

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-76-80

Молекулярно-генетическая диагностика гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии в молодом возрасте: клинический случай**О.В. Тимошенко^{1, 2}, Д.Е. Иваношук^{1, 2}, С.Е. Семаев^{1, 2},
Л.Д. Латынцева², Е.В. Шахтшнейдер^{1, 2}**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Пациенты с семейной гиперхолестеринемией должны находиться под наблюдением в течение всей жизни, начиная с раннего возраста, поскольку высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности с рождения и его кумулятивный эффект играют существенную роль в раннем развитии осложнений атеросклеротического процесса. Описан клинический случай семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, впервые диагностированной у пациентки в 16 лет. В рамках проведения каскадного скрининга были обследованы родители пациентки. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК выявлена замена rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) в гене *LDLR* у пробанда и у матери пробанда в гетерозиготном варианте. Независимо от возможности проведения молекулярно-генетического исследования все семьи с семейной гиперхолестеринемией требуют постоянного наблюдения в течение жизни и целенаправленного клинического обследования. **Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания FWNR-2022-0003.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ген рецепторов липопротеинов низкой плотности, rs879254721.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тимошенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Тимошенко О.В., Иваношук Д.Е., Семаев С.Е., Латынцева Л.Д., Шахтшнейдер Е.В. 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

Molecular genetic diagnosis of a heterozygous form of familial hypercholesterolemia at a young age: a clinical case**O.V. Timoshchenko^{1, 2}, D.E. Ivanoshchuk^{1, 2}, S.E. Semaev^{1, 2},
L.D. Latyntseva², E.V. Shakhtshneider^{1, 2}**

¹ Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630090, Russia, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 10

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Patients with familial hypercholesterolemia should be monitored throughout life, starting at an early age, since high levels of low-density lipoprotein cholesterol from birth and its cumulative effect play a significant role in the early development of complications of the atherosclerotic process. A clinical case of familial heterozygous hypercholesterolemia, first diagnosed in a patient at the age of 16, is described. As part of the cascade screening, the patient's parents were examined. A molecular genetic study of DNA revealed the substitution rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) in the LDLR gene in the proband and in the proband's mother in the heterozygous variant. Regardless of the availability of molecular genetic testing, all families with familial hypercholesterolemia require ongoing lifelong follow-up and focused clinical evaluation. **Funding.** The work was carried out within the framework of the state task FWR-2022-0003.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein receptor gene, rs879254721.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Timoshchenko O.V., Ivanoshchuk D.E., Semaev S.E., Latyntseva L.D., Shakhtshneider E.V. Molecular genetic diagnosis of a heterozygous form of familial hypercholesterolemia at a young age: a clinical case. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 76–80. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-76-80

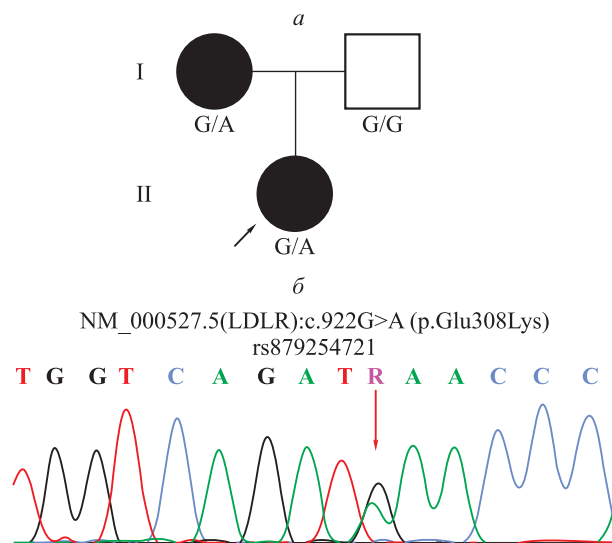
Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — заболевание, причиной которого являются генетические дефекты, снижающие скорость удаления липопротеинов низкой плотности из кровотока и значительно повышающие концентрации холестерина в крови [1]. СГХС — широко распространенное врожденное метаболическое нарушение [2, 3]. У больных СГХС выявляют с рождения значительное увеличение содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при нормальном или умеренно повышенном уровне триглицеридов [4]. Для СГХС характерно раннее развитие осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротического поражения сосудов мозга и нижних конечностей [5]. ИБС у пациентов с СГХС проявляется в возрасте до 45 лет у мужчин и до 55 лет у женщин [6]. Несмотря на распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГХС часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей и лиц молодого возраста [7]. Для своевременной диагностики СГХС используется метод каскадного генетического скрининга [8], представляющий собой поэтапную идентификацию пациентов с СГХС. На первом этапе проводится скрининг для определения повышенного уровня ОХС, далее у пациента с ГХС выполняется сбор семейного анамнеза и анализ клинических проявлений. В случае диагноза СГХС по клиническим критериям назначается молекулярно-генетическое исследование, и после подтверждения СГХС у пробанда проводят молекулярно-генетическое исследование его родственников с ГХС [8]. Патогенные варианты в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* опреде-

ляют фенотип СГХС в подавляющем большинстве случаев [1].

Пациентка шестнадцати лет обратилась в Городской липидный центр при НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН в феврале 2020 г. Жалоб на момент обращения не предъявляет. В анамнезе в 2019 г. при двукратном измерении выявлено повышение уровня ОХС до 10,3 ммоль/л и ХС ЛПНП до 7,5 ммоль/л. Семейный анамнез не отягощен по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза. При осмотре липоидной дуги роговицы ксантелазм и сухожильных ксантом не выявлено.

Лабораторные данные: содержание ОХС 10,30 ммоль/л, триглицеридов 0,82 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 1,44 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности 0,38 ммоль/л, ХС ЛПНП 7,50 ммоль/л, глюкозы 5,0 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 66 в минуту, вариант нормы. УЗИ брахиоцефальных артерий: не обнаружено утолщения комплекса «интима-медиа» и атеросклеротических бляшек.

Диагноз: СГХС, определенная. Выставлен пациентке согласно критериям Европейского общества по атеросклерозу (уровень ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гиполлипидемической диеты в течение трех месяцев) [1]. Лечение: в течение трех месяцев больная соблюдала гиполлипидемическую диету и принимала эзетемиб 10 мг/сут, без достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 3,5 ммоль/л (содержание ОХС 9,6 ммоль/л, ХС ЛПНП — 7,1 ммоль/л).



Семейная история и миссенс-вариант rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) гена *LDLR* (а — черным выделены члены семьи с фенотипом СГХС; G/A — носитель миссенс-мутации p.Glu308Lys в гетерозиготном варианте, G/G — носитель дикого варианта). Электрофореграмма последовательности с мутантным rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) гена *LDLR* (б)

Молекулярно-генетическое исследование: у пробанда выполнено таргетное секвенирование 43 генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена, на платформе Illumina (США). Таргетная панель генов для секвенирования включала гены, ассоциированные с аутосомно-доминантной формой СГХС: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*; гены *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, ассоциированные с аутосомно-рецессивной формой СГХС; гены *STAP1*, *LIPA*, *PNPLA5*, ассоциированные с вариациями фенотипа СГХС; другие гены.

Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs879254721 NM_000527.5 (LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) в гене *LDLR* у пробанда и у матери пробанда в гетерозиготном варианте. Обнаруженная мутация подтверждена прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. Вариант rs879254721 индексируется в

базе данных HGMD (CM066911) и ClinVar ID: 251528 как вероятно патогенный. Ранее замена rs879254721 описана у пациентов СГХС в Нидерландах [9, 10] и в Польше [11].

В рамках проведения каскадного скрининга обследованы родители пациентки. У матери пробанда (46 лет) содержание ОХС 7,12 ммоль/л, триглицеридов 1,00 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,40 ммоль/л, ХС ЛПНП 5,27 ммоль/л, глюкозы 5,5 ммоль/л. При ультразвуковом обследовании брахиоцефальных артерий выявлено утолщение комплекса «интима-медиа» до 1,1 мм, атеросклеротических бляшек нет. У отца пробанда уровень ХС ЛПНП составил 4,1 ммоль/л. Атеросклеротических бляшек и утолщения комплекса «интима-медиа» не обнаружены. Молекулярно-генетическое исследование выполнено у обоих родителей пробанда, у матери выявлен вариант rs879254721 (p.Glu308Lys) в гене *LDLR* в гетерозиготном варианте (рисунки).

Текущий статус пациента, 2022 г.: на фоне терапии аторвастатином 20 мг уровень ХС ЛПНП снизился до 3,6 ммоль/л.

Заключение

Пациенты с СГХС относятся к категориям высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12]. По рекомендациям Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society), скрининг для определения концентрации ОХС сыворотки крови должен быть проведен всем лицам в популяции до достижения ими возраста 20 лет. В случае семейного анамнеза СГХС или раннего развития ИБС определение содержания ОХС проводится начиная с возраста двух лет [13]. Высокий уровень ХС ЛПНП с рождения [14] и его кумулятивный эффект у пациентов с СГХС [15] играет существенную роль в раннем развитии осложнений атеросклеротического процесса, поэтому пациенты с СГХС должны находиться под наблюдением в течение всей жизни, начиная с раннего возраста. По данным исследований утолщение комплекса «интима-медиа» брахиоцефальных артерий чувствительно к изменениям содержания ХС ЛПНП [16], ассоциировано с повышенным риском ИБС, а также служит конечной точкой атеросклеротического процесса для терапевтических вмешательств [17].

Пациентам молодого возраста должна быть назначена адекватная липидснижающая терапия. Несмотря на применение липидснижающих препаратов, у пациентов с СГХС сохраняется высокий остаточный риск развития сердечно-сосудистых событий [18]. Независимо от

возможности проведения молекулярно-генетического исследования, все семьи с СГХС требуют постоянного наблюдения в течение жизни и целенаправленного клинического обследования.

Литературы

1. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V., Gurevich V.S., Voevoda M.I., Sergienko I.V., Shakhthshneider E.V., Pokrovsky S.N., Konovalov G.A., Leontyeva I.V., Konstantinov V.O., Shcherbakova M.Yu., Zakharova I.N., Balakhonova T.V., Filippov A.E., Akhmedzhanov N.M., Aleksandrova O.Yu., Lipovetsky B.M. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2019; 15 (1): 58–98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейнер 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*, 2019; 15 (1): 58–98.
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C. et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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. *Eur. Heart J.*, 2013; 34: 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273
3. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I., Besseling J., Defesche J.C., Sijbrands E.J., Roeters van Lennep J.E., Stalenhoef A.F., Wiegman A., de Graaf J. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: Prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.*, 2015; 36: 560–565. doi: 10.1093/eurheartj/ehu058.
4. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J., Daemen M.J., Demer L.L., Hegele R.A., Nicholls S.J. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.*, 2020; 41: 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
5. Santos R.D., Gidding S.S., Hegele R.A., Cuchel M.A., Barter P.J., Watts G.F., Baum S.J., Catapano A.L., Chapman M.J., Defesche J.C. et al.; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016; 4: 850–861. doi: 10.1016/S2213–858730041–9
6. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M., Ose L., Averna M., Boileau C., Borén J. et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J.*, 2015; 36: 2425–2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157
7. Wiegman A. Lipid screening, action, and follow-up in children and adolescents. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2018; 20: 80. doi:10.1007/s11886–018–1014–7
8. Leren T.P., Finborud T.H., Manshaus T.E., Ose L., Berge K.E. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Commun. Genet.*, 2008; 11: 26–35. doi: 10.1159/000111637
9. Lombardi M.P., Redeker E.J., van Gent D.H., Smele K.L., Weerdesteijn R., Mannens M.M. Molecular genetic testing for familial hypercholesterolemia in the Netherlands: a stepwise screening strategy enhances the mutation detection rate. *Genet Test*, 2006; 10 (2): 77–84. doi: 10.1089/gte.2006.10.77
10. van der Graaf A., Avis H.J., Kusters D.M., Vissers M.N., Hutten B.A., Defesche J.C., Huijgen R., Fouchier S.W., Wijburg F.A., Kastelein J.J., Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation*, 2011; 123 (11): 1167–1173. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979450
11. Chmara M., Wasag B., Zuk M., Kubalska J., Wegrzyn A., Bednarska-Makaruk M., Pronicka E., Wehr H., Defesche J.C., Rynkiewicz A., Limon J. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *J. Appl. Genet.*, 2010; 51 (1): 95–106. doi: 10.1007/BF03195716
12. Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K., Knowles J.W., McCrindle B., Raal F., Rader D., Santos R.D., Lopes-Virella M., Watts G.F., Wierzbicki A.S.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132 (22): 2167–2192. doi: 10.1161/CIR.0000000000000297
13. Harada-Shiba M., Arai H., Ishigaki Y., Ishibashi S., Okamura T., Ogura M., Dobashi K., Nohara A., Bujo H., Miyauchi K., Yamashita S., Yokote K.; Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2018; 25 (8): 751–770. doi: 10.5551/jat.CR003
14. Gallo A., Charriere S., Vimont A., Chapman M.J., Angoulvant D., Boccaro F., Cariou B., Carreau V., Carrié A., Bruckert E., Béliard S.; French REgistry of Familial hyperCHOLesterolemia (REFERCHOL) investigators. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2020; 306: 41–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.011

15. Korneva V., Kuznetsova T., Julius U. The role of cumulative LDL cholesterol in cardiovascular disease development in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Pers. Med.*, 2022; 12 (1): 71. doi: 10.3390/jpm12010071
16. Vergeer M., Zhou R., Bots M.L., Duivenvoorden R., Koglin J., Akdim F., Mitchel Y.B., Huijgen R., Sapre A., de Groot E., Sijbrands E.J., Pasternak R.C., Gagné C., Marais A.D., Ballantyne C.M., Isaacsohn J.L., Stalenhoef A.F., Kastelein J.J. Carotid atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia patients: a pooled analysis of the ASAP, ENHANCE, RADIANCE 1, and CAPTIVATE studies. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2010; 3 (4): 398–404. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.909655
17. de Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R., Meuwese M.C., Akdim F., Bots M.L., Kastelein J.J. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2008; 5 (5): 280–288. doi: 10.1038/ncpcardio1163
18. Sharifi M., Higginson E., Bos S., Gallivan A., Harvey D., Li K.W., Abeysekera A., Haddon A., Ashby H., Shipman K.E., Cooper J.A., Futema M., Roeters van Lennep J.E., Sijbrands E.J.G., Labib M., Nair D., Humphries S.E. Greater preclinical atherosclerosis in treated monogenic familial hypercholesterolemia vs. polygenic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2017; 263: 4050150411. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.015

Сведения об авторах:

Ольга Владимировна Тимошенко, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Динара Евгеньевна Иваношук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Сергей Евгеньевич Семаев, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse85@ngs.ru

Людмила Дмитриевна Латынцева, канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ИЦиГ СО РАН; зам. руководителя филиала по научной работе, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Timoshchenko, junior researcher, laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, cardiologist, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher in the laboratory of human molecular genetics, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; researcher in the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Sergey E. Semaev, researcher laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse85@ngs.ru

Lyudmila D. Latyntseva, Ph.D. honey. sciences, head. department of internal medicine, senior researcher, laboratory of emergency cardiology, ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Elena V. Shakhtshneider, PhD, MD, head of the laboratory monogenic form of common diseases, ICG SB RAS; leader researcher in the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru, shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

Статья поступила 07.02.2022

После доработки 10.02.2022

Принята к печати 15.02.2022

Received

07.02.2022

Revision received

10.02.2022

Accepted

15.02.2022

