

Клинический пример пациента с семейной гиперхолестеринемией, вызванной новой мутацией с.1859G>C (p.W620S) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека

Корнева В. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Богословская Т. Ю.², Муртазина Р. З.^{2,3}, Дидио А. В.^{2,3}, Серебrenицкая М. П.⁴, Константинов В. О.⁴, Мандельштам М. Ю.^{2,3}, Васильев В. Б.^{2,3}

¹ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет». Петрозаводск; ²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 52–53
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-52-53>

Поступила 07/09-2015
Принята к публикации 15/10-2015

Clinical case of a patient with family hypercholesterolemia caused by mutation c.1859G>C (p.W620S) in the gene of human low density lipoproteins receptor

Korneva V. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Bogoslovskaya T. Yu.², Murtazina R. Z.^{2,3}, Didio A. V.^{2,3}, Serebrenitskaya M. P.⁴, Konstantinov V. O.⁴, Mandelshtam M. Yu.^{2,3}, Vasiliev V. B.^{2,3}

¹Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; ²FSBSI "Institute of Experimental Medicine". Saint-Petersburg; ³Saint-Petersburg State University. Saint-Petersburg; ⁴I. I. Mechnikov North-West State Medical University. Saint-Petersburg, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 52–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-52-53>

ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПДРФ — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) не является распространенным заболеванием, ее симптомы не специфичны, в связи с чем она редко диагностируется, но при своевременном выявлении и лечении возможны профилактика прогрессирования атеросклероза и благоприятный прогноз [1, 2]. Ниже приводим клинический пример пациента молодого возраста, не имеющего клинических проявлений атеросклероза. Диагноз СГХС установлен на основании данных липидного спектра и генетического исследования, позволившего выявить новую мутацию гена рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Несмотря на известный анамнез изменений липидного спектра, диагностика СГХС стала возможна после углубленного целенаправленного обследования в Петрозаводском государственном университете, где создан регистр больных СГХС в республике Карелия. Генетический анализ прово-

дили на базе Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург.

Пациент А., 44 года, русский. Знал о повышении уровня холестерина (ХС) ~8 лет до данного обращения, гиполипидемических препаратов не принимал. Отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 40 лет. Постоянно занимается спортом, высокая переносимость нагрузок. Общий ХС (ОХС) — 10,6 ммоль/л, ЛНП — 8,7 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛВП) — 1,1 ммоль/л, триглицериды — 1,7 ммоль/л, другие показатели в пределах нормы. Диагностирована СГХС, определенная по Dutch Lipid Clinic (DLC). Клинических проявлений атеросклероза нет.

В течение 2 лет принимает аторвастатин 40 мг/сут. При этом ОХС — 5,6 ммоль/л, ЛВП — 1,37 ммоль/л, ЛНП — 3,76 ммоль/л, триглицериды — 1,01 ммоль/л. От увеличения дозы категорически отказался в связи с диспептическими явлениями.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (921) 454-82-28, 8 (8142) 78-06-85

e-mail: vikkorneva@mail.ru

[Корнева В. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой, Богословская Т. Ю. — к.б.н., н.с. отдела молекулярной генетики, Муртазина Р. З. — ³магистр, Дидио А. В. — ³бакалавр, Серебrenицкая М. П. — аспирант, Константинов В. О. — д.м.н., профессор, Мандельштам М. Ю. — ³д.б.н., доцент, в.н.с. отдела молекулярной генетики, ³профессор кафедры биохимии, Васильев В. Б. — ²д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной генетики, ³профессор кафедры фундаментальной медицины и медицинских технологий].

При осмотре ксантелазм век, липоидной дуги роговицы, ксантом сухожилий нет. По органам и системам — без особенностей.

При обследовании данных за ишемическую болезнь сердца и атеросклероз периферических сосудов не получено.

При проведении молекулярно-генетического анализа обнаружен необычный паттерн разделения однонитевых конформеров в 13-ом экзоне гена рецептора ЛНП (рисунок 1, дорожка 1). По результатам секвенирования у этого пациента была охарактеризована новая мутация с.1859 G>C (W620S [W599S]), приводящая к замене триптофана на серин (рисунок 2).

Мутация у пациента находится в гетерозиготном состоянии. Для идентификации этой мутации методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ)-анализа была подобрана эндонуклеаза рестрикции *TaqI*. Однонуклеотидная замена в случае мутации приводит к появлению сайта для рестрикции, при этом образуются два фрагмента длиной 196 и 90 пар нуклеотидов.

Обследованы дети пациента. У дочери выявлены изменения липидного спектра: ОХС и ЛНП — 6,4 и 4,8 ммоль/л, соответственно, и обнаружено, что она унаследовала мутацию, у сына липидный спектр в пределах нормы, мутация не обнаружена (рисунок 3). Стигм СГХС у детей нет.

Мутация с.1859 G>C была найдена только в одной семье из всех обследованных жителей республики Карелия.

Проведение каскадного скрининга у пациентов с СГХС позволяет выявлять мутацию рецептора ЛНП у молодых пациентов и соответственно ориентировать их на раннюю первичную профилактику атеросклероза.

Электрофорез проводили в 8% полиакриламидном геле, окрашивание бромистым этидием.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО “Петрозаводский государственный университет”. Настоящее исследование поддержано грантом РФФИ № 15-04-03513а. Секвенирование образцов выполнено с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета “Развитие молекулярных и клеточных технологий”.

Литература

1. Presidium of the Expert Council: Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Consensus statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2015; 2(19): 5-16. Russian (Президиум экспертного совета: Карпов ЮА, Кухарчук ВВ, Бойцов СА. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА).

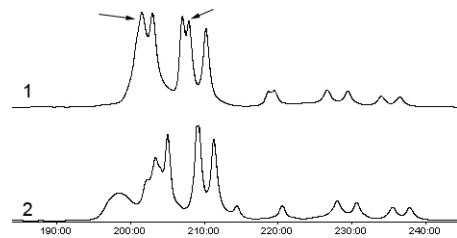


Рис. 1 Поиск мутации с.1859 G>C в экзоне 13 гена рецептора ЛНП методом анализа конформационного полиморфизма однонитевых фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Примечание: стрелки на дорожке 1 указывают на расположение однонитевых конформеров в образце с мутацией.

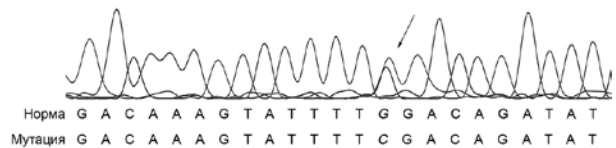


Рис. 2 Идентификация мутации с.1859 G>C методом секвенирования.

Примечание: место несовпадения смысловой нити экзона 13 образца с мутацией при наложении на хроматограмме указано стрелкой.

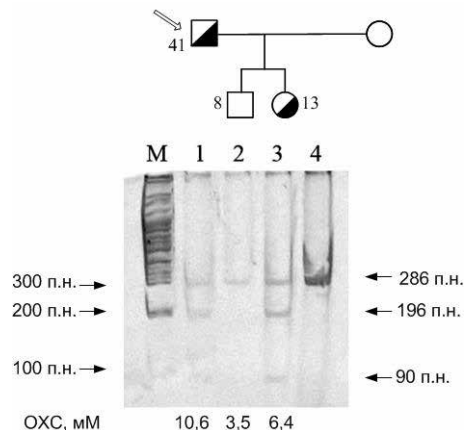


Рис. 3 Идентификация мутации с. 1859 C>G методом ПДРФ-анализа.

Примечание: М — маркер с шагом 100 п.н., 1, 3 — образцы с мутацией (отец и дочь), 2 — образец без мутации (сын), 4 — отрицательный контроль (образец без мутации). Слева и справа подписаны размеры фрагментов.

2. Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии 2015; 2 (19): 5-16. Nordstgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia 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(45): 3478-90a.