

## КАСКАДНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ФОРМЫ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шахтшнейдер Е. В.<sup>1,2</sup>, Иванощук Д. Е.<sup>1,2,3</sup>, Макаренкова К. В.<sup>1</sup>, Орлов П. С.<sup>1,2,3</sup>, Тимошенко О. В.<sup>1</sup>, Бажан С. С.<sup>1</sup>, Никитин Ю. П.<sup>1</sup>, Воевода М. И.<sup>1,2,3</sup>

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 178–179

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-178-179>

**Ключевые слова:** каскадный генетический скрининг, семейная гиперхолестеринемия, ген рецепторов липопротеинов низкой плотности.

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск; <sup>2</sup>ФГАОУВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Шахтшнейдер Е. В.\* — к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, с.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, Иванощук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, м.н.с. центра нейробиологии и нейрогенетики мозга, Макаренкова К. В. — к.м.н., н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований

терапевтических заболеваний, м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, м.н.с. центра нейробиологии и нейрогенетики мозга, Тимошенко О. В. — аспирант по специальности "кардиология" лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Бажан С. С. — к.м.н., с.н.с. научно-инновационного отдела, Никитин Ю. П. — академик РАН, д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, зав. лабораторией молекулярной генетики человека.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 2117409@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин сыворотки, СГ — семейная гиперхолестеринемия, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, LDLR — ген рецепторов липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 19.04.2017

Рецензия получена 08.05.2017

Принята к публикации 15.05.2017

## CASCADE GENETIC SCREENING IN DIAGNOSTICS OF HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: CLINICAL CASE

Shakhtshneider E. V.<sup>1,2</sup>, Ivanoshchuk D. E.<sup>1,2,3</sup>, Makarenkova K. V.<sup>1</sup>, Orlov P. S.<sup>1,2,3</sup>, Timoshchenko O. V.<sup>1</sup>, Bazhan S. S.<sup>1</sup>, Nikitin Yu. P.<sup>1</sup>, Voevoda M. I.<sup>1,2,3</sup>

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 178–179

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-178-179>

**Key words:** cascade genetic screening, familial hypercholesterolemia, gene of low density lipoproteins receptor.

<sup>1</sup>SRI of Therapy and Prevention Medicine, Novosibirsk; <sup>2</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk; <sup>3</sup>Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of RAS, Novosibirsk, Russia.

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — заболевание, обусловленное группой генетических дефектов (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), приводящих к снижению скорости удаления липопротеинов низкой плотности из кровотока и выраженному повышению концентрации холестерина в крови.

Каскадный генетический скрининг — поэтапная идентификация пациентов с СГ. На первом этапе проводится скрининг для определения повышенного уровня ОХС; далее у пациента с гиперхолестеринемией проводится сбор семейного анамнеза и анализ клинических проявлений. В случае диагноза СГ по клиническим критериям назначается молекулярно-генетическое исследование. Каскадный скрининг включает определение содержания липидов у всех родственников пробанда первой линии родства. После подтверждения молекулярно-генетическими методами СГ у пробанда проводят генетический скрининг его родственников [1].

Пациент П01 (43 года), 2012г. Жалоб не предъявляет. В анамнезе с подросткового возраста артериальная гипертензия 2 ст., на гипотензивной терапии достигнуты целевые значения АД. С 2011г клиническая картина стенокардии напряжения. 28.11.2011 перенес инфаркт миокарда. Семейный анамнез: отец пациента перенес ОИМ в 45 лет, смерть от неизвестной причины в 53 года; у трех родных братьев отца пациента в анамнезе перенесенные ОИМ в возрасте 50–53 лет. У старшего брата пациента (53 г.) — гиперхолестеринемия, ИБС (рис. 1).

При осмотре неравномерное утолщение ахилловых сухожилий обеих ног до 1,7 см.

Лабораторные данные: ОХС 11,5 ммоль/л; ТГ 1,08 ммоль/л; ХС-ЛВП 0,89 ммоль/л; ХС-ЛНП 10,12 ммоль/л.

Эхокардиограмма: сократительная способность миокарда ЛЖ не снижена (фракция выброса 65%). Достоверных зон нарушения локальной сократимо-

сти не выявлено. Стенки аорты уплотнены. Очаговый фиброз створок аортального клапана.

Коронароангиография: стеноз средней трети передней нисходящей артерии (ПНА) — 99%, стеноз средней трети огибающей артерии (ОА) — 98%. Проведено стентирование ПНА и ОА.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (2016): комплекс интима-медиа слева 1,22 мм, справа 0,6 мм; атеросклеротическая бляшка общей сонной артерии слева 21%, справа 30%.

Диагноз: Семейная гиперхолестеринемия, определенная (голландские критерии — 31 балл; по S. Broome — определенный диагноз). ИБС. ПИКС (2011г). ЧТКА со стентированием ПКА и ОА (2012). Атеросклероз аорты и сонных артерий. Гипертоническая болезнь III ст., 2 степени, риск 4. ХСН I, ФК I (NYHA).

Лечение: гиполипидемическая диета, аторвастатин 80 мг, гипотензивная, антиагрегантная терапия.

ДНК-диагностика. У пробанда выполнено таргетное секвенирование кодирующих и не кодирующих районов генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* на платформе GS Junior (Roche).

Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs879255191 (с.2389+5G>A) в гетерозиготном варианте в гене *LDLR*. Обнаруженный вариант был верифицирован прямым секвенированием по Сэнгеру. Данная замена находится в высоконсервативном динуклеотиде AG донорного сайта сплайсинга интрона 16. Для анализа функциональной значимости обнаруженной замены использовали программу SPANR (<http://tools.genes.toronto.edu/>). Согласно оценке SPANR, изменение вероятности включения экзона в мРНК в разных тканях при наличии обнаруженного варианта составило -13,47 баллов, включение экзона 14-16 в транскрипты гена будет снижено. Ранее rs879255191 была описана у больных СГ, в том числе в Российской Федерации [2]

Используя принцип каскадного скрининга, обследованы дочери пробанда (П02 возраст 8 лет, П03 возраст 7 лет, П04 возраст 7 лет). ОХС составил для П02 — 6,6 ммоль/л, П03 — 6,6 ммоль/л, П04 — 4,2 ммоль/л; ХС-ЛНП 4,69 ммоль/л, 4,28 ммоль/л и 2,17 ммоль/л, соответственно. Выполнена ДНК диагностика: rs879255191 в гете-

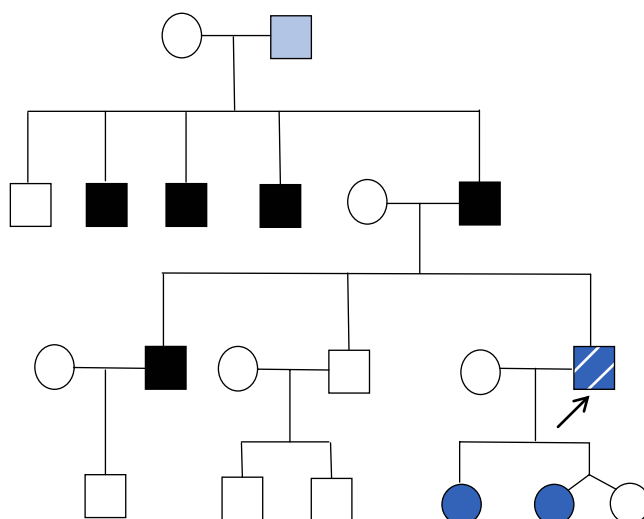


Рис. 1. Родословная семьи пациента П01.

■ — пробанд с СГ, носитель варианта G/A rs879255191; ● — дочери пробанда с гиперхолестеринемией, носители варианта G/A rs879255191; ■ — родственники мужского пола, перенесшие инфаркт миокарда в возрасте до 53 лет; ■ — дед пробанда погиб на фронте в возрасте до 45 лет.

розиготной форме выявлена у П02 и П03, и не обнаружена у П04.

Текущий статус пациента П01, 2017г. На фоне терапии аторвастатином 80 мг: ОХС 5,6 ммоль/л, ХС-ЛПН 4,2 ммоль/л, АЛТ 19 ммоль/л, КФК 210-360 ммоль/л. Несмотря на снижение уровня ХС-ЛНП на 58,5%, его значения значительно выше 1,8 ммоль/л. Пациенту необходимо дополнительно назначить эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9 (эволокумаб или алирокумаб) для достижения целевого ХС-ЛНП.

### Заключение

Для верификации фенотипа СГ оптимально использовать принцип каскадного генетического скрининга. В случае семейного анамнеза СГ или раннего развития ИБС, ОХС определяется у членов семьи пробанда, начиная с возраста 2 лет [3]. Независимо от генетического тестирования, все семьи с СГ требуют постоянного наблюдения и целенаправленного клинического обследования для выявления родственников из группы риска.

### Литература

1. Leren TP, Finborud TH, Manshaas TE, et al. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in General Practice Using Clinical Diagnostic Criteria or Genetic Testing as Part of Cascade Genetic Screening. *Community Genet* 2008; 11:26–35.
2. Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arkh* 2009; 81(9):23-28.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal* 2013; 34: 3478–3490.