

Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей в семьях с отягощенной наследственностью

Ф.М.Захарова¹, В.И.Голубков¹, Б.М.Липовецкий², В.О.Константинов¹, М.Ю.Мандельштам¹, В.Б.Васильев¹

¹НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург;

²НИИ мозга РАН, Санкт-Петербург

Семейная гиперхолестеринемия — наследуемая форма нарушения липидного обмена, вызванная мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, диагностика и лечение которой необходимы уже в детстве. В статье приведены результаты обследования 66 родственников пробандов с мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, в число которых входило 35 детей. Диагноз семейной гиперхолестеринемии методами ДНК-диагностики был подтвержден у 11 детей и исключен у 24. В работе обсуждаются современные подходы к лечению семейной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: дети, ДНК-диагностика, мутации, рецептор липопротеинов низкой плотности, семейная гиперхолестеринемия

Diagnostics of familial hypercholesterolemia in children from families with compromised inheritance

F.M.Zakharova¹, V.I.Golubkov¹, B.M.Lipovetsky², V.O.Konstantinov¹, M.Yu.Mandelshtam¹, V.B.Vassilyev¹

¹Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg;

²Research Institute of Human Brain, St. Petersburg

Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited disorder of lipid metabolism caused by mutations in the low density lipoprotein (LDL) receptor gene. Diagnostics and treatment of FH is required already in childhood. We have studied 66 relatives of the probands with mutations in the LDL receptor gene including 35 children. Diagnosis of FH was confirmed by DNA analysis in 11 children and excluded in 24. Modern approaches to treatment of FH are discussed.

Key words: children, DNA analysis, mutations, low density lipoprotein receptor, familial hypercholesterolemia

Многие формы нарушений липидного обмена носят наследственный характер. Наиболее хорошо изучена семейная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Причиной семейной гиперхолестеринемии является снижение скорости катаболизма липопротеинов низкой плотности вследствие количественной недостаточности или дисфункции их специфического рецептора, вызываемых мутациями в кодирующем его гене. Выделяют гомозиготную и гетерозиготную формы заболевания. При первой рецепторы практически полностью не функционируют, и уровень холестерина в 4–5 раз превышает норму (800–1000 мг/дл), при гетерозиготной форме концентрация холестерина превышает норму в среднем в 2 раза (350–400 мг/дл). Частота гетерозиготной формы в большинстве этнических популяций составляет

1 случай на 500 человек [1]. В отличие от гетерозиготной, гомозиготная форма встречается редко (1 : 1 000 000 новорожденных). У гомозиготных больных уже в раннем возрасте развиваются клинические проявления атеросклероза (в частности — атеросклеротический стеноз устья аорты) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Многие из них умирают в подростковом возрасте. В США и Западной Европе около 5% людей, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 60 лет, больны семейной гиперхолестеринемией [2].

К настоящему моменту спектр мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности достаточно хорошо изучен в Европе, Северной Америке и в Японии. Большинство известных мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности описано именно в этих регионах [3]. Использование ДНК-диагностики в семьях больных семейной гиперхолестеринемией позволяет выявлять детей, унаследовавших заболевание, и предотвратить развитие у ребенка таких последствий семейной гиперхолестеринемии, как ранний атеросклероз, ИБС и др., своевременно начав его лечение. Однако у разных народов и этнических групп спектр мутаций значительно отличается, поэтому невозможно использовать данные, полученные в одной стране, для диагностики семейной гиперхолестеринемии в других [4]. Изучение встречаемости отдель-

Для корреспонденции:

Фаина Михайловна Захарова, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела молекулярной генетики НИИ экспериментальной медицины РАМН

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Телефон: (812) 234-3356

E-mail: f.zakharova@VS5518.spb.edu

Статья поступила 16.04.2004 г., принята к печати 13.12.2004 г.

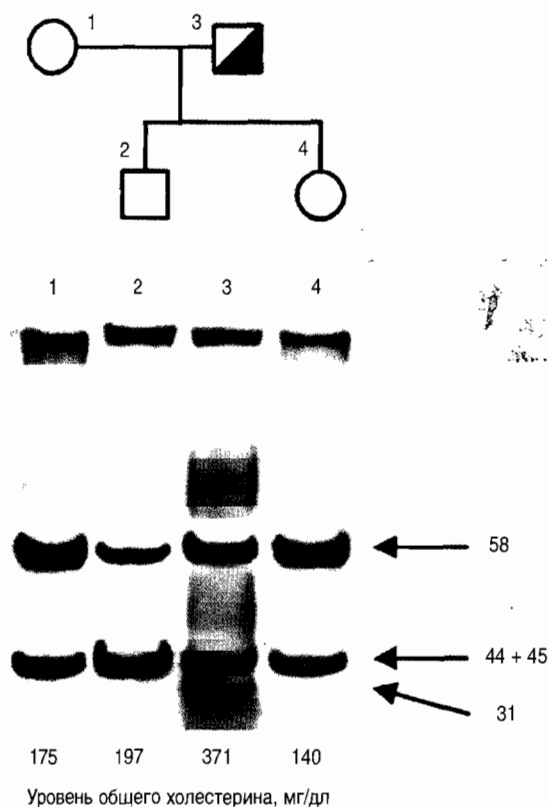


Рис. 2. Анализ наследования мутации C74X в семье больного 3. На дорожках №1–4 представлены продукты гидролиза эндонуклеазой Dde I амплификатов экзона 3 гена рецептора липопротеинов низкой плотности больного 3. и членов его семьи. Мутация C74X приводит к появлению нового сайта для эндонуклеазы Dde I. На дорожке №3 видна дополнительная зона (31 п.н.), свидетельствующая о наличии у пациента 3. мутации C74X. Дополнительный фрагмент и, соответственно, мутация C74X отсутствуют у жены, сына и дочери пробанда. Электрофорез проводили в 8% ПААГ, гель окрашивали серебром.

при гетерозиготной форме уровень холестерина может сильно варьировать (табл. 2). На рис. 1 видно, что общий уровень холестерина в крови у детей с мутацией (дорожки 4, 8 и 9) и у детей, ее не имеющих (дорожки 3 и 5), отличается, но не очень сильно. Так, у ребенка без мутации (дорожка 5) он составляет 225 мг/дл, а у детей с мутациями 238 и 254 мг/дл (дорожки 4 и 9, соответственно). Анализ ДНК позволяет однозначно решить вопрос, унаследовал ли ребенок

Таблица 2. Содержание холестерина и триглицеридов (ТГ) в плазме крови у членов семьи с ребенком, гомозиготным по семейной гиперхолестеринемии (1–4)

№ пациента	Возраст, лет	ХС, мг/дл	ТГ, мг/дл	ХС ЛВП, мг/дл	Симптомы семейной гиперхолестеринемии	Примечания
1-1, отец	49	451	81	51	Дуги роговицы, ксантомы	Умер от инфаркта
1-2, мать	48	480	104	66	Нет	
1-3, дочь	13	280	158	35	Нет	
1-4, сын	17	700	120	35	Дуги роговицы, ксантомы, стеноз устья аорты	Умер в 17 лет

мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности и, как следствие, семейной гиперхолестеринемии.

В настоящее время разработан ряд правил коррекции нарушений липидного обмена у детей и подростков. Прежде всего, рекомендуется определять липидный профиль детей, у родителей которых ИБС развилась в возрасте 45–55 лет или имеются наследственные нарушения липидного обмена. Это же исследование необходимо провести детям с диагнозом «сахарный диабет», с подозрением на семейную гиперхолестеринемии или другие врожденные нарушения липидного обмена. В случаях выраженной клинической картины семейной гиперхолестеринемии и высокого риска развития ИБС у ребенка решение о медикаментозной терапии (см. ниже) должно приниматься после обследования ребенка в специализированной клинике с обязательным проведением генетического анализа. Своевременно поставленный диагноз позволяет предотвратить развитие у ребенка таких последствий семейной гиперхолестеринемии, как ранний атеросклероз, ИБС и связанные с ними инфаркты миокарда. Диетологическая и лекарственная терапии не должны использоваться у детей младше 2 лет.

При гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии у детей старше 10 лет доказана необходимость периодического, с интервалом 3–4 нед, плазмафереза или иммунорсорбции липопротеинов низкой плотности, без которых медикаментозное лечение неэффективно. Их необходимо комбинировать с приемом статинов [9, 10]. Использование статинов для лечения гиперхолестеринемических состояний в качестве основных лекарств у взрослых и детей с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии уже вошло в повседневную практику [11]. Однако в связи с отсутствием данных о последствиях длительного их применения у детей начинать прием статинов обычно рекомендуют по достижении ими половой зрелости [12]. Для лечения гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии как у взрослых, так и у детей в настоящее время успешно используется комбинация статинов и ингибитора сорбции холестерина в кишечнике – эзетимиба [13]. В целом, использование эзетимиба в педиатрической практике выглядит предпочтительнее в сравнении с применением статинов и холестерин-связывающих смол (например, холестирамина), зачастую плохо переносимых пациентами. Однако, результаты полномасштабных клинических испытаний, доказывающих эффективность и безопасность применения эзетимиба у детей с семейной гиперхолестеринемией, еще неизвестны.

Радикальной терапией для детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией считается лишь пересадка печени [14–16], поскольку даже перенос таким детям функционального гена рецептора липопротеинов низкой плотности с помощью генотерапии не дает длительной нормализации уровня холестерина в крови [17].

Еще одним важным аспектом применения генетического анализа является пренатальная диагностика. В отличие от гетерозиготных носителей мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, гомозиготы умирают в детстве или в подростковом возрасте. В табл. 2 и 3 представлены данные о семьях с детьми-гомозиготами. В первом случае сын (пациент 1–4) наследовал, по-видимому, разные мутации от гетерозиготных родителей, которые не являлись родственниками (табл. 3) и умер в 17 лет. Уровень холестерина

Таблица 3. Содержание липидов плазмы крови у нескольких детей с гомозиготной и гетерозиготной формами семейной гиперхолестеринемии

№ пациента	Пол	Возраст, лет	Тип семейной гиперхолестеринемии	ХС, мг/дл	ТГ, мг/дл
1-4	М	17	гомозиготная	700	120
4-1	Ж	11	гомозиготная	825	95
3-1	Ж	10	гетерозиготная	254	134
3-2	М	10	гетерозиготная	285	67
3-3	М	12	гетерозиготная	238	68
7-1	М	11	гетерозиготная	385	69
18-2	Ж	12	гетерозиготная	302	74

в его крови составлял 700 мг/дл. Во втором случае (табл. 3) гомозиготным носителем мутации была девочка (пациентка 4-1), родившаяся в близкородственном браке. Общий уровень холестерина в ее крови в 11 лет составил 825 мг/дл. Проведя пренатальную ДНК-диагностику, рождение детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии у родителей-гетерозигот можно было бы предотвратить. В мире уже имеются случаи пренатальной диагностики для выявления или исключения мутаций в гене рецептора липопротеинов низкой плотности у плода [18–20].

Таким образом, выявление клиническими методами пациентов, гетерозиготных по семейной гиперхолестеринемии, идентификация у них мутаций в гене рецептора липопротеинов низкой плотности позволяет в дальнейшем методами ДНК-диагностики идентифицировать генетические нарушения у детей пробандов, и, следовательно, начать своевременное лечение и предотвратить развитие у них атеросклеротической болезни. Подобную ДНК-диагностику существенно облегчает знание спектра мутаций, распространенных в отдельных регионах России [6].

Работа была поддержана грантами Президента РФ №МК-899.2003.04 и Совета по поддержке Ведущих научных школ России НШ-1730.2003.4.

Литература

1. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232(4746): 34–47.
2. Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R., et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 544–68.
3. <http://www.ucl.ac.uk/fh/>
4. Мандельштам М.Ю. Что дало изучение семейной гиперхолестеринемии для

понимания генетики дислипидемий? *Медицинская генетика* 2003; 2(12): 509–19.

5. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. СПб.: Наука, 2000; 119.
6. <http://www.iemrams.spb.ru/russian/molgenru/fh>
7. Chakir Kh., Mandelshtam M.Ju., Shevtsov S.P., et al. Two novel low density lipoprotein receptor gene mutations (E397X and 347delGCC) in St.Petersburg familial hypercholesterolemia. *Mol Genet Metab* 1998; 65: 311–4.
8. Захарова Ф.М., Голубков В.И., Мандельштам М.Ю. и др. 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 Санкт-Петербурга. *Биоорганическая химия* 2001; 27(5): 393–6.
9. Алиджанова Х.Г., Кухарчук В.В., Творогова М.Г. Опыт длительного лечения симвастатином больных наследственной гиперхолестеринемией. В сб. Актуальные вопросы клинической медицины. М., 1996; 15.
10. Волкова Э.Г. Руководство по коррекции липидных нарушений и атеросклероза у больных сахарным диабетом. 1995; 13.
11. De Jongh S., Ose L., Szamosi T., et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106(17): 2231–7.
12. Tonstad S. Treatment of children with familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 135–41.
13. Gagne C., Gaudet D., Brucker E., et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105(21): 2469–75.
14. Bilheimer D.W., Goldstein J.L., Grundy S.M., et al. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with a homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1984; 311(26): 1658–64.
15. Bilheimer D.W. Portacaval shunt and liver transplantation in treatment of familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1): 158–63.
16. Revell S.P., Noble-Jamieson G., Johnston P., et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child* 1995; 73(5): 456–8.
17. Grossman M., Raper S.E., Kozarsky K., et al. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia. *Nat Genet* 1994; 6(4): 335–41.
18. Reshef A., Meiner V., Dann E.J., et al. Prenatal diagnosis of familial hypercholesterolemia caused by the «Lebanese» mutation at the low density lipoprotein receptor locus. *Hum Genet* 1992; 89(2): 237–9.
19. Stefanutti C., Vivensio A. First prenatal diagnosis of familial hypercholesterolemia by a molecular biology technique. *Clin Ter* 1993; 143(2): 99–103.
20. Vergotine J., Thiar R., Langenhoven E., et al. Prenatal diagnosis of familial hypercholesterolemia: importance of DNA analysis in the high-risk South African population. *Genet Couns* 2001; 12(2): 121–7.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Клиническая дерматология 2006

Clinical Dermatology 2006
6–8 апреля 2006 г.
Вена, Австрия
Оргкомитет: Organising Secretariat,
CCT Postgraduate Education Limited,
50-52 Union Street, London SE1 1TD
United Kingdom
Телефон: +44-171-407-9731
Факс: +44-171-378-9268
or +44-171-403-0066
E-mail: d2000@cctltd.u-unet.com

7-й Международный конгресс по детской пульмонологии

7th International Congress
on Pediatric Pulmonology
8–11 июля 2006 г.
Монреаль, Канада
Оргкомитет: Annie Bidart, MD
Телефон: 33-0-497-038-597
Факс: 33-0-497-038-598
E-mail: cipp@cipp-meeting.com

25-й Международный конгресс по педиатрии

25th International Congress
of Pediatrics
25–30 августа 2007 г.
Афины, Греция
Оргкомитет: C & C International S.A.,
16 Paradisou street, Athens
Телефон: 30-2-106-889-100
Факс: 30-2-106-844-777
E-mail: icp2007@cnc.gr