 4 (3,5%), в 14-м – у 1 (0,88%), в 15-м – у 3 (2,7%), в 16-м – у 3 (2,6%), в 17-м – у 1 (0,88%) пациента.

ИБС и мутации гена LDLR

ИБС диагностирована у 46 пациентов – у 10 (32,3%) из Петрозаводска и у 36 (44,4%) из Санкт-Петербурга. ИМ в анамнезе был у 26 больных: у 7 (22,5%) из Петрозаводска и у 19 (23,4%) из Санкт-Петербурга.

При наличии мутации в 4-м экзоне выявлены более высокие уровни ОХС (10,88±2,08 ммоль/л), ЛНП (8,60±2,14 ммоль/л) и ТГ (1,96±0,86) по сравнению с таковыми у пациентов без ИБС (уровень ОХС 8,74±1,57 ммоль/л, p=0,001; ЛНП 6,62±1,79 ммоль/л, p=0,005; ТГ 1,28±0,47 ммоль/л, p=0,005). У пациентов с ИБС и мутацией в 9-м экзоне гена LDLR выше был только уровень ЛНП (8,96±1,53 ммоль/л); у пациентов без ИБС – 6,92±1,59 ммоль/л (p=0,022). Результаты представлены в табл. 3.

У пациентов с мутацией в 3-м экзоне выявлен более низкий уровень ЛВП в подгруппе пациентов с ИБС (1,10±0,09 ммоль/л по сравнению с таковым у лиц без ИБС – 1,35±0,12 ммоль/л; p=0,027). Статистическая обработка различий в показателях липидного состава крови из-за ограниченного размера выборки невозможна при локализации мутаций во 2, 5, 7, 8, 10, 11 и 13-м экзонах. При локализации мутаций в 6-м и 12-м экзонах достоверных различий между показателями не выявлено.

При сравнении пациентов с ИБС из обоих городов с подгруппой пациентов без ИБС (табл. 4) выявлено, что пациенты с ИБС старше (51,1±10,1 года), чем лица без ИБС (35,1±16,5 года). У пациентов с ИБС с выявленной мутацией гена LDLR были выше, чем у пациентов без ИБС, уровни ОХС (11,01±2,1 и 9,23±2,03 ммоль/л соответственно; p=0,000070), а также холестерина

Таблица 3. Показатели липидного состава крови у пациентов с различной локализацией мутации (экзоны) в зависимости от наличия ИБС

Параметр	Пациенты без ИБС (n=58)	Пациенты с ИБС (n=39)	P
4-й экзон			
Число пациентов	20	17	–
ОХС, ммоль/л	8,74±1,57	10,88±2,08	0,001
ЛНП, ммоль/л	6,62±1,79	8,60±2,14	0,005
ЛВП, ммоль/л	1,33±0,32	1,20±0,36	0,255
ТГ, ммоль/л	1,28±0,47	1,96±0,86	0,005
9-й экзон			
Число пациентов	16	5	–
ОХС, ммоль/л	9,59±2,58	10,74±1,39	0,358
ЛНП, ммоль/л	6,92±1,59	8,96±1,53	0,022
ЛВП, ммоль/л	1,23±0,56	1,29±0,39	0,825
ТГ, ммоль/л	1,52±0,47	1,08±0,23	0,065

Таблица 4. Показатели липидного состава крови у пациентов с ИБС и мутацией гена LDLR

Параметр	Пациенты с ИБС (n=46)	Пациенты без ИБС (n=66)	p
Возраст, годы	51,1±10,1	35,1±16,5	0,000001
ОХС, ммоль/л	11,01±2,1	9,23±2,03	0,000070
ЛНП, ммоль/л	8,88±2,18	6,97±1,97	0,00003
ЛВП, ммоль/л	1,17±0,33	1,26±0,42	0,314
ТГ, ммоль/л	1,85±0,78	1,51±0,54	0,014

Таблица 5. Показатели липидного состава крови у пациентов с ИМ и мутацией гена LDLR

Параметр	Пациенты с ИМ (n=26)	Пациенты без ИМ (n=87)	p
Возраст, годы	49,8±11,9	38,4±16,7	0,002
ОХС, ммоль/л	10,95±2,5	9,60±2,02	0,008
ЛНП, ммоль/л	8,87±2,62	7,35±1,99	0,004
ЛВП, ммоль/л	1,09±0,32	1,27±0,40	0,048
ТГ, ммоль/л	1,84±0,67	1,58±0,65	0,100

ЛНП (8,88±2,18 и 6,97±1,7 ммоль/л соответственно; $p=0,00003$) и ТГ (1,85±0,78 и 1,51±0,54 ммоль/л соответственно; $p=0,014$). Уровень ЛВП достоверно не различался между подгруппами.

Пациенты с ИМ с мутацией гена LDLR были старше (49,8±11,9 года) по сравнению с пациентами без ИМ (38,4±16,7 года; $p=0,002$). Данные представлены в табл. 5.

Пациенты с ИМ характеризовались более высокими уровнями ОХС (10,95±2,5 ммоль/л), ЛНП (8,87±2,62 ммоль/л) и ТГ (1,84±0,67 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИМ в анамнезе, имевших уровень ОХС 9,60±2,02 ммоль/л ($p=0,008$), ЛНП 7,35±1,99 ммоль/л ($p=0,004$). Уровень ЛВП у пациентов с ИМ был ниже (1,09±0,32 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИМ (1,27±0,40 ммоль/л; $p=0,048$).

Нами также проведено дифференцированное сравнение пациентов с ИБС и без ИБС в зависимости от того, мутации какого типа выявлены у пациентов (табл. 6). Пациенты с ИБС и мутациями первого типа были старше (50,1±9,3 года) по сравнению с пациентами без ИБС (30,4±13,8 года; $p=0,00001$). У подгруппы с ИБС и мутациями первого типа был выше уровень ОХС (10,75±1,82 ммоль/л) и ЛНП (8,55±0,34 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИБС (уровень ОХС 8,75±1,6 ммоль/л; $p=0,0008$) и ЛНП (6,57±1,40 ммоль/л; $p=0,0006$). Пациенты с ИБС и мутациями второго типа были старше (53,6±12,6 года) пациентов без ИБС (39,2±18,1 года; $p=0,014$). У подгруппы с ИБС и мутациями второго типа был выше уровень ЛНП (9,35±2,65 ммоль/л, $p=0,026$). Пациенты с ИБС и мутациями третьего типа были старше (49,2±7,6 года) пациентов без ИБС (34,3±16,3 года; $p=0,024$). У подгруппы с ИБС и мутациями третьего типа выше уровень

Таблица 6. Показатели липидного состава крови у пациентов с ИБС и с мутациями гена LDLR различного типа

Параметр	Пациенты без ИБС (n=58)	Пациенты с ИБС (n=39)	p
Мутации первого типа			
Число пациентов	22	17	–
Возраст, годы	30,4±13,8	50,1±9,3	0,00001
ОХС, ммоль/л	8,75±1,6	10,75±1,82	0,0008
ЛНП, ммоль/л	6,57±1,40	8,55±0,34	0,0006
ЛВП, ммоль/л	1,25±0,35	1,20±0,76	0,695
ТГ, ммоль/л	1,47±0,55		0,079
Мутации второго типа			
Число пациентов	27	13	–
Возраст, годы	39,2±18,1	53,6±12,6	0,014
ОХС, ммоль/л	9,79±2,35	11,20±2,54	0,093
ЛНП, ммоль/л	7,35±2,38	9,35±2,65	0,026
ЛВП, ммоль/л	1,23±0,51	1,17±0,32	0,705
ТГ, ммоль/л	1,56±0,58	1,73±0,60	0,425
Мутации третьего типа			
Число пациентов	9	9	–
Возраст, годы	34,3±16,3	49,2±7,6	0,024
ОХС, ммоль/л	8,75±1,75	11,20±2,1	0,016
ЛНП, ммоль/л	6,81±1,78	8,82±2,21	0,050
ЛВП, ммоль/л	1,34±0,31	1,12±0,35	0,175
ТГ, ммоль/л	1,46±0,40	2,01±1,04	0,162

ОХС (11,20±2,1 ммоль/л) и ЛНП (8,82±2,21 ммоль/л) по сравнению с пациентами без ИБС (уровень ОХС 8,75±1,75 ммоль/л; $p=0,016$ и ЛНП 6,81±1,78 ммоль/л; $p=0,050$).

В ходе логистического регрессионного анализа получены формулы оценки отношения шансов (ОШ) ИБС у пациентов с мутациями различного типа с учетом возраста и исходного уровня ЛНП:

- Мутация второго типа:
Мужчины: $ОШ = \exp(-7,33 + 0,08 \times \text{Возраст} + 0,43 \times \text{ЛНП})$
Женщины: $ОШ = \exp(-8,58 + 0,08 \times \text{Возраст} + 0,43 \times \text{ЛНП})$
- Мутация первого или третьего типа:
Мужчины: $ОШ = \exp(-6,03 + 0,08 \times \text{Возраст} + 0,43 \times \text{ЛНП})$
Женщины: $ОШ = \exp(-7,28 + 0,08 \times \text{Возраст} + 0,43 \times \text{ЛНП})$

Табл. 7–16 для расчета вероятности ИБС и ИМ представлены в Приложении, размещенном на сайте журнала «Кардиология» (адрес сайта: <https://lib.ossn.ru/jour>). На рис. 1 отражено распределение вероятности ИБС в зависимости от типа мутации и возраста пациентов при уровне ЛНП 5 ммоль/л. Так, в возрасте 40 лет у женщин с уровнем ЛНП 5 ммоль/л и вторым типом мутации (миссенс-мутации) вероятность ИБС составляет 3,8% (табл. 7), при мутациях, относящихся к первому или третьему типу, вероятность ИБС у женщин достигает 12,7% (табл. 8). У мужчин с уровнем ЛНП 5 ммоль/л и вторым типом мутаций в возрасте 40 лет вероятность ИБС выше, чем у женщин, составляя 12,1% (табл. 9); у пациентов с мутациями первого и третьего типа – 33,6% (табл. 10).

Рисунок 1. Вероятность ИБС у женщин и мужчин с различными типами мутаций гена LDLR и уровнем ХС ЛНП

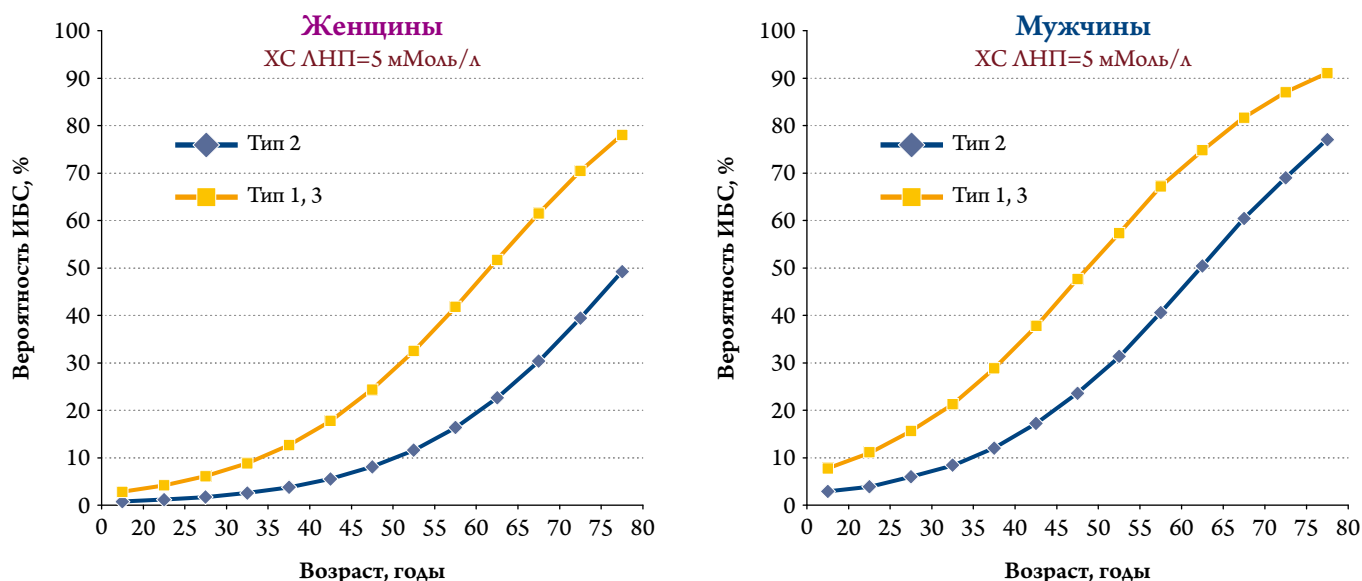


Рисунок 2. Вероятность развития ИМ у мужчин 45 лет в зависимости от типа мутаций гена LDLR и уровня ХС ЛВП

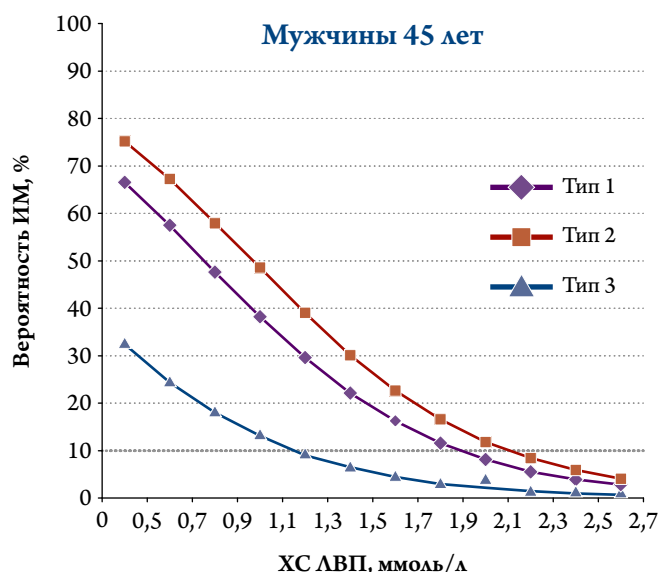
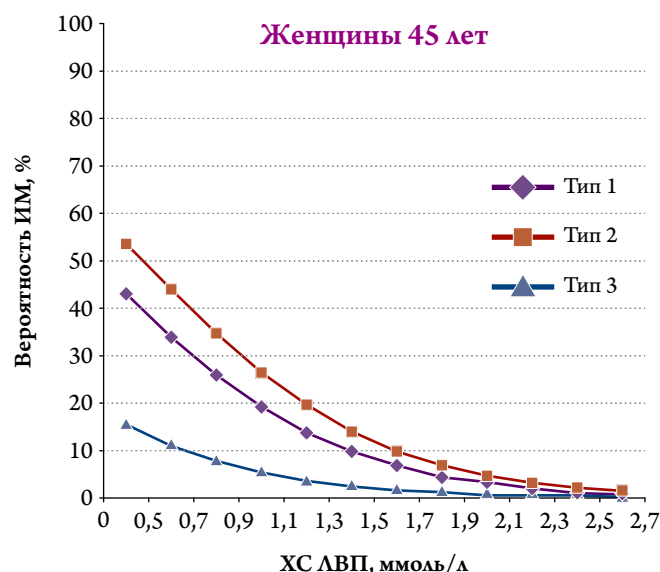


Рисунок 3. Вероятность развития ИМ у женщин 45 лет в зависимости от типа мутаций гена LDLR и уровня ХС ЛВП



Отношение шансов развития ИМ ассоциировалось прежде всего со снижением уровня ЛВП

Ниже представлены формулы расчета ОШ развития ИМ у пациентов с различными типами мутаций в зависимости от уровня ЛВП:

- Для мутаций первого типа:
у мужчин: $ОШ = \exp(-0,13 + 0,04 \times \text{Возраст} - 1,95 \times \text{ЛВП})$
у женщин: $ОШ = \exp(-1,1 + 0,04 \times \text{Возраст} - 1,95 \times \text{ЛВП})$
- Для мутаций второго типа:
у мужчин: $ОШ = \exp(0,29 + 0,04 \times \text{Возраст} - 1,95 \times \text{ЛВП})$
у женщин: $ОШ = \exp(-0,68 + 0,04 \times \text{Возраст} - 1,95 \times \text{ЛВП})$
- Для мутаций третьего типа:
у мужчин: $ОШ = \exp(1,56 + 0,04 \times \text{Возраст} - 1,95 \times \text{ЛВП})$

у женщин: $ОШ = \exp(-2,53 + 0,04 \times \text{Возраст} - 1,95 \times \text{ЛВП})$

На рис. 2 и 3 представлен пример вероятности ИМ у пациентов 45 лет с учетом типа мутации, уровня ХС ЛВП, пола. Так, в возрасте 45 лет у мужчин с уровнем ХС ЛВП 0,9 ммоль/л при втором типе мутаций вероятность ИМ составляет 58,3% (табл. 15), при мутациях первого типа – 47,8% (табл. 14), при третьем типе (делеции/инсерции в рамке считывания) вероятность ИМ достигает 18,02% (табл. 16). У женщин этого же возраста с уровнем ХС ЛВП 0,9 ммоль/л при втором типе мутаций вероятность ИМ ниже, чем у мужчин, составляя 34,6% (как и у мужчин, при этом типе мутаций вероятность ИМ максимальная, табл. 12); у пациентов с мутациями первого типа – прак-

тически в 2 раза ниже, 25,8% (табл. 11), третьего типа – 7,69% (табл. 13), что в 3 раза ниже, чем у мужчин со сходными показателями.

Обсуждение

СГХС является мало диагностируемым заболеванием, в ряде стран частота выявления данной нозологии составляет менее 1% [1]. В рамках исследования ЭССЕ–РФ распространенность определенной СГХС, согласно модифицированным голландским критериям, составила 1:407 человек, а вероятной СГХС – 1:148 [8]. Предположительно число лиц с гетерозиготной формой СГХС в России может достигать 1 млн, и большинство из них на данный момент не выявлено [8].

Высокая смертность при СГХС обусловлена более ранним, чем в среднем в популяции, дебютом ИБС; СГХС служит причиной преждевременной сердечно-сосудистой смерти в 20% случаев [9–12]. Однако несмотря на высокую вероятность развития ССЗ в молодом возрасте у пациентов с моногенной СГХС, ряд пациентов имеют нормальную продолжительность жизни без гипополипидемической терапии [13]. Учет разнообразия фенотипических проявлений СГХС позволяет проводить индивидуальную стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений, осуществлять выбор своевременной и адекватной терапии.

При обследовании наших пациентов из Петрозаводска и Санкт-Петербурга установлено, что липоидная дуга роговицы, ксантомы, ксантелазмы – выявляются не у всех пациентов, даже среди лиц с определенной СГХС. Так, среди обследованных пациентов с клиническим и генетическим подтверждением СГХС липоидная дуга роговицы выявлена у 15%, сухожильные ксантомы – у 31,8% пациентов, ксантелазмы век – у 5,3% пациентов. Согласно полученным данным, отсутствие ксантелазм век, липоидной дуги роговицы, ксантом не исключает диагноза СГХС, что подтверждается данными других исследований; распространенность имеет гендерные различия, зависит от возраста пациентов, уровня ОХС и ЛНП [14]. Ранее мы сравнивали генетические черты СГХС у пациентов из Петрозаводска и Санкт-Петербурга, при этом была выявлена лишь одна общая мутация, северокарельская – с.925-931delCCCATCA, р. (Pro309fs), FH North Karelia [15]. К настоящему времени количество мутаций, обнаруженных как в Санкт-Петербурге, так и в Петрозаводске, увеличилось до четырех – общими оказались еще три мутации: с.1202T>A, р. (Leu401His) [16, 17]; с.1775G>A, р. (Gly592Glu) [17–19]; с.2389G>A, р. (Val797Met) [16, 17]. Полные списки мутаций гена LDLR в Петрозаводске и Санкт-Петербурге с подробным описанием приведены в табл. 17 Приложения. Однако частота выявления различных типов мутаций гена LDLR была схожей: миссенс-

мутации – 42,5%, мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 40,7%, делеции/инсерции в рамке считывания выявлены у 15,9%, схожей была и наиболее частая локализация мутаций в так называемых горячих экзонах. При этом показатели липидного состава не различались у пациентов в разных городах и с различными типами мутаций. У пациентов с ИБС более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ выявлены при локализации мутации в 4-м экзоне, более высокий уровень ХС ЛНП – при локализации в 9-м экзоне. Полученные данные позволили рассчитать вероятность развития ИБС и ИМ в зависимости от типов мутаций, возраста и пола.

В настоящее время предпринимается попытка стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СГХС; существует несколько прогностических шкал (Монреальская шкала, данные регистра SAFEHART), основывающихся на учете вклада классических факторов в риск развития ССЗ у пациентов с СГХС [20, 21]. При СГХС выявлены и отличия во влиянии факторов риска на развитие ССЗ по сравнению с общей популяцией. Так, у пациентов с СГХС повышенный уровень гомоцистеина играет меньшую роль, а снижение уровня ЛВП – большую роль в качестве фактора риска развития атеросклероза. Такое изменение вклада факторов риска по сравнению с общей популяцией связывают с влиянием повышенного уровня ЛНП [22, 23].

Нами продемонстрировано, что вероятность развития ИБС у пациентов с СГХС в большей степени коррелировала с возрастом пациента и уровнем ЛНП, в то время как ИМ – с уровнем ЛВП.

Ограничения исследования

Проведено секвенирование кодирующей области гена LDLR, а не таргетное или полноэкзомное секвенирование, что не позволяло выявить мутации других генов, вызывающих СГХС, а также интронные мутации гена LDLR. Относительно небольшой объем выборки не позволяет с уверенностью говорить о полной характеристике мутационного спектра. Наконец, многие новые мутации не были функционально охарактеризованы, т.е. заключение о патогенности делалось по сегрегационному анализу и аналогиям с функционально охарактеризованными мутациями, а не прямым тестом на активность рецептора в культивируемых фибробластах.

Заключение

Частота выявления различных типов мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности: миссенс-мутации – 42,8%; мутации, приводящие к преждевременному окончанию синтеза белка, – 41,1%; делеции/инсерции в рамке считывания – 16,1%. Показатели липидного состава крови не различались у пациентов

в разных городах и с различными типами мутаций. Рассчитана вероятность развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в зависимости от типов мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности, возраста и пола.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(1):9–20. DOI: 10.1038/s41569-018-0052-6
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17093. DOI: 10.1038/nrdp.2017.93
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd273
- Kontsevaya A.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Khudyakov M.B., Karpov O.I., Drapkina O.M. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):393–401. [Russian: Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б. Карпов О.И., Драпкина О.М. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):393–401]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401
- Vasilyev V.B., Zakharova F.M., Bogoslovskaya T.Yu., Mandelshtam M. Yu. Analysis of the low density lipoprotein receptor gene (LDLR) mutation spectrum in Russian familial hypercholesterolemia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(3):319–26. [Russian: Васильев В.Б., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю., Мандельштам М.Ю. Анализ спектра мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) в России. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2022;26(3):319–26]. DOI: 10.18699/VJGB-22-38
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Human Mutation*. 1992;1(6):445–66. DOI: 10.1002/humu.1380010602
- Jensen HK, Jensen LG, Hansen PS, Faergeman O, Gregersen N. High sensitivity of the single-strand conformation polymorphism method for detecting sequence variations in the low-density lipoprotein receptor gene validated by DNA sequencing. *Clinical Chemistry*. 1996;42(8 Pt 1):1140–6. PMID: 8697568
- Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efanov AY, Medvedeva IV et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
- Neeffes LA, ten Kate G-JR, Alexia R, Nieman K, Galema-Boers AJ, Langendonk JG et al. Accelerated subclinical coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):721–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.052
- Pang J, Poulter EB, Bell DA, Bates TR, Jefferson V-L, Hillis GS et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(5):703–8. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.07.005
- Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *European Heart Journal*. 2016;37(17):1398–405. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv602
- Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167–92. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297
- Sijbrands EJG, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ*. 2001;322(7293):1019–23. DOI: 10.1136/bmj.322.7293.1019
- Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Therapeutic Archive*. 2009;81(9):23–8. [Russian: Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. Терапевтический архив. 2009;81(9):23–8. PMID: 19827648]
- Komarova TY, Korneva VA, Kuznetsova TY, Golovina AS, Vasilyev VB, Mandelshtam MY. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum. *BMC Medical Genetics*. 2013;14(1):128. DOI: 10.1186/1471-2350-14-128
- Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, Golubkov VI, Nissen PH, Nilsen GG et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Medical Genetics*. 2005;6(1):6. DOI: 10.1186/1471-2350-6-6
- Korneva VA, Kuznetsova TYu, Bogoslovskaya TYu, Polyakov DS, Vasilyev VB, Orlov AV et al. Cholesterol Levels in Genetically Determined Familial Hypercholesterolaemia in Russian Karelia. *Cholesterol*. 2017;2017:9375818. DOI: 10.1155/2017/9375818
- Zakharova F.M., Golubkov V.I., Mandelshtam M.Yu., Lipovetskii B.M., Gaitskhoki V.S. Identification of novel missense mutation G571E, novel silent mutation H229N, nonsense mutation C74X, and four single nucleotide polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia from St. Petersburg. *Bioorganic chemistry*. 2001;27(5):393–6. [Russian: Захарова Ф.М., Голубков В.И., Мандельштам М.Ю., Липовецкий Б.М., Гайцхоки В.С. Идентификация новой миссенс-мутации G571E, новой молчащей мутации H229N, нонсенс-мутации C74X и четырех однонуклеотидных полиморфизмов в гене рецептора липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Санкт-Петербурге. Биоорганическая химия. 2001;27(5):393–6]
- Miroshnikova V, Romanova O, Ivanova O, Fedyakov M, Panteleva A, Barbitoff Y et al. Identification of novel variants in the LDLR gene in Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing. *Biomedical Reports*. 2020;14(1):15. DOI: 10.3892/br.2020.1391
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135(22):2133–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541
- Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(10):1141–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.046
- Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids in Health and Disease*. 2014;13(1):65. DOI: 10.1186/1476-511X-13-65
- Ray KK, Hovingh GK. Familial hypercholesterolaemia: a common disease. *European Heart Journal*. 2016;37(17):1395–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw130