

**ВИКТОРИЯ АЛЕКСЕЕВНА КОРНЕВА**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

*vikkorneva@mail.ru*

**ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА КУЗНЕЦОВА**

доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

*eme@karelia.ru*

**ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА БОГОСЛОВСКАЯ**

кандидат биологических наук, научный сотрудник Отдела молекулярной генетики, НИИЭМ СЗО РАМН (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

*ktu17@yandex.ru*

**МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ МАНДЕЛЬШТАМ**

доктор биологических наук, руководитель Лаборатории биохимической генетики Отдела молекулярной генетики, НИИЭМ СЗО РАМН, доцент, профессор кафедры биохимии биолого-почвенного факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

*michail@MM13666.spb.edu*

**ВАДИМ БОРИСОВИЧ ВАСИЛЬЕВ**

доктор медицинских наук, руководитель Отдела молекулярной генетики, НИИЭМ СЗО РАМН, профессор кафедры фундаментальной медицины и медицинских технологий стоматологического факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

*vadim@biokemis.ru*

### **СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В КАРЕЛИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ (ОПЫТ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)\***

Цель работы – изучить генетические и клинические особенности семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в Карелии. Обследовано 196 пациентов с СГХС из 124 семей, жители Карелии, средний возраст  $48 \pm 2,3$  года, женщин – 135 (69%). Генетическое обследование проведено у 109 пациентов (55,6%). Оценивались показатели липидного спектра, содержание глюкозы, уровень гормонов щитовидной железы; выполнялись электрокардиограмма, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиоскопия, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, стресс-тест. Для постановки клинического диагноза СГХС использовались критерии Simon Broome. Основные клинические характеристики СГХС в Карелии: высокая частота встречаемости нелипидных факторов риска (артериальная гипертензия – в 64,5%, курение – в 34%, ожирение – в 48%). Встречаемость «стигм» СГХС невысока: липоидная дуга роговицы – 26%, сухожильные ксантомы – 17,3%, ксантелазмы век – 34%. Общее количество пациентов с проявлениями атеросклероза различной локализации составило 117 человек (59,7%), из них: ИБС в 27,5%, более половины в виде острого инфаркта миокарда, проявления церебрального атеросклероза в 26,5%, преимущественно в виде стеноза каротидных артерий, инсульт в анамнезе в 6%, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей в 4,6%, многососудистое поражение в 21%. Средний возраст развития ИБС при СГХС – 44,6 года, ОИМ – 45,4 года, церебрального атеросклероза – 56 лет. Пациенты с СГХС, получавшие статины, достигали целевых уровней липидного профиля в 27% случаев. Характерные генетические черты СГХС в Карелии: отсутствие явного эффекта «основателя», обнаружены новые мутации рецептора ЛПНП: с.192del110/ins8, с.195\_196insT, с.2191delG, S206R. Мутации R3500Q гена *APOB* не выявлены. Низкая частота встречаемости «финских» мутаций. У пациентов с СГХС в Карелии обнаружены характерные клинические и генетические черты.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, мутация, рецептор липопротеидов низкой плотности

СГХС вызвана снижением скорости удаления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) из кровотока в результате мутаций в гене специфического рецептора ЛПНП, в результате чего наблюдаются выраженная гиперхолестеринемия и значительное повышение уровня ЛПНП в плазме, что обуславливает высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при СГХС [8], [10], [11]. Несмотря на общность этиопатогенетических черт данного заболевания, отмечено, что имеются этнические особенности (как клинические, так и генетические) в различных популяциях, которые на сегодняшний день мало изучены.

Цель – изучить клинические и генетические особенности СГХС в Карелии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 196 пациентов с СГХС (124 семьи), наблюдавшихся на базе кафедры факультетской терапии медицинского факультета ПетрГУ. Клиническое обследование включало: оценку показателей липидного спектра, глюкозы, гормонов щитовидной железы, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, нагрузочные тесты, по показаниям – коронарографию. Большинство обследованных были русской национальности, проживали в Петрозаводске и Республике Карелия. Диагноз СГХС устанавливали по критериям британского руководства Simon Broome [39]. Средний возраст обследованных  $48,7 \pm 2,3$  года, 37 % пациентов были моложе 40 лет. В группе 61 мужчина (31,3 %). Средний возраст мужчин –  $52,7 \pm 2,8$  года, женщин –  $43,1 \pm 1,7$  года.

Анализ липидов крови проводили на анализаторе «Cobas Integra 400+». Общий холестерин (ОХС), холестерин ЛПНП, триглицериды (ТГ) определялись энзиматическим колориметрическим методом. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) определялись энзиматическим колориметрическим методом без предварительной преципитации (прямым методом).

Генетическое обследование выполнено у 109 чел. (55,6 %) в ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург. Проведен автоматизированный флуоресцентный SSCP-анализ, ПДРФ-анализ и прямое секвенирование ДНК на гелевом секвенаторе «ALFExpress-2» («Amersham Biosciences») с применением программы «ALFWIN Sequence Analyzer». В качестве материала для анализа использовалась периферическая (венозная) кровь больных, которая затем на льду была перевезена в Санкт-Петербург. Для выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови применяли метод Кюнцеля и соавторов [31] в модификации Белла [21] для небольших количеств крови. Для получения ДНК использовали замороженную кровь. Эта методика позволяет выделять ДНК размером до

50 т. п. н. ДНК выделяли из небольших количеств крови (700–1000 мкл).

Была оценена частота встречаемости вариантов полиморфных маркеров для жителей Петрозаводска и проведено сравнение полученных данных с имеющимися данными по пациентам с СГХС из Санкт-Петербурга и Финляндии.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью таблиц сопряжения (критерий «хи-квадрат») и программы «Биостат» (различия считались достоверными при  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Определенная СГХС диагностирована у 33 пациентов (17,8 %), возможная – у 163 (83,2 %). Определенную СГХС диагностировали согласно критериям Simon Broome [39] при наличии у взрослого ОХС более 7,5 ммоль/л (у ребенка до 16 лет более 6,7 ммоль/л), или уровне ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л (у ребенка до 16 лет более 4 ммоль/л) в сочетании с наличием сухожильного кантоматоза у родственников 1-й или 2-й линии родства (11 пациентов (6,5 %)), или при наличии позитивного теста ДНК-диагностики, подтверждающего мутацию гена ЛПНП-рецептора (22 чел. (11,3 %)).

Диагноз «возможная СГХС» устанавливали, если ОХС был более 7,5 ммоль/л у взрослого (или более 6,7 ммоль/л у ребенка младше 16 лет), или уровень ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л у взрослого (или более 4 ммоль/л у ребенка младше 16 лет) в сочетании с отягощенным семейным анамнезом (102 пациента (52 %)), или при наличии повышения ОХС более 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства (61 пациент (31 %)). Кроме того, у некоторых пациентов присутствовали дополнительные диагностические критерии СГХС (39 пациентов, или 19,9 %).

Колебания показателей липидного спектра составили: ОХС от 8,5 до 16 ммоль/л, ХС ЛПНП от 4,9 до 11 ммоль/л, ТГ от 1,7 до 3,8 ммоль/л, ХС ЛПВП от 0,9 до 2 ммоль/л.

Характерными «стигмами» СГХС являются липоидная дуга роговицы, ксантелазмы век и сухожильные ксантомы, однако их удается выявить далеко не у всех пациентов с СГХС и их отсутствие не исключает наличия заболевания. Нами липоидная дуга роговицы была выявлена в 26 % случаев, сухожильные ксантомы – в 17,3 %, ксантелазмы век – в 34,9 %. Таким образом, основным диагностическим «ориентиром» СГХС преимущественно должна являться выраженная дислипидемия.

С целью анализа частоты встречаемости выраженных дислипидемий в Петрозаводске было проанализировано 28 225 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ Республики Карелия «Больница скорой медицинской помощи» в г. Петрозаводске за период с 2002 по 2013 год. В исследова-

ние включали пациентов с ОХС более 9 ммоль/л (за счет ЛПНП). Выявлено 430 пациентов с выраженной гиперхолестеринемией. После исключения вторичных дислипидемий, СГХС согласно критериям диагностики была выявлена у 87 чел. Данный анализ позволил сделать заключение о том, что распространенность СГХС в Карелии составляет 1:300.

### Клинические проявления атеросклероза у больных с СГХС в Карелии

Больные с СГХС относятся к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода от них [6].

Проанализирована частота встречаемости нелипидных факторов риска в целом по группе: курили 39 человек (19,9%), ожирение было выявлено у 69 человек (35,2%). Наиболее часто встречающимся фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний была артериальная гипертензия – 65,8%.

Общее количество пациентов с проявлениями атеросклероза различной локализации составило 117 чел. (59,7%). ИБС была диагностирована у 54 пациентов (27,5%), проявления церебрального атеросклероза – у 52 (26,5%), у 9 (4,6%) выявлен облитерирующий атеросклероз нижних конечностей. У 36 человек (18,4%) наблюдалось сочетанное поражение коронарного и церебрального бассейнов, у 7 (3,6%) – поражение 3 сосудистых бассейнов, у 2 (1,1%) – сочетанное поражение коронарного бассейна и артерий нижних конечностей. Таким образом, многососудистое поражение (вовлечение 2 и более сосудистых бассейнов) было выявлено у 21 % пациентов.

Клинические формы ИБС следующие: стенокардия напряжения у 20 пациентов (37% из всех форм ИБС), острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли 29 человек (53,7% среди форм ИБС). У 11 пациентов (20,4%) выявлена аритмическая форма ИБС (фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия).

Средний возраст дебюта ИБС составил 44,6 года, у мужчин – 42,5, у женщин – 51,7 года. Средний возраст развития ОИМ – 45,4 года, у женщин – 46,7, у мужчин – 43,8 года. ОИМ в возрасте до 40 лет развился у 27,5% пациентов (8 человек, 6 мужчин), в возрасте 40–55 лет – 41,3% (12 человек, 6 мужчин), у остальных – в возрасте более 55 лет (31,2% пациентов, 9 человек, 3 мужчин). Таким образом, у 68,8% пациентов первый ОИМ развился в возрасте до 55 лет. Если в возрасте до 40 лет ОИМ чаще встречается у мужчин (практически в 3 раза), то в среднем возрасте его частота среди лиц разного пола уравнивается, а в возрасте старше 55 лет ОИМ чаще дебютирует у женщин.

Стенокардия напряжения в возрасте до 40 лет не наблюдалась, в возрасте 40–55 лет диагностирована у 50% (10 пациентов, 7 женщин), у остальных

ных – старше 55 лет (10 пациентов, 6 женщин). Таким образом, стенокардия напряжения диагностировалась у пациентов с СГХС в средней и старшей возрастных группах, преимущественно у женщин, возможно, это связано с тем, что женщин среди наших пациентов было больше.

У 11 пациентов (5,6%) выявлена аритмическая форма ИБС (фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия). Нарушения ритма также были диагностированы у лиц средней и старшей возрастных групп, у 2 пациентов нарушения ритма развились на фоне стенокардии напряжения, у 3 пациентов в анамнезе был перенесенный ОИМ. В 8 случаях (72,7%, 5 женщин и 3 мужчин) нарушения были выявлены у лиц старше 55 лет. Среди лиц с нарушениями ритма во всех возрастных группах преобладали женщины.

Нами у 52 пациентов (26,3%) были выявлены признаки стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий по данным ультразвукового исследования. Из них у 41 пациента (79%) – двустороннее стенозирующее поражение сонных артерий, у 18 (9,1%) – стенозирующее поражение сонных артерий выраженной степени, достоверного различия частоты встречаемости стенозирующего процесса церебральных артерий у лиц разного пола не выявлено. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 12 пациентов (6,1%). Каротидная эндартерэктомия была выполнена 3 пациентам.

Особенности показателей липидного спектра в зависимости от наличия церебрального атеросклероза представлены в табл. 1. Показатели ОХС, ЛПНП достоверно не отличались в подгруппах пациентов с СГХС в зависимости от наличия церебрального атеросклероза. Колебания ОХС от 9,3 до 10,2 ммоль/л, колебания ХС ЛПНП от 6,6 до 6,97 ммоль/л. В 8,8% случаев у лиц с СГХС, имеющих церебральный атеросклероз, было отмечено снижение ЛПВП ниже нормы. Оказалось, что это снижение выявлялось в 2 раза чаще, чем в группе пациентов с СГХС в целом. У пациентов без церебрального ате-

**Таблица 1**  
Показатели липидного спектра у пациентов с СГХС в зависимости от наличия церебрального атеросклероза

	Церебральный атеросклероз (52 чел.)	Без церебрального атеросклероза (144 чел.)	Группа в целом (196 чел.)
ОХС, ммоль/л	10,2 ± 0,8	9,3 ± 0,2	9,9 ± 0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,97 ± 0,5	6,6 ± 0,4	6,8 ± 0,5
ТГ, мг/дл	2,1 ± 0,1*	1,7 ± 0,1*	1,9 ± 0,2*
ЛПВП (% снижения ниже нормы)	8,8%	Показатель в пределах нормы	4,9%

Примечание. \*  $p < 0,05$ .

росклероза снижения ЛПВП не было. Выявлено достоверное увеличение среднего уровня ТГ у пациентов с церебральным атеросклерозом:  $2,1 \pm 0,1$  ммоль/л по сравнению с  $1,7 \pm 0,1$  ммоль/л у пациентов с СГХС без церебрального атеросклероза ( $p < 0,05$ ), остальные показатели липидного спектра в подгруппах достоверно не различались.

Нами были оценены факторы риска у пациентов с СГХС в зависимости от наличия церебрального атеросклероза (табл. 2). Пациенты с церебральным атеросклерозом были старше по сравнению с лицами с СГХС без признаков стенозирующего церебрального атеросклероза (средний возраст  $56 \pm 5,8$  года по сравнению с  $41,5 \pm 8,7$ ,  $p < 0,05$ ). В 2,5 раза чаще среди пациентов с СГХС и проявлениями церебрального атеросклероза встречались курильщики. Имелась тенденция к увеличению числа пациентов с ожирением среди лиц с церебральным атеросклерозом (40 %) по сравнению с группой без церебрального атеросклероза, однако различия не достоверны. Артериальная гипертензия в 3,3 раза чаще встречалась у пациентов с СГХС с церебральным атеросклерозом (частота ее встречаемости составила 88,5 % по сравнению с 26,7 % у лиц без церебрального атеросклероза,  $p < 0,05$ ). У пациентов с СГХС, имеющих церебральный атеросклероз, в 4 раза чаще встречалась ИБС (выявлена у 69,2 % пациентов по сравнению с 16,7 % у лиц без церебрального атеросклероза,  $p < 0,05$ ). В 5 раз чаще диагностировался ОИМ (у 34,6 % среди лиц с церебральным атеросклерозом по сравнению с 6,9 % среди лиц без него). В данной подгруппе пациентов с установленным церебральным атеросклерозом с учетом выполненного УЗИ сосудов частота сочетанного поражения коронарного и церебрального бассейнов (69,2 %) подчеркивает склонность

к мультифокальному течению атеросклероза у пациентов с СГХС.

### Генетические особенности СГХС в Карелии

В результате проведенного исследования у пациентов с СГХС было обнаружено 13 мутаций и 6 полиморфизмов в гене рецептора ЛПНП. Из числа этих мутаций семь (с.195–196insT, с.192del10/ins8, с.618 T>G, с.1340 C>G, с.1686del8/insT, с.1936 C>A, с.2191delG) были охарактеризованы впервые в мире, а другие (с.58 G>A, с.925–931del7, с.1194 C>T, с.1532 T>C, с.1920 C>T) описаны ранее в других странах (табл. 3).

Таблица 3

Мутации в гене рецептора липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, проживающих в Республике Карелия

Экзон гена	Название мутации по кДНК	Название мутации по белку по старой номенклатуре	Название мутации по белку по новой номенклатуре	Число семей (число пациентов)
Экзон 1	с.58 G>A	G (–2) R	G20R	1 (1)
Экзон 3	с.195–196 insT	FsV45: D108X	FsV66: D129X	1 (1)
	с.192 del10/ins8	Fs S44: D108X	Fs S65: D129X	1 (2)
Экзон 4	с.618 T>G	S185R	S206R	1 (1)
Экзон 6	с.925–931del7	FsE287: V348X	FsE308: V369X	1 (2)
Экзон 9	с.1340 C>G	S426C	S447C	1 (2)
	с.1194 C>T	I377I	I398I	4 (4)
Экзон 10	с.1532 T>C	L490S	L511S	1 (1)
Экзон 11	с.1686del8/insT	FsW541: L547X	FsW562: L568X	1 (2)
Экзон 13	с.1936 C>A	L625I	L646I	2 (2)
	с.1920 C>T	N619N	N640N	1 (2)
Экзон 15	с.2191delG	FsV710: V715X	FsV731: V736X	1 (2)

Таблица 2  
Факторы риска и частота ИБС у пациентов с СГХС в зависимости от наличия церебрального атеросклероза

	Церебральный атеросклероз (52 чел.)	Без церебрального атеросклероза (144 чел.)	Группа в целом (196 чел.)
Возраст (лет)	$56 \pm 5,8^*$	$41,5 \pm 8,7^*$	$48,7 \pm 2,3$
Курение (%)	25%* (13 чел.)	10,4%* (15 чел.)	19,9% (39 чел.)
Ожирение (%)	40% (21 чел.)	26,7% (38 чел.)	35,2% (69 чел.)
АГ (%)	88,5%* (46 чел.)	26,7%* (38 чел.)	65,8% (129 чел.)
ИБС (%)	69,2%* (36 чел.)	16,7%* (24 чел.)	51,5% (101 чел.)
ОИМ (%)	34,6%* (18 чел.)	6,9%* (10 чел.)	24,5% (48 чел.)

Примечание. \*  $p < 0,05$ .

Изначально предполагалось, что у жителей Петрозаводска и Республики Карелия будет выявлено большое количество мутаций, описанных ранее в Санкт-Петербурге, а также ожидалось обнаружить мутации FH-Helsinki и FH-North Karelia, специфичные для населения восточной Финляндии. Однако единственной общей мутацией, как с Санкт-Петербургом [45], так и с Финляндией [28], оказалась мутация FH-North Karelia, выявленная лишь в одной семье (у двух человек) из Петрозаводска. Делеция FH-North Karelia (с.925–931del7, Fs E308: V369X [Fs E287: V348X]) нарушает рамку считывания при трансляции и приводит к синтезу укороченного и нефункционального рецептора ЛПНП. У обоих пациентов с данной мутацией наблюдалось значительное повышение уровня ОХС, что согласуется с обширными эпидемиологическими данными в пользу вовлеченности этой мутации

в развитие атеросклероза. Среди больных СГХС из числа жителей Петрозаводска и Республики Карелия мы не нашли носителей мутаций G218del, C160G и с.313+1G>A, которые повторно встречались у больных СГХС – жителей Санкт-Петербурга [5], [45].

Мутация с.58 G>A (G20R [G (-2) R]) была у одной пациентки из Петрозаводска. Данная мутация выявлялась ранее у пациентов из Франции [17], Новой Зеландии [32], Нидерландов [25], Турции [40] и Австрии [44] и описывалась как значимая для развития заболевания.

В последних публикациях эта нуклеотидная замена рассматривается как полиморфизм [38]. У нашей пациентки, помимо мутации с.58 G>A, была выявлена мутация FH-North Karelia, связь которой с заболеванием установлена давно. Отец пациентки является носителем мутации FH-North Karelia, но не мутации с.58 G>A, а биохимические показатели атеросклероза у отца выражены значительно сильнее, чем у дочери. Мы предположили, что мутация с.58 G>A была унаследована от матери, которая, по имеющимся у нас данным, от гиперхолестеринемии не страдала. Исследование ДНК матери подтвердило наше предположение. Таким образом, мы установили, что мутация с.58 G>A является нейтральным, непатогенным генетическим вариантом.

Нуклеотидная замена с.1194 C>T (I398I [I377I]) не приводит к изменению аминокислотной последовательности белка и является, по-видимому, молчащей мутацией. Причем у жителей Петрозаводска и Республики Карелия она была охарактеризована у четырех неродственных пациентов, таким образом, встречалась чаще, чем остальные мутации, и не сегрегировала с гиперхолестеринемией в семьях. Ранее эта мутация описывалась также в популяции Австрии [44].

Мутация с.1532 T>C (L511S [L490S]) ранее была охарактеризована в Италии и получила название FH-Rome-4 [23]. Данный дефект приводит к замене аминокислотного остатка лейцина на остаток пролина и, по данным SiftBlink, является патогенным. Мутация локализована в экзоне 10 гена рецептора ЛПНП и нарушает аминокислотную последовательность структуры бета-пропеллера домена, гомологичного предшественнику эпидермального фактора роста. Таким образом, мутация может способствовать нарушению связывания рецептора с лигандом. Данная нуклеотидная замена была выявлена у 56-летней пациентки со значительно повышенными липидами плазмы крови, что также свидетельствует в пользу значимости данной мутации. Однако для однозначного подтверждения этого предположения необходимо исследование влияния данной мутации на функциональную активность белка.

Мутация с.1920 C>T (N640N [N619N]), выявленная у брата с сестрой из Петрозаводска, яв-

ляется молчащей заменой. Данная мутация была описана в Испании [36] и Австрии [44].

Среди семи новых мутаций, выявленных в гене рецептора ЛПНП у жителей Петрозаводска и Республики Карелия, четыре мутации (с.195–196insT, с.192del10/ins8, с.1686del8/insT, с.2191delG) приводят к изменению кодирующей последовательности рецептора ЛПНП на число нуклеотидов, не кратное трем. Таким образом, происходит сдвиг рамки считывания при трансляции. Как предсказывает анализ нуклеотидной последовательности рецептора ЛПНП, при каждой из этих мутаций происходит преждевременная терминация трансляции и образование рецептора без трансмембранного и цитоплазматического доменов, то есть белка, неспособного связать и интернализировать лиганд – апоВ и апоЕ содержащие липопротеины. У всех пациентов – носителей мутаций сдвига рамки считывания были зафиксированы высокие показатели ОХС и ХС ЛПНП. Можно утверждать, что именно эти мутации явились причиной развития СГХС у пациентов. Все мутации были выявлены в разных семьях. Однако три из перечисленных мутаций (с.192del10/ins8, с.1686del8/insT, с.2191delG) встречались каждая в своей семье повторно. Мутация с.195–196 insT была выявлена у одного пациента, родственники которого в исследовании не участвовали.

Однонуклеотидная замена с.618T>G, приводящая к замене кодона для серина на кодон для аргинина в 3' части экзона 4 (S206R [S185R]), была описана у одного пациента с тяжелыми проявлениями СГХС. Любые замены в этом чрезвычайно консервативном участке, кодирующем лиганд-связывающий домен рецептора, как правило, приводят к развитию тяжелой гиперхолестеринемии. В норме лигандсвязывающие повторы цистеин-богатого домена рецептора ЛПНП несут кластеры отрицательно заряженных аминокислот, необходимых для координации ионов кальция и удержания лиганда. Можно предположить, что замена серина, аминокислоты с небольшим полярным радикалом, на аргинин с объемной положительно заряженной боковой цепью в этой области рецептора ЛПНП будет вызывать мисфолдинг и дисфункцию рецептора.

Мутации с.1340C>G (S447C [S426C]) и с.1936 C>G (L646I [L625I]), также описанные впервые в мире, по данным SiftBlink, не являются значимыми. Скорее всего, это справедливо относительно мутации с.1936 C>G (L646I [L625I]), приводящей к замене аминокислотного остатка лейцина на остаток изолейцина в связи со сходством этих остатков. Однако мутация с.1340C>G (S447C [S426C]) приводит к образованию нового остатка цистеина, способного образовывать дополнительные дисульфидные связи в домене, гомологичном предшественнику эпидермального

фактора роста, и таким способом влиять на функциональность белка.

Полиморфный сайт с.1171G>A (A391T [A370T]), выявленный у пациентов из Петрозаводска, также известен как *Stu I* ПДРФ [4], [41]. Вариант А данного полиморфного маркера был найден в разных городах России [5] и во многих странах мира: Южная Африка [30], Канада [42], Марокко [35], Дания [22]. Несмотря на замену аминокислотного остатка при данном полиморфизме, в разных исследованиях было показано, что он не оказывает влияния на уровень липопротеинов крови [41].

Все остальные полиморфизмы, встречающиеся у жителей Петрозаводска и Республики Карелия, не приводят к замене аминокислотного остатка в белке. Так, полиморфизм с.1413 G>A (R471R [R450R]), являющийся довольно частым вариантом для жителей Петрозаводска, был ранее охарактеризован как *BsmA I* ПДРФ и встречался в разных странах, в том числе Южной Африке [43], Норвегии [33] и России. Другая молчащая замена с.1959 C>T (V653V [V632V]), характерная для жителей Республики Карелия, описана в литературе как *Ava II* ПДРФ и встречается как в европейских популяциях, так и в популяции Китая [34].

Мажорных мутаций в генах *APOB* и *PCSK9*, характерных для жителей Европы, не было выявлено ни у одного обследованного пациента из Карелии. Все мутации были найдены в уникальных семьях и не встречались повторно, что говорит об отсутствии эффекта «основателя» в Карелии.

В табл. 4 представлено, какие мутации рецептора липопротеидов низкой плотности выявлены у пациентов с коронарным атеросклерозом, с церебральным атеросклерозом и при их сочетании; показано, что как при церебральном, так и при коронарном атеросклерозе могут быть выявлены мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, или же миссенс-мутации (приводящие к замене аминокислот в последовательности рецепторного белка).

Таблица 4

Мутации рецептора липопротеида низкой плотности у больных с атеросклерозом различной локализации

Коронарный атеросклероз	Пациенты со стенозирующим церебральным атеросклерозом	
	Церебральный атеросклероз в сочетании с коронарным	Изолированный стенозирующий церебральный атеросклероз
с.1340 C>G (S447C [S426C]) с.1936 C>A (L646I [L625I]) с.1686del8/insT (FsW562: L568X [Fs W541: L547X])	с.1532 T>C, (L511S [L490S]); с.618 T>G (S185R, S206R); с.192del10/ins8 (Fs S65: D129X [Fs S44: D108X])	с.2191delG (Fs V710: V715X, Fs V731: V736X)

## Результаты наблюдения за пациентами с СГХС в Карелии

Сроки наблюдения за группой пациентов составили в нашем исследовании от 3 до 10 лет. Большинство пациентов (78 %) получают терапию статинами. Гиполипидемическая терапия не проводилась у пациентов молодого возраста, у лиц, категорически от нее отказавшихся. Целевые цифры показателей липидного спектра на фоне терапии статинами у пациентов с СГХС в Карелии были достигнуты в 27 %. Выявлены следующие причины недостижения целевых цифр липидного спектра. Во-первых, выраженная исходная дислипидемия. Во-вторых, невозможность применения максимальных доз статинов вследствие появления трансаминитов, миалгий или по социальным причинам, такие причины выявлены в 46 % случаев. Наконец, еще одной причиной мы посчитали отказ пациента/врача от терапии статинами или проведение терапии неадекватными дозами статинов. У 2 пациентов старше 60 лет развились повторные ОИМ. За 10 лет умерло 3 человека. Один из умерших – пациент 55 лет с повторным ОИМ, две пациентки старше 77 лет, летальный исход наступил вследствие прогрессирования осложнений ИБС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день, по данным статистики, в большинстве популяций частота встречаемости гетерозиготной формы СГХС составляет 1:500, гомозиготной – 1:1000000 [10]. Однако есть ряд стран, где встречаемость ее значительно выше [11].

Частота встречаемости СГХС в Карелии, по нашим данным, на сегодня составляет 1:300 (достаточно часто), что делает актуальным ориентирование практического врача на раннее выявление данного заболевания и проведение своевременной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС среди жителей республики.

Большое количество исследований, проведенных в последнее время, показало, что общепринятые факторы риска ИБС сохраняют свое негативное влияние и при наличии СГХС. В частности, было показано, что такие факторы, как возраст, наличие артериальной гипертензии или сахарного диабета, индекс массы тела, повышенный уровень ХС ЛПНП и пониженный уровень ХС ЛПВП, являются факторами риска более ранней ИБС у больных с гетерозиготной СГХС и ухудшают прогноз даже по сравнению с другими пациентами с СГХС [12], [13], [14], [26]. Нами была установлена достаточно высокая частота встречаемости нелипидных факторов риска у пациентов с СГХС: частота встречаемости артериальной гипертензии – 64,5 %, ожирения – 43 %, курения – 34 %.

В настоящее время были обнаружены и некоторые отличия роли факторов риска при СГХС от общей популяции. Например, снижение роли повышенного уровня гомоцистеина и повышение роли уровня ХС ЛПВП в качестве факторов риска атеросклероза [18]. Эти различия могут быть вызваны тем, что высокий уровень ХС ЛПВП, характерный для больных СГХС, может нивелировать действие других, более слабых генетических и приобретенных факторов риска ИБС [14]. Возможно, наоборот, если есть ведущий фактор риска в виде гиперхолестеринемии, то дополнительные факторы риска будут оказывать более сильное влияние на них, чем на общую популяцию.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС развивается в среднем на 10 лет раньше, чем в общей популяции [20]. Средний возраст, по данным статистики, развития ИБС у мужчин с СГХС составляет около 40 лет, у женщин – 50 лет [14], [20]. У пациентов с СГХС, находившихся под нашим наблюдением, средний возраст дебюта ИБС составил 46,7 года у женщин и 43,8 года у мужчин. По имеющимся данным, дебют ИБС у мужчин с СГХС происходит на 10 лет раньше, чем у женщин, однако нами самый ранний ОИМ был описан у 28-летней женщины [9], что, возможно, было связано с наличием у нее дополнительных факторов риска: курение, низкий уровень ЛПВП, ожирение.

Эти данные свидетельствуют о существенном повышении риска развития инфаркта миокарда у пациентов с СГХС. При исследовании больных СГХС российской популяции у 61,5 % пациентов была диагностирована ИБС, из них 31 % перенесли инфаркт миокарда [14]. В одном из наиболее крупных исследований ИБС была выявлена у 29,5 % пациентов с СГХС по сравнению с 10,5 % в группе контроля (Stone N. J, 1974). В нашем исследовании ИБС была диагностирована у 27,5 % пациентов с СГХС, ОИМ – у 14,8 %, при этом большинство пациентов находились на терапии статинами, у трети удалось достичь целевых показателей липидного спектра. Для больных СГХС при отсутствии лечения риск раннего развития ИБС повышен приблизительно 20-кратно по сравнению с риском для общей популяции [16]. ОИМ у наших пациентов с СГХС являлся наиболее частым проявлением ИБС (диагностирован у 53 % пациентов).

Нами также было показано, что в 21 % случаев атеросклероз при СГХС носит мультифокальный характер, в то время как в общей популяции сопутствующее поражение коронарных артерий при атеросклеротическом генезе ишемической болезни головного мозга диагностируется, по разным данным, с частотой от 19 до 41 % [1], [2], [3].

Проявления церебрального атеросклероза у пациентов с СГХС изучены гораздо в меньшей

степени, чем коронарного. Имеются немногочисленные литературные данные, рассматривающие частоту встречаемости поражения этого сосудистого бассейна и факторы риска, определяющие его развитие [26], [27].

Нами было установлено, что пациенты с церебральным атеросклерозом были старше по сравнению с лицами с СГХС без признаков стенозирующего церебрального атеросклероза ( $56 \pm 5,8$  по сравнению с  $41,5 \pm 8,7$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов с СГХС и проявлениями церебрального атеросклероза чаще наблюдаются такие факторы риска, как курение, ожирение, артериальная гипертензия. У пациентов с СГХС, имеющих церебральный атеросклероз, также в 4 раза чаще встречалась ИБС (выявлена у 68,8 % пациентов по сравнению с 16,7 % у лиц без церебрального атеросклероза,  $p < 0,05$ ) и в 5 раз чаще диагностировался ОИМ (у 34,6 % среди лиц с церебральным атеросклерозом по сравнению с 6,7 % среди лиц без стенозирующего церебрального атеросклероза,  $p < 0,05$ ).

В Карелии выявлен ряд генетических особенностей СГХС. Несмотря на территориальную близость Финляндии, частота встречаемости «финских» мутаций на территории республики низкая и составляет в среднем 1:100; также отличается по генетическому профилю Карелия и от соседней Ленинградской области. Среди больных СГХС из числа жителей Петрозаводска мы не нашли носителей мутаций G218del, C160G и c.313+1G>A, которые повторно встречались у больных СГХС – жителей Санкт-Петербурга [5], [45]. В то же время у жителей Республики Карелия было выявлено 7 мутаций, не описанных ранее в мире, отсутствовало доминирование какой-либо из мутаций, что свидетельствует об отсутствии эффекта «основателя» и многообразии генетических изменений у жителей республики. Это еще раз подчеркивает, что, несмотря на общий этиопатогенез, в каждой популяции присутствуют особенности данного заболевания, прежде всего генетические.

Прогноз при СГХС почти всегда серьезный. Без лечения такие пациенты чаще всего умирают от ОИМ, мужчины обычно в возрасте 35–55 лет, женщины 55–75 лет [12]. В нескольких исследованиях было показано, что интенсивная гиполипидемическая терапия может не только нормализовать уровень липидов, но и остановить прогрессирование (у большинства больных) и даже вызвать регрессию (у некоторых пациентов) коронарного атеросклероза [15]. По нашим данным, большинство пациентов с СГХС в Карелии (78 %) получают терапию статинами. Достижение целевых цифр липидного спектра на фоне терапии статинами у пациентов с СГХС в Карелии составило 27 %. Причинами недостижения целевых цифр липидного спектра были: выраженная исходная дислипидемия, невозмож-

ность применения максимальных доз статинов (трансаминиты, миалгии, социальные причины) – 46 % пациентов; отказ пациента/врача от терапии или назначение неадекватных доз статинов. Это отражает сложность ведения пациентов с СГХС и необходимость внедрения наряду с терапией статинами новых гиполипидемических препаратов, назначение комбинированной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Особенности СГХС в Карелии: средний возраст пациентов 48 лет, преобладают женщины (69%), низкая частота встречаемости липоидной дуги роговицы (26%), сухожильных ксантом (17,3 %), ксантелазмы век (34%); основной критерий диагностики – выраженная дислипидемия.

2. Клинические проявления атеросклероза выявлены у 59,7 % больных СГХС: ИБС – у 27,5 %, церебральный атеросклероз – у 26,5 %, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей – у 4,6 %. Поражение 2 и более сосудистых бассейнов выявлено у 21 % пациентов. Средний возраст

развития ИБС при СГХС – 44,6 года, ОИМ – 45,4 года, церебрального атеросклероза – 56 лет.

3. Особенности генетического «профиля» СГХС в Карелии: мутация R3500Q гена АРОВ не характерна; низкая частота встречаемости мутации FH-North Karelia (1:100), характерной для жителей восточной Финляндии. Выявлены новые мутации рецептора ЛПНП: в гене рецептора ЛПНП было идентифицировано 13 мутаций: p.G20R, c.192del10/ins8, c.195–196insT, p.S206R, c.925–931del7, p.S447C, p.I398I, p.L426P, L511S, c.1686del8/insT, p.L646I, p.N640N, c.2191delG (7 мутаций охарактеризованы впервые в мире). Все предположительно значимые для развития заболевания мутации были найдены в уникальных семьях и не встречались повторно, что говорит об отсутствии эффекта «основателя» в Карелии.

4. Результаты динамического наблюдения за пациентами СГХС показали, что терапию статинами получают 78 % пациентов, достижение целевых цифр липидного спектра на фоне гиполипидемической терапии составило 27%; умерли 3 человека (1,5%), причина смерти – ИБС.

\* Работа выполнена в рамках реализации мероприятий Программы стратегического развития ПетрГУ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белов Ю. В., Гаджиев Н. А., Салганов А. В. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий // Кардиология. 1991. № 4. С. 89–91.
2. Бокерия Л. А., Бухарин В. А., Работников В. С. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 1999. 174 с.
3. Бузиашвили Ю. Н. Диагностика и лечение мультифокального атеросклероза. Лекции по кардиологии / Под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. Т. 2. С. 142–161.
4. Захарова Ф. М., Голубков В. И., Мандельштам М. Ю., Липовецкий Б. М., Гайцхоки В. С. Идентификация новой миссенс-мутации G571E, новой молчащей мутации H229N, нонсенс мутации C74X и четырех однонуклеотидных полиморфизмов в гене рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Санкт-Петербурге // Биоорганическая химия. 2001. Т. 27. № 5. С. 393–396.
5. Захарова Ф. М., Татищева Ю. А., Голубков В. И., Липовецкий Б. М., Константинов В. О., Денисенко А. Д., Фаергеман О., Васильев В. Б., Мандельштам М. Ю. Семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге: разнообразие мутаций свидетельствует об отсутствии выраженного эффекта основателя // Генетика. 2007. Т. 43. № 9. С. 1255–1262.
6. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваск. тер. и проф. 2011. 10 (6). Прил. 2.
7. Комарова Т. Ю., Головина А. С., Грудинина Н. А., Захарова Ф. М., Корнева В. А., Липовецкий Б. М., Серебренникова М. П., Константинов В. О., Васильев В. Б., Мандельштам М. Ю. Новые мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией из Петрозаводска // Генетика (Москва). 2013. Т. 49. № 6. С. 772–776.
8. Константинов В. О. Доклинический атеросклероз (диагностика и лечение). СПб.: Инкарт, 2006. 158 с.
9. Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Мандельштам М. Ю. и др. Особенности клинических проявлений атеросклероза при семейной гиперхолестеринемии // Тер. арх. 2014. № 1. С. 18–22.
10. Кухарчук В. В., Малышев П. П., Мешков А. Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии // Кардиология. 2009. 49. № 1. С. 76–83.
11. Липовецкий Б. М. Наследственные дислипидемии: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит., 2010.
12. Малышев П. П., Рожкова Т. А., Соловьева Е. Ю. и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии // Кардиоваск. тер. и проф. 2006. № 5. С. 5–13.
13. Малышев П. П., Рожкова Т. А., Соловьева Е. Ю. и др. Фенотипические особенности гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии // Тер. арх. 2007. № 9. С. 34–38.
14. Мешков А. Н., Малышев П. П., Кухарчук В. В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика // Тер. арх. 2009. № 81 (9). С. 23–28.
15. Рожкова Т. А., Сусеков А. В., Соловьева Е. Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике // Кардиология. 2005. № 9. С. 32–34.
16. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M. et al. Семейная гиперхолестеринемия: скрининг, диагностика и лечение детей и взрослых пациентов: клиническое руководство, подготовленное группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 1. С. 4–11.
17. Amsellem S., Briffaut D., Carrie A. et al. Intronic mutations outside of Alu-repeat-rich domains of the LDL receptor gene are a cause of familial hypercholesterolemia. *Hum. Genet.* 2002. Vol. 111. P. 501–510.
18. Assmann G., Gotto A. M. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation.* 2004. 109 (suppl III). P. III-8–III-14.
19. Austin M. A., Hutter C. M., Zimern R. L., Humphries S. E. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association. *Am. J. Epidemiol.* 2004. 160. P. 421–429.



20. Beaumont V. B., Jacotot B., Beaumont J.-L. Ischaemic disease in men and women with familial hypercholesterolaemia and xanthomatosis – A comparative study of genetic and environmental factors in 274 heterozygous cases. *Atherosclerosis*. 1976. 24. P. 441–450.
21. Bell G. I., Karam J. H., Rutter W. J. Polymorphic DNA region adjacent to the 5'-end of the human insulin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981. 78. P. 5759–5763.
22. Brusgaard K., Jordan P., Hansen H. et al. Molecular genetic analysis of 1053 Danish individuals with clinical signs of familial hypercholesterolemia. *Clin. Genet.* 2006. Vol. 69. № 3. P. 277–83.
23. Familial hypercholesterolemia due to defects in the gene encoding the LDL receptor. Mutations occurring in Italy and their analysis / Edited by A. Cantafora, F. Prestinaci, I. Blotta. *Rapporti ISTISAN*. 2006. Vol. 06/23. 90 p.
24. Fouchier S. W., Kastelein J. J., Defesche J. C. Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum. Mutat.* 2005. Vol. 26. P. 550–556.
25. Hobbs H. H., Brown M. S., Goldstein J. L. Molecular genetics of the DL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1992. 1.6. P. 445–466.
26. Jansen A. C. M., van Aalst-Cohen E. S., Tanck M. W., Trip M. D. et al. The Contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: data in 2400 patients. *J. Intern. Med.* 2004. 256. P. 482–490.
27. Junyent M., Cofán M., Núñez I., Gilibert R., Zambón D., Ros E. Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2006. 26 (5). P. 1107–13.
28. Koivisto U.-M., Turtola H., Aalto-Setälä K., Top B., Frants R. R., Kovanen P. T., Syvänen A. C., Kontula K. The familial hypercholesterolemia (FH) -North Karelia mutation of the low density lipoprotein receptor gene deletes seven nucleotides of exon 6 and is a common cause of FH in Finland. *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 90. № 1. P. 219–228.
29. Komarova T. Yu., Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Golovina A. S., Vasilyev V. B., Mandelshtam M. Yu. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum. *BMC Medical Genetics*. 2013. Vol. 14. P. 128.
30. Kotze M. J., Langenhoven E., Warnich L. et al. The identification of two low-density lipoprotein receptor gene mutations in South African familial hypercholesterolaemia. *S. Afr. Med. J.* 1989. Vol. 76. № 8. P. 399–401.
31. Kunkel L. M., Kirby D. R., Boyer S. H., Borgaonkar D. S., Wachtel S. S., Miller O. J. et al. Analyses of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. 74. P. 1245–1249.
32. Laurie A. D., Scott R. S., George P. M. Genetic screening of patients with familial hypercholesterolaemia (FH): a New Zealand perspective. *Atheroscler.* 2004. Vol. 5. № 5. P. 13–15.
33. Leren T. P., Solberg K., Rødningen O. K. et al. Screening for point mutations in exon 10 of the low density lipoprotein receptor gene by analysis of single-strand conformation polymorphisms: detection of a nonsense mutation – FH469→Stop. *Hum. Genet.* 1993. Vol. 92. P. 6–10.
34. Mak Y. T., Pang C. P., Tomlinson B. et al. Mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in Chinese familial hypercholesterolemia patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. № 10. P. 1600–1605.
35. Messal M. El., Aït Chihab K., Chater R. Familial hypercholesterolemia in Morocco: first report of mutations in the LDL receptor gene. *J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 48. № 4. P. 199–203.
36. Mozas P., Cenarro A., Civeira F. et al. Mutation analysis in 36 unrelated Spanish subjects with familial hypercholesterolemia: identification of 3 novel mutations in the LDL receptor gene. *Hum. Mutat.* 2000. Vol. 15. № 5. P. 483–484.
37. Ose L. Familial hypercholesterolemia from children to adults. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2002. 16. P. 289–293.
38. Pećin I., Whittall R., Futema M. et al. Mutation detection in Croatian patients with familial hypercholesterolemia. *Ann. Hum. Genet.* 2013. Vol. 77. № 1. P. 22–30.
39. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999. 142. P. 105–112.
40. Sözen M. M., Whittall R., Öner C., Tokatli A. et al. The molecular basis of familial hypercholesterolaemia in Turkish patients. *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 180. P. 63–71.
41. Vieira J. R., Whittall R. A., Cooper J. A. et al. The A370T variant (StuI polymorphism) in the LDL receptor gene is not associated with plasma lipid levels or cardiovascular risk in UK men. *Ann. Hum. Genet.* 2006. Vol. 70. Pt. 6. P. 697–704.
42. Wang J., Huff E., Janacka L., Hegele R. A. Low density lipoprotein receptor (LDLR) gene mutations in Canadian subjects with familial hypercholesterolemia, but not of French descent. *Hum. Mutat.* 2001. Vol. 18. № 4. P. 359.
43. Warnich L., Kotze M. J., Langenhoven E. et al. Detection of a frequent polymorphism in exon 10 of the low-density lipoprotein receptor gene. *Hum. Genet.* 1992. Vol. 89. № 3. P. 362.
44. Widhalm K., Dirisamer A., Lindemayr A., Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 239–247.
45. Zakharova F. M., Damgaard D., Mandelshtam M. Y., Golubkov V. I., Nissen P. H., Nilsen G. G. et al. Familial hypercholesterolemia in St- Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med Genet.* 2005. Vol. 6. № 1. P. 6.

Korneva V. A., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Kuznetsova T. Yu., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Bogoslovskaya T. Yu., Institute for Experimental Medicine (St. Petersburg, Russian Federation)

Mandel'shtam M. Yu., Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russian Federation)

Vasil'ev V. B., Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russian Federation)

### FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN KARELIA: OCCURRENCE, SPREADING, CLINICAL, AND GENETIC PECULIARITIES, THERAPY (10 YEARS MANAGEMENT EXPERIENCE)

Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited metabolic disease resulting in specific elevation of the low-density lipoprotein (LDL) in blood plasma. The purpose of the research was to study genetic and clinical features of FH in Karelia. Totally 196 patients with FH from 124 Karelian families were examined (69 % were female). The average age of the researched patients was  $48 \pm 2.3$  years old. Genetic tests were performed in 109 patients (55,6 %). In all patients blood plasma lipid spectrum, glucose plasma concentration, thyroid hormones levels were measured. Electrocardiography, Holter's monitoring of electrocardiography, echocardiography, triplex scanning of carotid arteries and vessels of lower extremities together with stress tests were performed. Clinical

diagnosis of FH was set according to Simon Broom criteria. The main clinical features of FH in Karelia include the following: FH patients frequently have additional non lipid risk factors (arterial hypertension in 64,5 %, smoking in 34 %, obesity in 48 %). The presence of FH stigmata was not frequent (corneal arcus in 26 %, tendon xantomas in 17,3 %, xantelasma in 34 %). Atherosclerosis was diagnosed in 117 patients (59,7 %), among them – ischemic heart disease was diagnosed in 27,5 % (more than half of them had myocardial infarction), atherosclerosis of brain vessels – in 26,5 % (stroke in 6 %), atherosclerosis of lower extremities – in 4,6 %, multifocal atherosclerosis – in 21 %. Manifestations of ischemic heart disease usually develop in patients of 45 years old, myocardial infarction – in 45,4 years old, brain atherosclerosis – in 56 years old. The targeted lipid level was obtained in 27 % of patients with FH. These patients were treated with statins. Special genetic features of the disease characteristic of Karelia include the following: lack of evident "founder" effect; specific Finnish mutations not typical for Karelia, new LDL receptor mutations, namely c.192del110/ins8, c.195–196insT, c.2191delG, S206R. R3500Q mutation of the APOB gene was not found in the sample of 109 persons at all. In FH patients from Karelia some clinical and genetic specific features were observed.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, mutation, low-density lipoprotein (LDL) receptor

## REFERENCES

1. Belov Yu. V., Gadzhiev N. A., Salganov A. V. Combined atherosclerotic affection of coronary and brachiocephalic arteries [Sochetannoe ateroskleroticheskoe porazhenie koronarnykh i brachiotsefal'nykh arteriy]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1991. № 4. P. 89–91.
2. Bokeriya L. A., Bukharin V. A., Rabotnikov V. S. *Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa s porazheniem brachiotsefal'nykh arteriy* [Surgical treatment of patients with ischemic heart disease and affection of brachiocephalic arteries]. Moscow, 1999. 174 p.
3. Buziashvili Yu. N. *Diagnostika i lechenie mul'tifokal'nogo ateroskleroza. Lekcii po kardiologii* [Diagnostic and treatment of multifocal atherosclerosis. Cardiology lectures] / By red. L. Bokeriya, E. Goluchova. Moscow, 2001. Book 2. P. 142–161.
4. Zakharova F. M., Golubkov V. I., Mandel'shtam M. Yu., Lipovetskiy B. M., Gaitskhoki V. S. Identification of novel missense mutation G571E, novel silent mutation H229H, nonsense mutation C74X, and four single nucleotide polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia from St. Petersburg [Identifikatsiya novoy missens-mutatsii G571E, novoy molchashchey mutatsii H229H, nonsense mutatsii C74X i chetyrekh odnonucleotidnykh polymorfizmov v gene retseptora lipoproteinov nizkoy plotnosti u patsientov s semeynoy giperkholesterinemiyey v Sankt Peterburge]. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2001. Vol. 27. № 5. P. 349–351.
5. Zakharova F. M., Tatishcheva Yu. A., Golubkov V. I., Lipovetskiy B. M., Konstantinov V. O., Denisenko A. D., Faergeman O., Vasil'ev V. B., Mandel'shtam M., Yu. Familial hypercholesterolemia in St. Petersburg: Diversity of mutations argues against a strong founder effect [Semeynaya giperkholesterinemiya v Sankt-Peterburge: raznoobrazie mutatsiy svidetel'stvuet ob otsustvii vyrazhennogo effekta osnovatelya]. *Genetika*. 2007. Vol. 43. № 9. P. 1046–1052.
6. Cardiovascular protection. National recommendations [Kardiovaskulyarnaya profilaktika. Natsional'nye rekomendatsii]. *Kardiovask. ter. i prof.* 2011. 10 (6). Pril. 2.
7. Komarova T. Yu., Golovina A. S., Grudinina N. A., Zakharova F. M., Korneva V. A., Lipovetskiy B. M., Serebrenitskaya M. P., Konstantinov V. O., Vasil'ev V. B., Mandel'shtam M. Yu. New mutations in low-density lipoprotein receptor gene in familial hypercholesterolemia patients from Petrozavodsk [Novye mutatsii gena retseptora lipoproteinov nizkoy plotnosti u patsientov s semeynoy giperkholesterinemiyey iz Petrozavodsk]. *Russian Journal of Genetics*. 2013. Vol. 49 (6). P. 673–676.
8. Konstantinov V. O. *Doklinicheskiy ateroskleroz (diagnostika i lechenie)* [Preclinical atherosclerosis (diagnosis and treatment)]. St. Petersburg, Inkart Publ., 2006. 158 p.
9. Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Mandel'shtam M. Yu. i dr. Clinical manifestations of atherosclerosis in familial hypercholesterolemia [Osobennosti klinicheskikh proyavleniy ateroskleroza pri semeynoy giperkholesterinemii]. *Ter. Arch.* 2014. № 1. P. 18–22.
10. Kukharchuk V. V., Malyshev P. P., Meshkov A. N. Familial Hypercholesterolemia. Contemporary Aspects of diagnosis, prevention and therapy [Semeynaya giperkholesterinemiya: sovremennye aspekty diagnostiki, profilaktiki i terapii]. *Kardiologiya*. 2009. 49. № 1. P. 76–83.
11. Lipovetskiy B. M. *Nasledstvennye dislipidemii. Rukovodstvo dlya vrachey* [Hereditary dislipidemias. Guideline for physician]. St. Petersburg, 2010.
12. Malyshev P. P., Rozhkova T. A., Solov'eva E. Yu. i dr. Development of ischemic heart disease in heterozygous form of familial hypercholesterolemia [Razvitie ishemicheskoy bolezni serdtsa pri geterozigotnoy forme semeynoy giperkholesterinemii]. *Kardiovask. ter. i prof.* 2006. № 5. P. 5–13.
13. Malyshev P. P., Rozhkova T. A., Solov'eva E. Yu. i dr. Phenotypic characteristics of heterozygous forms of familial hypercholesterolemia [Fenotipicheskie osobennosti geterozigotnoy formy semeynoy giperkholesterinemii]. *Ter. archive*. 2007. № 9. P. 34–38.
14. Meshkov A. N., Malyshev P. P., Kukharchuk V. V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics [Semeynaya giperkholesterinemiya v Rossii: geneticheskaya i fenotipicheskaya kharakteristika]. *Ter. archive*. 2009. № 81 (9). P. 23–28.
15. Rozhkova T. A., Susekov A. V., Solov'eva E. Yu. i dr. Effectiveness and acceptability of statin in patients with primary hyperlipidemia in ambulatory clinical practice [Effektivnost' i perenosimost' statinov u bol'nykh s pervichnymi giperlipidemiymi v ambulatornoy klinicheskoy praktike]. *Kardiologiya*. 2005. № 9. P. 32–34.
16. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnostic and management of pediatric and adult patients. Clinical guideline from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia [Semeynaya giperkholesterinemiya: skrinig, diagnostika i lechenie detey i vzroslykh patsientov: klinicheskoe rukovodstvo, podgotovlennoe gruppy ekspertov po semeynoy giperkholesterinemii pri Natsional'noy lipidnoy assotsiatsii SShA]. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012. № 1. P. 4–11.
17. Amsellem S., Briffaut D., Carrie A. et al. Intronic mutations outside of Alu-repeat-rich domains of the LDL receptor gene are a cause of familial hypercholesterolemia. *Hum. Genet.* 2002. Vol. 111. P. 501–510.
18. Assmann G., Gotto A. M. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*. 2004. 109 (suppl III). P. III-8–III-14.
19. Austin M. A., Hutter C. M., Zimern R. L., Humphries S. E. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association. *Am. J. Epidemiol.* 2004. 160. P. 421–429.

20. Beaumont V. B., Jacotot B., Beaumont J.-L. Ischaemic disease in men and women with familial hypercholesterolaemia and xanthomatosis – A comparative study of genetic and environmental factors in 274 heterozygous cases. *Atherosclerosis*. 1976. 24. P. 441–450.
21. Bell G. I., Karam J. H., Rutter W. J. Polymorphic DNA region adjacent to the 5'-end of the human insulin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981. 78. P. 5759–5763.
22. Brusgaard K., Jordan P., Hansen H. et al. Molecular genetic analysis of 1053 Danish individuals with clinical signs of familial hypercholesterolemia. *Clin. Genet.* 2006. Vol. 69. № 3. P. 277–83.
23. Familial hypercholesterolemia due to defects in the gene encoding the LDL receptor. Mutations occurring in Italy and their analysis / Edited by A. Cantafora, F. Prestinaci, I. Blotta. *Rapporti ISTISAN*. 2006. Vol. 06/23. 90 p.
24. Fouchier S. W., Kastelein J. J., Defesche J. C. Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum. Mutat.* 2005. Vol. 26. P. 550–556.
25. Hobbs H. H., Brown M. S., Goldstein J. L. Molecular genetics of the DL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1992. 1:6. P. 445–466.
26. Jansen A. C. M., van Aalst-Cohen E. S., Tanck M. W., Trip M. D. et al. The Contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: data in 2400 patients. *J. Intern. Med.* 2004. 256. P. 482–490.
27. Junyent M., Cofán M., Núñez I., Gilabert R., Zambón D., Ros E. Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2006. 26 (5). P. 1107–13.
28. Koivisto U.-M., Turtola H., Aalto-Setälä K., Top B., Frants R. R., Kovanen P. T., Syvänen A. C., Kontula K. The familial hypercholesterolemia (FH) -North Karelia mutation of the low density lipoprotein receptor gene deletes seven nucleotides of exon 6 and is a common cause of FH in Finland. *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 90. № 1. P. 219–228.
29. Komarova T. Yu., Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Golovina A. S., Vasilyev V. B., Mandelshtam M. Yu. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum. *BMC Medical Genetics*. 2013. Vol. 14. P. 128.
30. Kotze M. J., Langenhoven E., Warnich L. et al. The identification of two low-density lipoprotein receptor gene mutations in South African familial hypercholesterolaemia. *S. Afr. Med. J.* 1989. Vol. 76. № 8. P. 399–401.
31. Kunkel L. M., Kirby D. R., Boyer S. H., Borgaonkar D. S., Wachtel S. S., Miller O. J. et al. Analyses of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. 74. P. 1245–1249.
32. Laurie A. D., Scott R. S., George P. M. Genetic screening of patients with familial hypercholesterolaemia (FH): a New Zealand perspective. *Atheroscler.* 2004. Vol. 5. № 5. P. 13–15.
33. Leren T. P., Solberg K., Rødningen O. K. et al. Screening for point mutations in exon 10 of the low density lipoprotein receptor gene by analysis of single-strand conformation polymorphisms: detection of a nonsense mutation – FH469→Stop. *Hum. Genet.* 1993. Vol. 92. P. 6–10.
34. Mak Y. T., Pang C. P., Tomlinson B. et al. Mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in Chinese familial hypercholesterolemia patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. № 10. P. 1600–1605.
35. Messal M. El., Aït Chihab K., Chater R. Familial hypercholesterolemia in Morocco: first report of mutations in the LDL receptor gene. *J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 48. № 4. P. 199–203.
36. Mozas P., Cenarro A., Civeira F. et al. Mutation analysis in 36 unrelated Spanish subjects with familial hypercholesterolemia: identification of 3 novel mutations in the LDL receptor gene. *Hum. Mutat.* 2000. Vol. 15. № 5. P. 483–484.
37. Ose L. Familial hypercholesterolemia from children to adults. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2002. 16. P. 289–293.
38. Pećin I., Whittall R., Futema M. et al. Mutation detection in Croatian patients with familial hypercholesterolemia. *Ann. Hum. Genet.* 2013. Vol. 77. № 1. P. 22–30.
39. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999. 142. P. 105–112.
40. Sözen M. M., Whittall R., Oner C., Tokatli A. et al. The molecular basis of familial hypercholesterolaemia in Turkish patients. *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 180. P. 63–71.
41. Vieira J. R., Whittall R. A., Cooper J. A. et al. The A370T variant (StuI polymorphism) in the LDL receptor gene is not associated with plasma lipid levels or cardiovascular risk in UK men. *Ann. Hum. Genet.* 2006. Vol. 70. Pt. 6. P. 697–704.
42. Wang J., Huff E., Janecka L., Hegele R. A. Low density lipoprotein receptor (LDLR) gene mutations in Canadian subjects with familial hypercholesterolemia, but not of French descent. *Hum. Mutat.* 2001. Vol. 18. № 4. P. 359.
43. Warnich L., Kotze M. J., Langenhoven E. et al. Detection of a frequent polymorphism in exon 10 of the low-density lipoprotein receptor gene. *Hum. Genet.* 1992. Vol. 89. № 3. P. 362.
44. Widhalm K., Dirisamer A., Lindemayr A., Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 239–247.
45. Zakharova F. M., Damgaard D., Mandelshtam M. Y., Golubkov V. I., Nissen P. H., Nilsen G. G. et al. Familial hypercholesterolemia in St- Petersburg: the known and novel mutations found in the low odensity lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med Genet.* 2005. Vol. 6. № 1. P. 6.

Поступила в редакцию 01.07.2014