

Клинико–генетические особенности пробандов с семейной гиперхолестеринемией и членов их семей, наблюдавшихся в Санкт–Петербурге на протяжении 10 лет и более

Б. М. Липовецкий¹, М. Ю. Мандельштам², В. О. Константинов³

¹ ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

² ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Абстракт

Цель. Проследить за динамикой дислипидемии (ДЛП) в течение 10 лет у детей с подтвержденными мутациями в гене рецептора липопротеидов низкой плотности по мере их взросления; оценить тяжесть ДЛП у пациентов с разными мутациями; определить влияние гендерной принадлежности носителей мутаций на тяжесть проявления ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. Нами была обследована группа из 45 пробандов с типированными мутациями в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также их доступные родственники. У всех пациентов в плазме крови определяли уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и оценивали характер клинических (сосудистых) поражений.

Результаты. Из-за высокой гетерогенности мутаций при семейной гиперхолестеринемии нам не удалось выявить связь между типом мутаций и тяжестью течения заболевания. Как правило, осложнения ИБС реже встречаются и протекают в более мягкой форме у женщин – носителей мутаций, чем у мужчин. Возможной причиной этих гендерных различий является более высокий уровень ЛПВП у женщин. Мы не выявили определенной однонаправленной динамики проявлений атеросклероза у детей пробандов с мутациями в гене рецептора ЛПНП.

Выводы. Единственным надежно установленным липидным фактором, препятствующим развитию атеросклероза у пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией, является высокий уровень ЛПВП.

Ключевые слова: мутации, липопротеиды низкой плотности, рецептор липопротеидов низкой плотности, семейная гиперхолестеринемия, липопротеиды высокой плотности, дислипидемии, пробанды семейной гиперхолестеринемии.

Clinico–genetical peculiarities of probands with familial hypercholesterolemia and members of their families, observed during 10 years and more

B. M. Lipovetskiy¹, M. Yu. Mandelshtam², V. O. Konstantinov³

¹ N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences and St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. Previously we have identified mutations of the low density lipoprotein (LDL) receptor in 45 families

in St. Petersburg. Aim of the current study was to follow development of dyslipidaemia in children of probands with verified mutations of the LDL receptor gene as these children were growing up; to compare severity of atherosclerotic complications in patients with different LDL receptor gene mutations, and to compare atherosclerotic disease progress in males and females with familial hypercholesterolemia (FH).

Methods. *We were following probands with FH and their available relatives with LDL receptor gene mutations, including children, during 10 years. In all patients total blood plasma cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were monitored and FH clinical manifestations (artery lesions) during progress of the disease were documented.*

Results. *Due to high heterogeneity of FH-causing mutations in St. Petersburg, we failed to establish interrelations between type of LDL receptor gene mutation and severity of the atherosclerosis manifestations. As a rule, complications of coronary heart disease are found less commonly and tend to be less severe in females rather than in males. One possible explanation of these differences may be a higher level of antiatherogenic HDL in FH females compared to FH males. We failed to find evident progression of atherosclerosis in proband's children with LDL receptor gene mutations during period of research.*

Conclusions. *High level of HDL is the only one proved lipid factor preventing atherosclerosis development in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia.*

Keywords: *mutation, low density lipoprotein, low density lipoprotein receptor, familial hypercholesterolemia, high density lipoproteins, dyslipidaemia, probands with familial hypercholesterolemia.*

Поскольку в нашем липидном центре прошли обследование 45 пробандов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и большая группа их близких родственников, мы имели возможность оценить, влияет ли вариант мутаций рецептора липопротеида низкой плотности (р. ЛПНП) на выраженность гиперхолестеринемии (ГХС) или другие особенности дислипидемии (ДЛП), оказывает ли этот фактор влияние на клинические проявления ГХС и течение имеющихся сосудистых поражений, как отражается на носителях этих мутаций принадлежность к мужскому или женскому полу и какова динамика липидов крови, особенно у детей с мутациями р. ЛПНП, по мере их взросления.

Материалы и методы

У 45 пробандов СГХС и членов их семей были идентифицированы разные варианты мутаций р. ЛПНП, исследован липидный спектр крови и диагностированы клинические проявления сосудистых поражений, если они имелись, после чего за большинством этих лиц велось диспансерное наблюдение.

Кодирующая последовательность нуклеотидов в гене р. ЛПНП была изучена у 123 лиц, из них 78 – члены семей пробандов.

подавляющее большинство клинически проявлявшихся осложнений у пробандов – это атеросклероз коронарных артерий с синдромом стенокардии и/или инфарктом миокарда (преимущественно у мужчин), гораздо реже встречались случаи ишемических инсультов, аневризма брюшного отдела аорты (четыре случая), синдром перемежающейся хромоты. Как правило, клинические проявления указанных сосудистых поражений у мужчин на-

чинались после 40 лет, у женщин – после 50 лет, но встречались случаи, в которых клинические проявления начинались в более молодом возрасте (после 25 лет).

Что касается характерных меток, свойственных лицам с СГХС, – липоидных дуг роговицы, ксантом, то они отмечались не более чем в одной четверти случаев (в основном это были липоидные дуги роговицы, ксантомы выявлялись гораздо реже).

Поскольку многих пациентов мы наблюдали на протяжении длительного времени, особенно детей, была возможность судить о динамике липидного спектра крови по мере их взросления, а также по мере увеличения возраста пробандов.

Результаты и их обсуждение

Как указывалось, мутации гена р. ЛПНП были выявлены у 45 пробандов – жителей Санкт-Петербурга (СПб), при этом оригинальные варианты этих мутаций, встретившиеся нам только в уникальных семьях (т.е. обнаруженные лишь один раз), были найдены у 26 пробандов (табл. 1). В 6 случаях один и тот же вариант мутации выявился дважды (в двух неродственных семьях). Кроме того, в процессе обследования лиц с СГХС образовалась группа из 7 неродственных семей с еще одним вариантом данной мутации. Все эти 7 семей принадлежали к одной и той же этнической группе, имевшей свои корни среди евреев-ашкенази – восточно-европейской ветви евреев, когда-то проживавших на территории Литвы, поэтому мутация получила название «литовской». Интересно, что среди африкано-испанской ветви евреев (сефардов) этот вариант мутации не встречается. Указанный тип «литовской» мутации описывался нами ранее [1]

и может быть представлен как G197del, т.е. в этом случае из нуклеотидной цепи рецептора ЛПНП, локализуемого в 19-й хромосоме, выпадает три нуклеотида – триплет, отвечающий за включение в полипептидную цепь рецептора ЛПНП аминокислоты глицина, которая занимает 197-ю позицию в этой цепи. Следствием выпадения глицина из этой цепи является невозможность нормального

функционирования р. ЛПНП, который теряет способность активно захватывать ЛПНП – основной носитель холестерина в циркулирующей крови. Отсюда возникает ГХС. Этот механизм впервые раскрыли J. Goldstein и M. Brown в 1975 г. [2].

В дальнейшем было установлено, что мутации р. ЛПНП гетерогенны: существует около 1500 их вариантов [3–5].

Таблица 1. Число пробандов и их родственников с мутациями рецептора ЛПНП

Число пробандов с мутациями	Число членов семей пробандов с мутациями	Число оригинальных вариантов мутации (только в одной семье)	Число семей с одним и тем же вариантом мутации в двух семьях	Число семей с одним и тем же вариантом мутации (G197del)
45	78	26	6 семей (12 пробандов), но 6 вариантов мутации	7 семей (7 пробандов) с 1 вариантом мутации

Нам не удалось связать тяжесть течения СГХС (ни клинически, ни биохимически) с тем или иным вариантом мутации р. ЛПНП, хотя, как видно из таблицы 1, оригинальных вариантов было 26 (всего же найдено – $26 + 6 + 1 = 33$ варианта, из них 7 – не оригинальны, они повторялись в разных семьях).

Очевидно, различия в течении и прогнозе СГХС могут зависеть от многих факторов, которые определяют течение и часто встречающихся полигенных ГХС. Здесь имеются в виду сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет), интоксикации (курение), особенности рациона, стрессы и др. Возможно также наличие у лиц с мутациями р. ЛПНП невыявленных нуклеотидных полиморфизмов, которые могут сопутствовать главной (моногенной) мутации. В.С. Баранов [6] называет их полиморфизмами «предрасположенности». Гены с такими полиморфизмами могут входить в ансамбль (группу) генов, участвующих в регуляции липидного обмена, и проявить себя (усугубляя патологический сдвиг со стороны липидов крови) при наличии неблагоприятных условий и факторов, перечисленных выше.

У ряда лиц с высоким уровнем холестерина (ХС) крови, который отмечался у некоторых близких родственников пробандов, мутация р. ЛПНП не была обнаружена. Носительство другой мутации, которая дает примерно такую же ГХС, связанную с дефектом структуры гена, контролирующего синтез апопротеина В-100 (неправильности в структуре апо В резко ухудшают связывание ЛПНП нормальными рецепторами ЛПНП), в нашей работе было исключено. Однако существует еще один недавно описанный тип мутации [7], вызывающий СГХС, известный как PCSK9 (мутация гена, кодирующего пропротеин-конвертазу, которая может тормозить активность р. ЛПНП). Наличие

этой мутации у наших больных не исследовалось. Все же наиболее вероятно связать высокий уровень холестерина (ХС) у лиц с гиперлипидемией (ГЛП), которые являются членами семей пробанда с СГХС, но не имеют мутации р. ЛПНП, с описанными выше нуклеотидными полиморфизмами, «реализовавшими» свой «потенциал» во взаимодействии с неблагоприятными факторами внешней среды.

Из 45 пробандов с мутацией р. ЛПНП мужчин было 19, женщин – 26. С учетом родственников с СГХС старше 20 лет мужчин было 26, женщин – 38. Характерные проявления со стороны сердечно-сосудистой системы у мужчин отмечены более чем у 3/4 (у 20 из 26), у женщин сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) выявились лишь в половине случаев (у 19 из 38). При этом у мужчин средний возраст здоровых составил $34 \pm 3,1$ лет, возраст больных – $45 \pm 1,9$ лет; у женщин – соответственно, $41 \pm 2,6$ лет и $53 \pm 2,9$ лет. Иначе говоря, мужчины чаще и раньше женщин страдают от ССЗ, вызванных СГХС (табл. 2).

По-видимому, женщины в определенной степени более защищены от ССЗ, во всяком случае, при СГХС. Многие связывают эту резистентность с гормональным профилем, но это лишь предположение. Нередко у женщин устойчивость к ССЗ сохраняется и после наступления менопаузы.

По нашим впечатлениям, эта устойчивость к сосудистым поражениям у женщин (и у некоторых мужчин) скорее связана с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Так, в одной и той же семье мы наблюдали мать и двух дочерей с мутацией р. ЛПНП и СГХС, но у матери и младшей дочери были тяжелые проявления ишемической болезни сердца (ИБС), тогда как у старшей дочери, которая не принимала статинов и ничем не лечилась, никаких клинических проявлений ИБС не было.

Таблица 2. Число мужчин и женщин с мутациями р. ЛПНП, их возраст и наличие ишемической болезни сердца

Пол	Число обследованных	В том числе лица с ИБС	Возраст лиц с ИБС, лет	В том числе лица без ИБС	Возраст лиц без ИБС, лет
мужчины	26	20	45 ± 1,9	6	34 ± 3,1
женщины	38	19	53 ± 2,9	19	41 ± 2,6

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

По липидному составу крови содержание ЛПНП мало отличалось у всех трех женщин: 326 мг/дл – у матери, 322 мг/дл – у младшей дочери (24 года) и 277 мг/дл – у старшей дочери (30 лет). Между тем, концентрация ХС ЛПВП у первых двух была 44 и 49 мг/дл, тогда как у старшей дочери она составляла 65 мг/дл.

Недаром ЛПВП называют антиатерогенной фракцией.

Нам представляется, что одним из относительно надежных показателей прогноза для больных

с ДЛП (хотя и не абсолютным) может служить соотношение между концентрациями ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Мы рассчитали соотношение ЛПНП/ЛПВП у 33 обследованных с доказанной СГХС, разделив их на 3 группы в зависимости от наличия клинических проявлений и их течения (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, показатель ЛПНП/ЛПВП довольно четко отражает степень выраженности клинических осложнений: чем выше это соотношение, тем хуже прогноз. Как показывает используемый для сравнения средних величин

Таблица 3. Отношение ЛПНП/ЛПВП в трех группах лиц с СГХС с выявленными мутациями гена р.ЛПНП при прогрессирующем течении ИБС (группа 1), при стабильном течении (группа 2) и без клинических осложнений (группа 3)

Дифференцированные группы	Число лиц в группе	ЛПНП/ЛПВП
Группа 1	15	10,4 ± 0,78
Группа 2	8	7,7 ± 0,89
Группа 3	10	5,2 ± 0,45

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

t-критерий Стьюдента, отличия между группами статистически достоверны: как между группами 1 и 2 ($t=2,2$), так и между группами 2 и 3 ($t=2,9$), т. е. между всеми тремя группами отличия в предложенном показателе оказались высоко достоверными ($p < 0,05$).

Поскольку мы наблюдали за пробандами СГХС и их семьями в течение многих лет, у нас была возможность проследить за тем, меняется ли липидный спектр крови у детей, унаследовавших СГХС, по мере их взросления. Приводим 10 таких наблюдений (табл. 4).

В таб. 4 представлена концентрация ЛПНП и ЛПВП у 6 мальчиков и 4 девочек, липиды крови которых прослежены от 6–10-летнего возраста до 20–30 лет.

Отчетливой однонаправленной динамики со стороны липидов крови по мере взросления выявить не удастся. У некоторых прослеживается положительная динамика (№ 5), у других – отрицательная (№ 6), что тоже не вполне убедительно.

Что касается динамики липидов крови у взрослых пробандов СГХС, то большинство из них все

же принимали статины, а у тех, кто не лечился, однонаправленной динамики мы выявить не смогли. Все же имеется тенденция, позволяющая предположить, что те лица, у которых уровень ЛПВП был выше 50–55 мг/дл, больше защищены от сосудистых осложнений, чем те, у которых этот показатель ниже 45 мг/дл (имеется в виду, что при этом концентрация ЛПНП выше 200 мг/дл).

Приведем здесь три кратких примера крайне неблагоприятного клинического течения СГХС у взрослых.

Больной 3. 1945 г. рождения наблюдался нами с 1975 до 2012 г. Перенес инфаркт миокарда с последующим аортокоронарным шунтированием, а через несколько лет после этого у него была диагностирована аневризма брюшной аорты, по поводу которой больной также оперирован сосудистыми хирургами (резекция аневризмы с протезированием). Приводим липиды крови этого больного в возрасте 51 год (2006 г.): общий ХС – 343 мг/дл, триглицериды (ТГ) – 160 мг/дл, ХС ЛПВП – 35 мг/дл, ХС ЛПНП – 280 мг/дл, коэффициент атерогенности (расчет по А. Н. Климову) – 8,8 ед. Больной принимал статины

Таблица 4. Динамика холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП у детей с семейной гиперхолестеринемией по мере их взросления

Дети с СГХС	Возраст	ЛПНП, мг/дл	ЛПВП, мг/дл
1. И. С.	6 лет	240	40
	13 лет	223	54
	22 года	203	43
2. Р. В.	10 лет	216	42
	12 лет	187	37
	18 лет	155	45
3. С. С.	13 лет	332	36
	18 лет	343	31
	23 года	327	46
4. А. О.	11 лет	325	46
	23 года	224	22
	29 лет	335	38
5. К. У.	7 лет	194	48
	14 лет	273	55
	18 лет	253	62
6. А. Б.	10 лет	204	23
	12 лет	290	25
	31 год	312	30
7. О. Ш.	11 лет	163	42
	14 лет	186	26
8. Е. Ж.	10 лет	188	40
	16 лет	179	41
	18 лет	181	53
9. Н. Б.	10 лет	288	44
	12 лет	182	30
	31 год	277	46
10. Н. П.	9 лет	261	60
	12 лет	186	55
	22 года	187	67

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

нерегулярно и в недостаточных дозах. В последние годы на первый план в клинической картине у этого больного выходят когнитивные нарушения.

Второй пример. Больная С., 40 лет, родная сестра пробанда с мутацией р. ЛПНП и СГХС, в связи с чем была приглашена к нам на обследование.

Приводим ее липидный спектр крови. Общий ХС – 348 мг/дл, ТГ – 199 мг/дл, ХС ЛПВП – 39 мг/дл, ХС ЛПНП – 269 мг/дл, коэффициент атерогенности – 7,9 ед. Больная чувствовала себя неплохо, не лечилась. В возрасте 41 год наступила внезапная смерть. Более детальных сведений о ней нет.

Третий пример. Больная М. 1930 г. рождения. Наблюдалась нами с 1983 по 1987 г. Липиды крови в 1984 г. (в возрасте 54 года): ХС – 562 мг/дл, ТГ – 246 мг/дл, ХС ЛПВП – 39 мг/дл, ХС ЛПНП – 474 мг/дл, коэффициент атерогенности – 13,4 ед. Кроме того, у больной была артериальная гипертензия (колебания давления в пределах 160/90 – 170/90 мм рт. ст.). В 1987 г. липиды крови были еще более измененными: ХС – 608 мг/дл, ТГ – 222 мг/дл, ХС ЛПВП – 31 мг/дл, ХС ЛПНП – 533 мг/дл, коэффициент атерогенности – 18,6 ед. В этом же году у больной была диагностирована аневризма брюшной аорты, от разрыва которой больная умерла в возрасте 57 лет.

Всех этих больных объединяет крайне тяжелое течение болезни и связанный с этим исключительно резкий атерогенный сдвиг в липидном спектре крови: очень высокое содержание ЛПНП и низкая концентрация ЛПВП (ниже 40 мг/дл). Примечательно, что в противоположность общей ситуации, для которой характерно относительно более благоприятное течение ГХС у женщин, две истории болезни из трех, приведенных выше, касаются женщин. Это надо рассматривать как исключение из правил, но такие исключения в жизни все же встречаются.

Сегодняшняя ситуация более оптимистична, чем это было 15–20 лет назад, так как в повседневную практику широко внедрились статины, которые при адекватном выборе препарата, правильной его дозировке и постоянном приеме значительно улучшают прогноз. Этому помогают и сосудистые хирурги, о чем свидетельствует первый из приведенных нами примеров.

Заключение

У 45 пробандов СГХС было найдено 33 оригинальных варианта мутаций р. ЛПНП (что подтверждает гетерогенность заболевания), однако ни выраженность ГХС, ни тяжесть клинических проявлений не зависели от варианта мутаций рецептора ЛПНП.

Тяжесть течения и прогноз СГХС в первую очередь, очевидно, определяются соотношением между ХС ЛПНП и ХС ЛПВП: чем оно выше, тем прогноз хуже. У наших пациентов это соотношение в среднем колебалось от $5,2 \pm 0,45$ до $10,4 \pm 0,78$.

На течение СГХС также оказывают воздействие гендерный и возрастной факторы (чаще проявления болезни наступают у мужчин после 40 лет), а возможно, и невыявленные дополнительные нуклеотидные полиморфизмы, которые рассматриваются как «гены предрасположенности»; они взаимодействуют с рядом факторов риска внешней среды, участвуют в ансамбле генов, регулирующих липидный обмен, и в основном определяют течение полигенных ГХС, которые встречаются очень часто, при этом моногенных мутаций, отвечающих за липидный обмен, у них нет.

Мониторинг липидного состава крови у детей по мере их взросления убедительной динамики не выявило.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Lipovetsky BM, Mandelshtam MYu. Heterozygous familial hypercholesterolemia in St. Petersburg due to defects of the low density lipoprotein gene. *Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2012;3:59-64. Russian (Липовецкий БМ, Мандельштам МЮ. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге вследствие дефекта гена рецептора липопротеидов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;3:59-64).
2. Goldstein J, Brown M. Lipoprotein receptors, cholesterol metabolism and atherosclerosis. *Arch. Pathol.* 1975;99:181-4.
3. Mandel'shtam MYu, Lipovetskiy BM, Shvartsman AL, Gaitshchokhi VS. Molecular heterogeneity of familial hypercholesterolemia in the St. Petersburg population. *Russian Journal of Genetics*. 1995;31(4):447-52. Russian (Мандельштам МЮ, Липовецкий БМ, Шварцман АЛ, Гайцхоки ВС. Молекулярная гетерогенность семейной гиперхолестеринемии в популяции жителей Санкт-Петербурга. *Генетика*. 1995;31(4):447-52).
4. Zakharova FM, Tatischeva YuA, Golubkov VI, et al. Familial hypercholesterolemia in St. Petersburg: Diversity of mutations argues against a strong founder effect. *Russian Journal of Genetics*. 2007;43(9):1046-52. Russian (Захарова ФМ, Татищева ЮА, Голубков ВИ, с соавт. Семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге: разнообразие мутаций свидетельствует об отсутствии выраженного эффекта основателя. *Генетика*. 2007;43(9):1046-52).
5. Varret M, Rabus JP, Thiart R, et al. LDLR Database (second edition): new additions to the database and the software, and results of the first molecular analysis. *Nucleic Acids Res.* 1998;26:248-52.
6. Baranov VS, Baranova EV, Ivaschenko TE, Aseev MV. Human Genome and «Predisposition» Genes (Introduction into predictive medicine). *St. Petersburg, Intermedica*. 2000;272. Russian (Баранов ВС, Баранова ЕВ, Иващенко ТЭ, Асеев МВ. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). СПб., Интермедика. 2000;272).
7. Topol E. Cholesterol, racial variation and targeted medicines. *Nature Med.* 2005;11(2):122-3.