

## Фенотип семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, обусловленной делецией экзонов 2-10 гена *LDLR*: клинический случай

Моисеева А. М.<sup>1</sup>, Иванова О. Н.<sup>2</sup>, Емельянчик В. С.<sup>1</sup>, Емельянчик Е. Ю.<sup>1</sup>, Мариловцева О. В.<sup>1</sup>, Никулина С. Ю.<sup>1</sup>, Протопопов А. В.<sup>1</sup>

**Введение.** Анализ и сопоставление клинико-функциональных особенностей больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС) с данными молекулярно-генетического исследования позволяют уточнить характер течения заболевания и определить тактику наблюдения пациентов с учетом клинико-генетического статуса. Учитывая то, что в диагностике СГХС ведущими являются биохимические критерии, изучение семейных случаев дополняет представление о заболевании.

**Краткое описание.** Проведен анализ генеалогического и индивидуально-анамнеза, физикальное и общеклиническое обследование троих членов семьи, оценка расширенного липидного спектра, ультразвуковое исследование сосудов. Проведено двухэтапное молекулярно-генетическое исследование: на первом этапе — параллельное секвенирование 60 ассоциированных с СГХС генов, второй этап — оценка ДНК методом Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification гена, кодирующего рецептор липопротеинов низкой плотности (low density lipid receptor, LDLR), для выявления крупных делеций.

**Дискуссия.** Было выявлено, что у пациентов с делецией в экзонах 2-10 гена *LDLR* выявляются наиболее тяжелые клинико-лабораторные нарушения и раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

В семьях с СГХС выявляется наибольшая концентрация геномных нарушений, которые могут приводить к формированию атеросклеротического поражения сосудов даже у детей дошкольного возраста и могут потребовать выйти за рамки стандартной гиполипидемической терапии вплоть до применения новых биологических генно-инженерных препаратов.

**Ключевые слова:** семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистый риск, каскадный скрининг дислипидемий, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, миссенс-мутации, делеции, липопротеины низкой плотности.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую благодарность к.б.н., руководителю Центра коллективного пользования "Молекулярные и клеточные технологии" Пожиленковой Елене Анатольевне за возможность хранения биологических образцов обследуемых; а также выражают глубочайшую признательность д.м.н., заведующей Лабораторией наследственных болезней обмена веществ и Лабораторией селективного скрининга Захаровой Екатерине Юрьевне за проведение двухэтапного молекулярно-генетического анализа у членов данной семьи.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБНУ

Медико-генетический центр им. акад. Н. П. Бочкова Министерства образования и науки России, Красноярск, Россия.

Моисеева А. М. — аспирант 1-го года по направлению "Педиатрия", ORCID: 0009-0005-4002-6322, Иванова О. Н. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8366-2004, Емельянчик В. С.\* — клинический ординатор 2-го года по направлению "Терапия", ORCID: 0000-0002-6447-0146, Емельянчик Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ИПО, врач-кардиолог КГБУЗ ККБ, ORCID: 0000-0001-5013-2480, Мариловцева О. В. — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО, врач-кардиолог "Амбулаторного кардиологического диспансера" на базе краевой клинико-диагностической поликлиники при КГБУЗ ККБ, ORCID: 0000-0002-1323-2367, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, врач-кардиолог КМКБ № 20 им. И. С. Берзона, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Протопопов А. В. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения КГБУЗ ККБ, ORCID: 0000-0001-5387-6944.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
vasogrow495@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, LDLR — low density lipid receptor, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, MLPA — multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.

Рукопись получена 30.04.2024

Рецензия получена 24.06.2024

Принята к публикации 25.06.2024



**Для цитирования:** Моисеева А. М., Иванова О. Н., Емельянчик В. С., Емельянчик Е. Ю., Мариловцева О. В., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. Фенотип семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, обусловленной делецией экзонов 2-10 гена *LDLR*: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10S):5927. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5927. EDN LTZCMT

## Phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia caused by deletion of *LDLR* gene exons 2-10: a case report

Moiseeva A. M.<sup>1</sup>, Ivanova O. N.<sup>2</sup>, Emelyanchik V. S.<sup>1</sup>, Emelyanchik E. Yu.<sup>1</sup>, Marilovtseva O. V.<sup>1</sup>, Nikulina S. Yu.<sup>1</sup>, Protodopov A. V.<sup>1</sup>

**Introduction.** Analysis and comparison of clinical and functional characteristics of patients with familial hypercholesterolemia (FH) with molecular genetics data make it possible to clarify the disease nature and determine the management strategy taking into account the clinical and genetic status. Considering that biochemical criteria are the leading ones in the diagnosis of FH, the study of family cases complements the disease understanding.

**Brief description.** An analysis of the genealogical and individual data, physical and general clinical examination of three family members, advanced lipid testing, and vascular ultrasound were performed. A two-stage molecular genetics study

was conducted as follows: the first stage involved parallel sequencing of 60 genes associated with FH; the second stage involved DNA assessment by the multiplex ligation-dependent probe amplification method of the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene to identify large deletions.

**Discussion.** Patients with deletions in *LDLR* gene exons 2-10 have the most severe clinical and laboratory abnormalities and early development of cardiovascular diseases. Families with FH have the highest concentration of genomic abnormalities that can lead to atherosclerosis lesions even in preschool children and may require non-standard lipid-lowering therapy, including biopharmaceuticals.

**Keywords:** familial heterozygous hypercholesterolemia, cardiovascular risk, cascade screening for dyslipidemia, atherosclerosis, coronary artery disease, missense mutations, deletions, low-density lipoproteins.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Elena A. Pozhilenkova, PhD, Head of the "Molecular and Cellular Technologies" Research Sharing Center for the opportunity to store biological samples, and to Ekaterina Yu. Zakharova, MScD, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases and the Laboratory of Selective Screening for conducting a two-stage molecular genetic analysis of the family members.

<sup>1</sup>Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>Bochkov Medical Genetics Center, Krasnoyarsk, Russia.

Moiseeva A. M. ORCID: 0009-0005-4002-6322, Ivanova O. N. ORCID: 0000-0002-8366-2004, Emelyanchik V. S.\* ORCID: 0000-0002-6447-0146, Emelyanchik E. Yu. ORCID: 0000-0001-5013-2480, Marilovtseva O. V. ORCID: 0000-0002-1323-2367, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Protopopov A. V. ORCID: 0000-0001-5387-6944.

\*Corresponding author): vasogrow495@gmail.com

**Received:** 30.04.2024 **Revision Received:** 24.06.2024 **Accepted:** 25.06.2024

**For citation:** Moiseeva A. M., Ivanova O. N., Emelyanchik V. S., Emelyanchik E. Yu., Marilovtseva O. V., Nikulina S. Yu., Protopopov A. V. Phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia caused by deletion of *LDLR* gene exons 2-10: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10S):5927. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5927. EDN LTZCMT

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия (СГХС) имеет более высокую распространенность в Российской популяции по сравнению с европейскими, которая достигает 1:173 [1]. В странах, где отсутствует универсальный и/или таргетный скрининг, выявление пациентов с СГХС не превышает 1% от числа всех больных [2]. Это делает заболевание "невидимым" для большинства врачей амбулаторного звена, особенно, у пациентов до 40 лет; в результате СГХС диагностируется на этапе развития острых форм ишемической болезни сердца (ИБС). Особенно ярко это проявляется у молодых людей с СГХС и субклиническим течением атеросклеротических заболеваний [3].

Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск, связанный с длительной экспозицией высоких концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), для стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых пациентов необходим анализ корреляции клинических симптомов СГХС и генетической архитектуры заболевания [1, 3].

Патогенные варианты гена рецептора ЛНП (low density lipid receptor, *LDLR*) обуславливают до 80-85% случаев СГХС. Функциональная роль рецептора ЛНП заключается в захвате и связывании частиц на поверхности печёночной клетки и её последующем

погружении в клетку для утилизации [4]. В базе вариантов Human Gene Mutation Database Professional 2022.1 описан 2331 уникальный патогенный вариант в *LDLR*. Из них 18% — это крупные перестройки. Основная причина таких перестроек — относительно высокая частота Alu повторов внутри гена *LDLR* — 2,2/1 т.п.н.

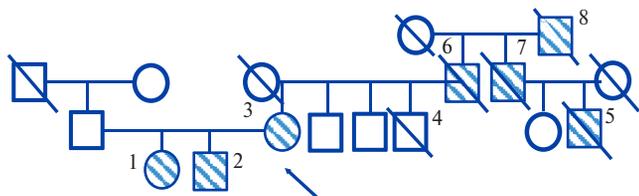
Аутосомно-доминантный тип наследования заболевания предполагает самую высокую его распространённость в группе наследственных болезней, наличие клинических проявлений у людей обоего пола и поражение 50% потомства в каждом поколении семьи. Так как главным признаком СГХС является ранний старт атеросклеротического поражения сосудов, сопоставление клинических особенностей заболевания с генотипом способно определить его пенетрантность и тяжесть клинических проявлений [5, 6]. Соответственно, ведущий вклад сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в смертность населения в России стимулирует поиск новых патогенных вариантов *LDLR* в разных регионах России [7].

Мы представляем клинический случай наблюдения троих членов семьи X. с СГХС, диагностированной до 40 лет. Среди родственников пробанда 1-2 степени родства обнаружена высокая концентрация пациентов с ранним стартом ИБС, повторными, и в т.ч. фатальными коронарными событиями, несмотря на оказание помощи пациентам в рентгенкардиохирургических стационарах (рис. 1).

Целью данной работы является анализ фенотипических особенностей заболевания в двух поколениях семьи с СГХС и сопоставление клинических данных со структурным вариантом генома пациентов.

### Клинический случай

Проведен анализ генеалогического и индивидуального анамнеза, физикальное и общеклиническое обследование, оценка расширенного липидного спектра, ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов у троих членов одной семьи, затем — двухэтапное молекулярно-генетическое исследование:



**Рис. 1.** Генеалогический анамнез семьи X.

**Примечание:** штрих — гетерозиготная СГХС. 1 — 11 лет, 2 — 7 лет, 3 — пробанд (35 лет), 4 — погиб трагически в 33 года, 5 — ЧКВ, 2019 и фатальный ОИМ в 55 лет, 6 — фатальный ОИМ в 57 лет, 7 — документировано 4 ОИМ, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование до 50 лет (в 54 года — фатальный ОИМ), 8 — внезапная смерть до 40 лет.

**Сокращения:** ОИМ — острый инфаркт миокарда, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

вначале параллельное секвенирование 60 генов, ассоциированных с СГХС, далее — оценка ДНК методом Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) гена *LDLR* для выявления крупных делеций. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами клинических центров. У всех участников было получено письменное информированное согласие.

**Пробанд.** Под наблюдением находится женщина 35 лет и двое ее детей. В течение 10 лет у неё отмечаются подъёмы артериального давления (АД) до 195/100 мм рт.ст. Впервые высокий уровень холестерина выявлен в 2011г: общий холестерин (ОХС) 10,48 ммоль/л, ЛНП — 7,68 ммоль/л, лечения не получала. Имеет отягощенный наследственный анамнез по СГХС и ССЗ (рис. 1).

Внешних симптомов дислипидемии (кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы) нет, отмечается избыточная масса тела — индекс массы тела = 27,1 кг/м<sup>2</sup>. В 2020г обратилась за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии (АГ), была проведена коронароангиография, изменений в коронарных артериях не выявила; по данным эхокардиографии локальной гипокинезии стенок камер нет, признаки 1 типа диастолической дисфункции. Выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3, гиперлипопротеинемия IIa. С этого момента начала комбинированную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию: аторвастатин 40 мг, лозартан 25 мг в сутки.

На фоне непостоянной терапии в 2022г ОХС 10,01 ммоль/л, ЛНП 7,63 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 1,75 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛВП) 1,58 ммоль/л, коэффициент атерогенности 5,34 (N до 2,6), липопротеин (а) 141,66 нг/мл, апо-липопротеин В 2,29 г/л, аполипопротеин А1 1,55 г/л. По данным УЗИ сосудов толщина комплекса интимамедиа (ТКИМ) сонных артерий — 0,5 и 0,6 мм, линейная скорость кровотока с обеих сторон — 63 см/с (допустимые значения), определен стеноз общей сонной артерии 20% и утолщение ТКИМ внутренней сонной артерии справа до 0,8 мм в бифуркации; признаки стенозирования общей бедренной артерии справа до 20%, ТКИМ правой и левой бедренных артерий — 0,7 мм и 0,8 мм. В связи с отсутствием эффективности монотерапии статином, начата комбинированная терапия розувастатин 40 мг + эзетимиб 20 мг.

В мае 2023г контрольное обследование установило резистентность к терапии: ОХС 8,83 ммоль/л, ЛВП 1,99 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности 0,67 ммоль/л, ТГ 1,47 ммоль/л, ЛНП 6,17 ммоль/л. С ноября 2022г оба ребёнка пробанда обследованы и находятся под наблюдением кардиолога-

липидолога в Красноярском краевом клиническом Центре охраны материнства и детства и к маю 2023г получено молекулярно-генетическое подтверждение диагноза СГХС. Согласно Голландским критериям (Dutch Lipid Clinic Network Criteria), число баллов пробанда составило: семейный анамнез 2 + история заболевания 1 + лабораторный анализ 8 + функциональная мутация *LDLR* 8 = 19 баллов.

В связи с этим диагноз переклассифицирован: СГХС, гетерозиготная, определённая. Гиперлипопротеинемия (а). Атеросклероз со стенозированием 20% общей и правой внутренней сонной артерии, бедренных артерий. Гипертоническая болезнь, 3 ст. Очень высокий риск.

Учитывая очень высокий риск ССЗ, врачом-липидологом был назначен курс терапии инклизиромом — первая инъекция 284 мг подкожно, повторные рекомендованы 1 раз в 6 мес.

**Первый ребёнок.** Дочь, 11 лет, предъявляет жалобы на головные боли, сопровождающиеся тошнотой, подъёмом АД до 146/70 мм рт.ст. В 2019г наблюдалась с подозрением на синдром слабости синусового узла (эпизоды ухудшения состояния с головной болью, ощущением жара, тошноты, нехватки воздуха, по данным мониторинга электрокардиограммы документирована пауза 3,21 сек, преходящая атриовентрикулярная блокада 1 ст.) аритмологом, диагноз не подтверждён. В 2020г обращение в детскую больницу с жалобами на появление эпизодов по типу транзиторной ишемической атаки длительностью до 7 мин, ощущение тошноты, тяжёлый язык, несвязную затруднённую речь, бледнеет носогубный треугольник, синеют губы. В детской больнице г. Минусинска впервые выявлен уровень ОХС 9,31 ммоль/л. В 2021г значения колебались в пределах 8,81-9,72 ммоль/л, сохранялись приступы головной боли, тошноты на фоне АД 130-140/80 мм рт.ст.

Из анамнеза жизни: от III беременности (в 7 нед. угроза прерывания), I самостоятельных родов в 35 нед. с весом 2320, по шкале Апгар 8/9 баллов. На первом году жизни развивалась по возрасту. Вакцинация по национальному календарю. Частые респираторные инфекции до 5 лет. Занимается гимнастикой и кик-боксингом, к физическим нагрузкам адаптирована.

*Status praesens:* сознание ясное. Рост 154 см, вес 49,0 кг, индекс массы тела = 20,7 кг/м<sup>2</sup>. Физическое развитие гармоничное, половое Ma2, P1, Ax1, Me0. Кожа чистая, умеренной влажности. Периферических признаков дислипидемии нет. Подкожно-жировой слой развит достаточно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны, подчелюстные и задние шейные до 1,3 см. Костно-суставная система без патологии. Частота дыхательных движений 18 в мин, перкуторный звук ясный лёгочный, дыхание везикулярное, проводится

симметрично над лёгочными полями, хрипов нет. Верхушечный толчок в 5 межреберье, на 0,5 см кнутри от левой среднеключичной линии. Частота сердечных сокращений 76 уд./мин, тоны сердца ясные, ритмичные, шум не определяется. АД — 152/80 мм рт.ст. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени и селезёнка не пальпируются. Физиологические отправления не нарушены.

По результатам обследования выявлена тяжёлая гиперхолестеринемия: ОХС 8,93 ммоль/л, ЛНП 7,58 ммоль/л, ТГ 0,91 ммоль/л, липопротеин (а) 82,74 нмоль/л (N — до 30 нмоль/л), аполипопротеин А1 1,38 г/л (N 1,08-2,25), аполипопротеин В 1,6 г/л, (N 0,6-1,17), аланинаминотрансфераза 14,8 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 36,4 Ед/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, креатинин 55,7 мкмоль/л.

По данным суточного мониторинга АД среднее давление за сутки — 119/66 мм рт.ст. (90 перцентиль по возрасту, полу и росту — 114/72 мм рт.ст.), максимальное АД — 158/84 мм рт.ст., суточный индекс АД 14% (N), индекс времени гипертензии по систолическому АД — 58% времени наблюдения, соответствует АГ. Эхокардиография не выявила увеличения полостей сердца и утолщения стенок камеры левого желудочка, сократимость миокарда сохранена, полости не расширены, систолическое давление в легочной артерии 21 мм рт.ст. По данным УЗИ сосудов отмечается увеличение ТКИМ в общих сонных артериях до 0,5 мм, что превысило 95 перцентиль на 0,08 мм.

Выставлен диагноз: СГХС, гетерозиготная, определённая. Гиперлипидемия (а). АГ, 1 ст. Высокий риск. Назначена гиполипидемическая терапия в соответствии с возрастом.

**Второй ребёнок.** Сын, 7 лет, жалоб не высказывает. Активный, подвижный, физические нагрузки переносит удовлетворительно, занимается футболом. Вес — 23 кг, рост — 120 см, индекс массы тела = 15,977 кг/м<sup>2</sup>. Физическое развитие гармоничное, среднее, половое — допубертатное. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледно-розовые, умеренной влажности. Подкожно-жировой слой развит достаточно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен, мышечный тонус достаточный. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны, подчелюстные до 1 см. Костно-суставная система без видимой патологии. Носовое дыхание свободное. Щитовидная железа 1 ст. Язык чистый, зев спокоен, миндалины не увеличены. Частота дыхательных движений 22 в мин, дыхание проводится симметрично, везикулярное, хрипов нет. Область сердца без деформаций, границы сердца соответствуют возрастной норме. Частота сердечных сокращений 98 уд./мин, тоны ясные, ритмичные, шума нет. АД — 98/50 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не пальпируются. Стул регулярный, оформлен. Мочеиспускание свободное.

Липоидной дуги роговицы не выявлено, кожных и сухожильных ксантом нет. Моторное и нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

При обследовании выявлено: ОХС 7,98 ммоль/л, холестерин ЛВП 1,35 ммоль/л, холестерин ЛНП 6,57 ммоль/л, ТГ 0,59 ммоль/л, липопротеин (а) 46,34 нмоль/л, аполипопротеин А1 1,47 г/л (N 1,08-2,25), аполипопротеин В 1,5 г/л, (N 0,6-1,17), аланинаминотрансфераза 14,8 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 36,4 Ед/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, креатинин 55,7 мкмоль/л.

По данным эхокардиографии полости сердца соответствуют возрастным и антропометрическим нормативам, функциональных нарушений нет, индекс массы миокарда левого желудочка — 54,86 г/м<sup>2</sup>, систолическое давление в легочной артерии — 22 мм рт.ст. По результатам суточного мониторинга АД среднее систолическое АД соответствует 90-му перцентилю, максимальное повышается до 137/76 мм рт.ст., индекс времени гипертензии в течение суток — 41%. По данным УЗИ сосудов выявлено увеличение ТКИМ левой сонной артерии до 0,5 мм, что превышает 95 перцентиль. Выставлен диагноз: СГХС, гетерозиготная, определённая. АГ. Высокий риск. Назначена гиполипидемическая терапия в соответствии с возрастом.

Все трое членов семьи были обследованы в ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова методом массового параллельного секвенирования 60 генов, ассоциированных с дислипидемиями, патогенных и вероятно патогенных вариантов не выявлено. Поэтому на втором этапе было проведено молекулярно-генетическое исследование методом MLPA на ДНК, выделенной из клеток крови, проведен анализ копийности экзонов гена *LDLR* для поиска крупных перестроек. Анализ проведен с использованием реактивов SALSA\_MLPA\_Probe mix P062-LDLR, генетического анализатора ABI-Prism 3500, программного обеспечения Coffalyser.Net. У всех троих пациентов выявлена гетерозиготная делеция экзонов 2-10 гена *LDLR* (NM\_000527). В международной базе вариантов человека такая делеция описана как патогенная у пациентов с гиперхолестеринемией (HGMD\_2022.1\_CG108024).

### Обсуждение

В мире описано около 5 тыс. вариантов гена *LDLR*, из которых 2 тыс. ассоциированы с СГХС и ещё 1 тыс. являются вероятно патогенными [7]. Сопоставление клинических данных с генотипом пациентов в разных странах представляет новые данные о клиническом значении структурных нарушений гена *LDLR*, позволяет выявить прогностические маркеры и популяционные отличия заболевания.

По результатам работы Di Taranto MD, et al. установлено, что на структуру и функции рецептора

к ЛНП значительное влияние оказывают изменения в области промотора, нарушающие транскрипцию в результате образования преждевременных стоп-кодона, а также более крупные перестройки, к которым относятся сдвиг рамки считывания и делеции. Точечные (миссенс-мутации) не всегда вызывают патологию, поэтому каждая вновь выявленная сопоставляется с клиническим профилем пациента. Авторы данного исследования на смешанной возрастной группе неродственных больных СГХС показали рост уровня холестерина по мере продвижения от миссенс-мутаций *LDLR* (76,1% обследованных) к пациентам с дефектными (3,2% компаунд-гетерозигот), биаллельными вариантами (1 пациент квалифицирован как двойная гетерозигота по делеции экзонов 11-18) к самым худшим — нулевым вариантам (0,7% гомозигот) [8]. Параллельно был отмечен рост стратификации СГХС по критериям DLCN от маловероятной до определённой. Важно, что в педиатрической группе клиничко-генетическая корреляция была более выраженной, а число клинически значимых мутаций значимо больше, чем у взрослых обследуемых.

В ряде работ изучение фено-генотипических корреляций выявило связь между наличием мутаций в *LDLR* и ранним стартом и тяжестью ИБС у молодых пациентов [9-12]. Исследование функционального значения вариантов *LDLR* установило, что мутации кодона преждевременного терминирования, варианты сайта сплайсинга и сдвига рамки считывания, могут порождать нулевые аллели или преждевременное усечение *LDLR* с активностью рецептора <2% [10].

Обзорный анализ спектра патогенных вариантов *LDLR* в России по результатам исследований, проведённых до 2022г, установил, что 39,4% выявленных мутаций являются специфичными для России [13], но распределение их было таким же, как и в других странах [9-11]. Данная работа позволила выделить 5 мажорных мутаций, встречавшихся более, чем в 10 семьях пациентов с СГХС, а также проследить самую частую локализацию нарушений: максимальная плотность мутаций в расчёте на один нуклеотид выявлена в девятом экзоне в отличие от мировых баз, где акцент пришёлся на четвёртый экзон.

Одним из важнейших результатов работы Васильева В. Б. и др. стало выявление редких патогенных вариантов генов, ассоциированных с СГХС, и в т.ч. описание делеций 2-10 экзонов *LDLR* [13].

В нашем клиническом примере делеции в *LDLR* у всех троих пациентов также обнаружены в экзонах 2-10. Структурные нарушения *LDLR* вызвали тяжёлые атерогенные сдвиги как у пробанда, так и у её детей. Кроме того, у всех обследованных членов семьи выявлены высокие концентрации аполипопротеина В и липопротеина (а), наиболее выраженные у мате-

ри. Аполипопротеин В является обязательной частью всех транспортных частиц холестерина, и сопряжён с развитием ИБС, включая острые коронарные события [14]. Гиперлипопротеинемия (а) связана с кальцинозом аортального клапана, ранним и быстро прогрессирующим атеросклерозом [15].

У пробанда получено подтверждение раннего развития атеросклероза — увеличение ТКИМ и атеросклеротическая бляшка, особую опасность представляет его сочетание с АГ и резистентностью к гиполипидемической терапии.

Клинические проявления СГХС у детей представлены биохимическими и ультразвуковыми симптомами, комбинацией дислипидемии с АГ. Возможно, ранние проявления атеросклероза обусловлены сочетанием СГХС, обусловленной геномной перестройкой *LDLR*, с гиперлипопротеинемией (а).

### Заключение

Каскадный скрининг с применением комплексного обследования, включающего как таргетный молекулярно-генетический анализ, так и (в случае отрицательного результата) мультиплексную лигазо-зависимую полимеразную цепную реакцию, позволяет выявить крупные перестройки в гене рецептора к ЛНП. На примере данного клинического случая показано, что геномные нарушения вызывают формирование атеросклеротического поражения сосудов у детей дошкольного возраста и могут потребовать расширения гиполипидемической терапии вплоть до применения препарата синтетической микроРНК с целью подавления фермента, разрушающего рецепторы к ЛНП. При сопоставлении клинических нарушений с результатом MLPA получено веское обоснование раннего старта гиполипидемической терапии у детей.

### Информированное согласие

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую благодарность к.б.н., руководителю Центра коллективного пользования "Молекулярные и клеточные технологии" Пожиленковой Елене Анатольевне за возможность хранения биологических образцов обследуемых; а также выражают глубочайшую признательность д.м.н., заведующей Лабораторией наследственных болезней обмена веществ и Лабораторией селективного скрининга Захаровой Екатерине Юрьевне за проведение двухэтапного молекулярно-генетического анализа у членов данной семьи.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, et al. Cross-sectional study on the prevalence of familial hypercholesterolemia in the lower regions of the Russian Federation: relevance, study design and baseline characteristics of participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24-32. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):24-32. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-17.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
- Yakhontov DA, Ostanina YuO, Pakharukova MYu, et al. Multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease of various age groups. *Clinical and hemodynamic parallels. Siberian Medical Review*. 2018;(2):70-7. (In Russ.) Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Пахарукова М.Ю. и др. Мультифокальный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. Клинико-гемодинамические параллели. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2):70-7. doi:10.20333/2500136-2018-2-70-77.
- Jeon H, Blacklow SC. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:535-62. doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133354.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Kolmakova TE, et al. Familial hypercholesterolemia. Educational and methodological manual for students of additional professional education in the specialties "Cardiology", "General Practitioner", "Therapy". Moscow: Patisse LLC, 2021 p. 84. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Колмакова Т.Е. и др. Семейная гиперхолестеринемия. Учебно-методическое пособие для слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям "Кардиология", "Врач общей практики", "Терапия". Москва: ООО "Патисс", 2021 с. 84. ISBN: 978-5-93856-265-3.
- Mitina EV, Kuznetsov VI, Sturov NV, et al. Fundamentals of medical genetic counseling and principles of treatment of patients with hereditary disorders of lipid metabolism. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(3):46-53. (In Russ.) Митина Е.В., Кузнецов В.И., Стуров Н.В. и др. Основы медико-генетического консультирования и принципы лечения пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(3):46-53. doi:10.46393/27132129\_2022\_3\_46.
- Mori A, Malaquias VB, Bonjur K, et al. Functional analyses of LDLR genetic variants found in familial hypercholesterolemic patients, using CRISPR/Cas9. *Atherosclerosis*. 2023;379(1):13-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.720.
- Di Taranto MD, Giacobbe C, Palma D, et al. Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement. *Clin Genet*. 2021;100(5):529-41. doi:10.1111/cge.14036.
- Athar M, Toonsi M, Abduljaleel Z, et al. Novel LDLR Variant in Familial Hypercholesterolemia: NGS-Based Identification, In Silico Characterization, and Pharmacogenetic Insights. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1542. doi:10.3390/life13071542.
- Turkyilmaz A, Kurnaz E, Alavanda C, et al. The Spectrum of Low-Density Lipoprotein Receptor Mutations in a Large Turkish Cohort of Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2021;19(6):340-6. doi:10.1089/met.2021.0004.
- Paththinige CS, Rajapakse JRDK, Constantine GR, et al. Spectrum of low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) mutations in a cohort of Sri Lankan patients with familial hypercholesterolemia — a preliminary report. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):100. doi:10.1186/s12944-018-0763-z.
- Timoschenko OV, Ivanoshchuk DE, Semaev SE, et al. Molecular genetic diagnosis of heterozygous form of familial hypercholesterolemia at a young age: a clinical case. *Atherosclerosis*. 2022;18(1):76-80. (In Russ.) Тимощенко О.В., Иваношук Д.Е., Семаев С.Е. и др. Молекулярно-генетическая диагностика гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии в молодом возрасте: клинический случай. *Атеросклероз*. 2022;18(1):76-80. doi:10.52727/2078-256X-2022-18-1-76-80.
- Vasiliev VB, Zakharova FM, Bogoslovskaya TYu, et al. Analysis of the spectrum of low-density receptor (*LDLR*) gene mutations in familial hypercholesterolemia in Russia. *Vavilov Journal of Genetics and Selection*. 2022;26(3):319-26. (In Russ.) Васильев В.Б., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю. и др. Анализ спектра мутаций гена рецептора низкой плотности (*LDLR*) при семейной гиперхолестеринемии в России. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(3):319-26. doi:10.18699/VJGB-22-38.
- Zang Ch, Ni J, Chen Z. Apolipoprotein B Displays Superior Predictive Value Than Other Lipids for Long-Term Prognosis in Coronary Atherosclerosis Patients and Particular Subpopulations: A Retrospective Study. *Clinical Therapy*. 2022;44(8):1071-92. doi:10.1016/j.clinthera.2022.06.010.
- Patel AP, Wang M, Pirruccello JP. Lipoprotein(a) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.