

## Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB

А.Н. Мешков<sup>1\*</sup>, А.И. Ершова<sup>1</sup>, Н.В. Щербакова<sup>1</sup>, Т.А. Рожкова<sup>1</sup>, М.В. Калинина<sup>1</sup>, В.В. Кухарчук<sup>1</sup>, С.А. Бойцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс»; <sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

## Phenotypical features of heterozygous familial hypercholesterolemia in individuals with LDLR or APOB gene mutations

A. N. Meshkov<sup>1\*</sup>, A. I. Ershova<sup>1</sup>, N. V. Shcherbakova<sup>1</sup>, T. A. Rozhkova<sup>1</sup>, M. V. Kalinina<sup>1</sup>, V. V. Kukharchuk<sup>1</sup>, S. A. Boytsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; <sup>2</sup>State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Цель.** Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся нарушением липидного обмена и высоким содержанием в плазме крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП).

Сравнить показатели липидного обмена у больных разными генетическими формами СГХС и оценить параметры чувствительности и специфичности биохимических критериев диагностики СГХС для родственников пробандов.

**Материал и методы.** Сравнивались показатели липидного обмена у 123 нелеченых пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС (98 носителей мутаций гена *LDLR* и 25 носителей мутаций гена *APOB*) и 31 их здоровых родственников с отсутствием мутаций.

**Результаты.** Показано, что в российской популяции, так же как и в популяциях европейских стран, пациенты с мутациями гена *LDLR* характеризуются более высокими уровнями ХС и ХС ЛНП, чем пациенты с мутациями гена *APOB*. Чувствительность биохимических критериев постановки диагноза СГХС для родственников пациента описанных в клинических рекомендациях составила 93%, а специфичность 82%. Несмотря на более низкий уровень ХС ЛНП, данные критерии постановки диагноза СГХС эффективны и у носителей мутаций гена *APOB*.

**Заключение.** В целом, биохимические критерии могут быть рекомендованы для диагностики СГХС в семьях пробандов с СГХС в Российской популяции.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, мутации генов *LDLR* и *APOB*, критерии постановки диагноза.

Familial hypercholesterolemia (FHCH) is a hereditary autosomal dominant disease, characterised by lipid metabolism disturbances and high plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL–CH).

**Aim.** To compare lipid metabolism parameters in patients with various genetic variants of FHCH, and to assess the sensitivity and specificity of biochemical markers for FHCH diagnostics in the relatives of probands.

**Material and methods.** Lipid metabolism parameters were compared in 123 non-treated patients with genetically confirmed FHCH diagnosis (98 and 5 with LDLR or APOB mutations, respectively) and their healthy relatives without LDLR or APOB mutations.

**Results.** Similarly to European populations, the Russian population was characterised by higher levels of total CH (TCH) and LDL–CH among patients with LDLR mutations, compared to patients with APOB mutations. In the FHCH diagnostics among relatives, biochemical markers demonstrated high sensitivity (93%) and specificity (82%). Despite lower LDL–CH levels, these diagnostic criteria were also effective in patients with APOB mutations.

**Conclusion.** In the Russian population, biochemical criteria could be recommended for FHCH diagnostics in the relatives of FHCH probands.

© Коллектив авторов, 2011  
e-mail: meshkov@cardio.ru  
Тел.: 8 (901) 512 1271

[<sup>1</sup> Мешков А. Н. (\*контактное лицо) – научный сотрудник, <sup>1</sup> Ершова А. И. – аспирант, <sup>1</sup> Щербакова Н. В. – клинический ординатор, <sup>1</sup> Рожкова Т. А. – научный сотрудник, <sup>1</sup> Калинина М. В. – аспирант, <sup>1</sup> Кухарчук В. В. – руководитель отдела, <sup>2</sup> Бойцов С. А. – директор].

**Key words:** Familial hypercholesterolemia, LDLR and APOB gene mutations, diagnostic criteria.

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наследственное, аутомно-доминантное заболевание, характеризующееся высоким содержанием в плазме крови липопротеинов низкой плотности (ЛНП), наличием кожных и сухожильных ксантом и высоким риском раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). СГХС может быть обусловлена мутациями нескольких генов: гена рецептора ЛНП — *LDLR*, гена аполипопротеина В-100 (апоВ-100) — *APOB*, гена *PCSK9*, кодирующего конвертазу, принимающую участие в процессах деградации рецепторов ЛНП [1]. Наиболее часто развитие СГХС вызывают мутации гена *LDLR* и *APOB*, мутации гена *PCSK9* встречаются крайне редко. В ряде европейских популяций ранее было показано, что носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ХС и ХС ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *APOB* [2,3]. Эти различия в уровнях холестерина (ХС) ЛНП также могут влиять на чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС как у пробандов, так и у их родственников в клиниках, где не проводится дезоксирибонуклеиновая (ДНК)-диагностика [4]. В то же время, работы по изучению влияния мутаций генов *LDLR* и *APOB* на показатели липидного обмена в российской популяции больных СГХС, а также по оценке чувствительности и специфичности биохимических критериев постановки диагноза СГХС ранее не выполнялись. Актуальность подобных исследований обусловлена, как минимум, двумя обстоятельствами: во-первых, спектр мутаций гена *LDLR*, вызывающих СГХС, в России отличается от спектра европейских стран [5,6], а во-вторых, средний уровень ХС и ХС ЛНП в российской популяции отличается от показателей в популяциях европейских стран, например Англии, что не позволяет исключить возможные различия в клинической картине СГХС в российской популяции и может влиять на чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС, выработанных для английской популяции [7–9].

В этой работе сравнивались показатели липидного обмена у 123 не леченых пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС (98 носителей мутаций гена *LDLR* и 25 носителей мутаций гена *APOB*) и 31 их здоровых родственников с отсутствием мутаций. А так же, оценили чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС для родственников пробандов [4].

## Материал и методы

### Отбор пациентов

В исследование были включены 64 пробанда с генетически подтвержденным диагнозом СГХС, гетерозиготная форма или семейный дефект апоВ-100, гетерозиготная форма, вследствие мутаций генов *LDLR* и *APOB* соответственно, и 90 родственников 1 и 2 степени родства. Образцы крови для определения липидного профиля и выделения ДНК брали натощак утром, после

12-часового голодания. На момент определения уровня липидов крови пациенты не принимали гиполипидемической терапии, как минимум, в течение 1 мес.

### Определение уровня липидов

Уровни общего ХС (ОХС), ТГ и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли стандартными ферментативными методами. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald.

### Генетическое исследование

Методика генетического тестирования и перечень мутаций выявленных у больных СГХС была опубликована ранее [5].

### Расчет параметров чувствительности и специфичности биохимических критериев постановки диагноза СГХС

Оценку параметров чувствительности и специфичности биохимических критериев диагностики СГХС у родственников пробанда с диагнозом СГХС описанных в клинических рекомендациях (Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia) [4] проводили для 57 родственников, пробанды которых имели генетически подтвержденный диагноз СГХС. Для каждого родственника в отдельности оценивались его показатели ХС ЛНП с учетом возраста и пола по таблицам из вышеуказанных рекомендаций, и пациента группировали в одну из трех категорий: «несомненный диагноз СГХС», «диагноз СГХС исключен», «сомнительный диагноз СГХС». Для дальнейших расчетов пациенты из группы (гр.) с «несомненным диагнозом СГХС» объединялись в одну гр. с пациентами с «сомнительным диагнозом СГХС» как пациенты с клиническим диагнозом СГХС. Всем родственникам проводили генетическое тестирование на наличие у них мутации ранее выявленной у пробанда. При наличии мутации выставляли «генетически подтвержденный диагноз СГХС», при отсутствии мутации пациент считался здоровым; далее сопоставляли клинический и генетический диагнозы, взяв за стандарт генетический диагноз.

### Статистическая обработка данных

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Уровень липидов крови сравнивали попарно при помощи критерия Манна-Уитни. Для анализа результатов использовали статистический пакет STATISTIKA 6. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Показано, что в российской популяции, так же как и в популяциях европейских стран, пациенты с мутациями гена *LDLR* характеризуются более высокими уровнями ХС и ХС ЛНП, чем пациенты с мутациями гена *APOB*. Выявлено повышение уровня триглицеридов (ТГ) крови у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС по сравнению с их здоровыми родственниками. Чувствительность биохимических критериев постановки диагноза СГХС для родственников пациента, описанных в клинических рекомендациях (Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia) составила 93%, а специфичность 82%.

## Результаты

В исследования были включены 98 пациентов с мутациями гена *LDLR*, 25 пациентов с мутациями гена *APOB* и 31 родственник без мутаций. Уровень ХС и ХС ЛНП был достоверно выше у больных с мутациями гена *LDLR*, чем у больных с мутациями гена *APOB* и у здоровых родственников. У больных СГХС вне зависимости от генетической формы, по сравнению с их здоровыми родственниками также были более высокие уровни ТГ плазмы крови (таблица 1).

**Таблица 1**

Сравнение показателей липидного профиля у больных СГХС и их родственников без мутаций

Показатели	Носители мутаций <i>LDLR</i> (n-98)	Носители мутаций <i>APOB</i> (n-25)	Здоровые родственники (n-31)	p ( <i>LDLR</i> -vs. <i>APOB</i> )	p ( <i>LDLR</i> -vs. norma)	p ( <i>APOB</i> -vs. norma)
ОХС (моль/л)	10,52±2,52	8,42±1,02	4,72±0,83	<0,05	<0,05	<0,05
ТГ (ммоль/л)	1,69±1,11	1,76±1,58	0,93±0,39	нд	<0,05	<0,05
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,32	1,38±0,38	1,42±0,38	нд	нд	нд
ХС ЛНП (ммоль/л)	8,00±2,46	5,98±1,39	2,78±0,66	<0,05	<0,05	<0,05

Расчет чувствительности и специфичности биохимических критериев проведен для 57 родственников, пробанды которых имели генетически подтвержденных диагноз СГХС. При этом 29 родственников имели генетически подтвержденный диагноз СГХС, а у 28 родственников мутации отсутствовали. 2 из 29 больных родственников имели уровни ХС ЛНП, исключающие диагноз СГХС, 2 из 29 имели уровень ХС ЛНП в градации «сомнительный диагноз СГХС», 25 из 29 был выставлен «несомненный диагноз СГХС». У 23 из 28 родственников с отсутствием мутаций, уровень ХС ЛНП позволял полностью исключить диагноз СГХС, а у 5 из 28 выставляли «сомнительный диагноз СГХС». Таким образом, чувствительность биохимических критериев постановки диагноза СГХС у родственников пробанда с диагнозом СГХС составила 93%, специфичность 82%.

### Обсуждение

В этой работе впервые в России показаны различия в уровнях ХС и ХС ЛНП у больных СГХС с дефектами генов *LDLR* и *APOB*. Носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ХС, чем носители мутаций *APOB*. Ранее в странах Западной Европы были получены схожие результаты [2, 10–11]. Был проведен анализ липидного спектра у 263 человек: 129 носителей мутаций гена *LDLR*, 28 носителей мутаций гена *APOB* и у 106 человек контрольной группы (ГК) без мутаций. Уровни ХС и ХС ЛНП достоверно отличались между гр. и составляли 10,2±2,1 ммоль/л, 8,1±1,7 ммоль/л, 5,7±1,1 ммоль/л

и 8,2±2,0 ммоль/л, 6,3±1,5 ммоль/л, 3,6±1,1 ммоль/л, соответственно [2]. Меньший уровень ХС у носителей мутаций гена *APOB* приводит к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по сравнению с носителями мутаций гена *LDLR*. В работе [3] показано 3-кратное снижение риска ИБС у носителей мутаций гена *APOB*. В настоящей работе не оценивалась частота ИБС у больных СГХС.

Были показаны высокая чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС у родственников пробанда, разработанных для Великобритании при применении их для диагностики СГХС у родственников больных СГХС в Российской популяции. Несмотря на более низкий уровень ХС ЛНП, такие критерии постановки диагноза СГХС эффективны и у носителей мутаций гена *APOB*. Только у 2 из 29 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС невозможно было диагностировать СГХС на основании уровня ХС ЛНП: в одном случае пациент являлся носителем мутации гена *APOB*, в другом мутации гена *LDLR*. Из 5 родственников с мутациями гена *APOB* диагноз СГХС был выставлен с помощью биохимических критериев у 4 пациентов, при этом у всех в градации «несомненный диагноз СГХС». В целом, биохимические критерии могут быть рекомендованы для диагностики СГХС в семьях пробандов с СГХС в Российской популяции.

Работа поддержана Правительством Москвы: ГК № 8/3–280 н-10 и ГК № 8/3–281 н-10.

### Литература

- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–25.
- Miserez AR, Keller N. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1719–29.
- Fouchier SW, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Familial defective apolipoprotein B versus familial hypercholesterolemia: an assessment of risk. *Semin Vasc Med* 2004; 4 (3): 259–64.
- DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.
- Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Тер архив* 2009; 9: 23–9.
- Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, 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; 6:6 doi:10.1186/1471–2350–6–6.
- Lyratzopoulos G, Heller RF, McElduff P, et al. Deprivation and trends in blood pressure, cholesterol, body mass index and smoking among participants of a UK primary care-based cardiovascular risk factor screening programme: both narrowing and widening in cardiovascular risk factor inequalities. *Heart* 2006; 92: 1198–206.
- Vlasoff T, Laatikainen T, Korpelainen V, et al. Ten year trends in chronic disease risk factors in the Republic of Karelia, Russia. *Eur J Public Health* 2008; 18 (6): 666–73.
- Averina M, Nilssen O, Brenn T, et al. High cardiovascular mortality in Russia cannot be explained by the classical risk factors. The Arkhangelsk study 2000. *Eur J Epidemiology* 2003; 18: 871–8.
- Ejarque I, Real JT, Martinez-Hervas S, et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R350Q mutation of the apoB gene in patients from a South European population. *Transl Res* 2008; 151: 162–7.
- Marduel M, Carrié A, Sassolas A, et al. Molecular Spectrum of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in France. *HUMAN MUTATION Mutation in Brief* 31: E1811-E1824 (2010) Online.

Поступила 18/10–2011