

Генетическое исследование при гиперлипидемии как путь к диагнозу и правильному лечению

Лимонова А. С.¹, Ершова А. И.¹, Сотникова Е. А.¹, Мешков А. Н.¹, Киселева А. В.¹,
Жарикова А. А.¹, Зайченко М.², Раменский В. Е.¹, Драпкина О. М.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; гиперлипидемия; гиполипидемическая терапия; диагностическая панель

Для цитирования:

Лимонова А. С., Ершова А. И., Сотникова Е. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Жарикова А. А., Зайченко М., Раменский В. Е., Драпкина О. М. Генетическое исследование при гиперлипидемии как путь к диагнозу и правильному лечению. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):37–38. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-37-38>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Описание пациента

Пациент 18 лет, без жалоб на момент обследования, обратился на консультацию к липидологу по поводу впервые выявленного повышенного уровня холестерина. При объективном осмотре сухожильных ксантом, липоидной дуги роговицы выявлено не было. Индекс массы тела 20 кг/м². Курение в анамнезе отрицает. В семейном анамнезе обращало внимание наличие инсульта в 52 года у деда (по линии отца), однако более подробная информация об отце и родственниках по его линии отсутствует. В предоставленных анализах на липидный профиль: общий холестерин 9,08 ммоль/л, ХС-ЛПНП 7,39 ммоль/л, триглицериды 1,15 ммоль/л. Данный анализ был выполнен на фоне терапии изотретиноином.

Тип вмешательства

После первичного обращения пациента проводилось дообследование для исключения вторичных причин гиперлипидемии, дообследование родственников, оценка наличия атеросклеротического поражения периферических артерий. По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей атеросклеротических изменений не выявлено. Были предоставлены анализы на липидный профиль мамы, уровень ХС-ЛПНП в пределах 95-го перцентиля (в соответствии с полом и возрастом). В связи с возможным развитием вторичной гиперлипидемии на фоне терапии изотретиноином продолжено динамическое наблюдение, спустя полгода после окончания данного лечения ХС-ЛПНП снизился до 6,3 ммоль/л. С пациентом подробно обсуждены немедикаментозные способы коррекции гиперлипидемии. На фоне соблюдения принципов гиполипидемического питания и регулярных аэробных тренировок уровень ХС-ЛПНП снизился до 5,64 ммоль/л.

Показания к персонализации

На основании имеющихся клинических данных, в соответствии с голландским критериям DLCN, у пациента «возможный» диагноз семейной гиперхолестеринемии, гетерозиготная форма (5 баллов). В связи с этим необходимо проведение генетического исследования для подтверждения наследственного генеза гиперлипидемии с целью стратификации сердечно-сосудистого риска и определения показаний к гиполипидемической терапии.

Тип персонализации

Для генетического анализа выделение ДНК проведено с помощью набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Анализ проводили с помощью панели для генетической диагностики на основе секвени-

рования нового поколения на Nextseq550 (Illumina, США). Панель включала 25 генов (*ABCA1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, APOE, CETP, GPD1, GPIIBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPC, LIPI, LMF1, LPL, MTP, PCSK9, SAR1B, STAP1, USF1*) и 280 вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с развитием наследственных дислипидемий по данным литературы. Для клинической интерпретации отбирались варианты с частотой <0,5 % (gnomAD). Оценка клинической значимости выявленных ВНП проводилась на основании российских рекомендаций [1] и рекомендаций экспертной группы ClinGen по семейной гиперхолестеринемии [2]. У пациента был выявлен патогенный ВНП в гене *LDLR* (p.Gly592Glu). Критерии патогенности: PS4 (выявленный ВНП встречается в ≥ 10 не связанных между собой случаях СГХС), PS3_Moderate (соответствует 2 уровню патогенности согласно нескольким функциональным исследованиям с согласованными результатами), PM2 (встречается в контрольной выборке Genome Aggregation Database с частотой, не превышающей 0,01 %), PP3 (компьютерные программы предсказания подтверждают его патогенность, REVEL score:0,938) [2]. Наличие выявленного варианта подтверждено секвенированием по Сенгеру на приборе 3500DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific, USA).

Изменения после персонализации

Проведение генетического исследования позволило подтвердить наследственный генез дислипидемии и установить диагноз семейная гиперхолестеринемия. На основании этого, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [3], пациенту показан приём гиполипидемической терапии для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л.

Динамика

На фоне комбинированной гиполипидемической терапии (розувастатин 10 мг и эзетимиб 10 мг) достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП (1,67 ммоль/л).

Заключение

Семейная гиперхолестеринемия является моногенным аутосомно-аутосомно-кодминантным заболеванием, приводящим к повышению уровню ХС-ЛПНП, что ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [3–5]. Для предупреждения их развития решающую роль имеют своевременная диагностика и назначение гиполипидемической терапии. Действующие критерии диагностики данного заболевания позволяют в некоторых ситуациях установить диагноз без выполнения генетического исследования. Однако в данном клиническом случае это не представлялось возможным, в т. ч. ввиду ограниченной информации о семейном анамнезе. И именно проведение генетического исследования позволило установить диагноз, определив дальнейшую тактику лечения данного пациента.

Список литературы / References

1. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3–23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3–24. (In Russ).]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-24
2. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, et al. ClinGen Familial Hypercholesterolemia Expert Panel. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *GenetMed*. 2022;24(2):293–306. DOI: 10.1016/j.gim.2021.09.012.
3. «Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» (утв. Минздравом России). [«Klinicheskierekomendatsii «Narusheniyalipidnogoobmena» (utv. MinzdravomRossii)]. (In Russ).]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_439838/. Ссылка активна на 28.02.2023.
4. Defesche J, Gidding S, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17093. DOI: 10.1038/nrdp.2017.93.
5. Tada H, Okada H, Nohara A, et al. Effect of cumulative exposure to low-density lipoprotein-cholesterol on cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *Circ J*. 2021;85(11):2073–2078. DOI:10.1253/circj.CJ-21-0193.