

## Фено-генотипические особенности детей с семейной гиперхолестеринемией

Д.И. Садыкова<sup>1-3</sup>, Е.С. Сластникова<sup>1-3</sup>, Л.Ф. Галимова<sup>1,3</sup>, Е.И. Шагимарданова<sup>2</sup>,  
Р.Р. Нигматуллина<sup>1</sup>, К.Р. Салахова<sup>1,2</sup>, Ч.Д. Халиуллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАО ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Phenotypic and genotypic features of children with familial hypercholesterolemia

D.I. Sadykova<sup>1-3</sup>, E.S. Slastnikova<sup>1-3</sup>, L.F. Galimova<sup>1,3</sup>, E.I. Shagimardanova<sup>2</sup>, R.R. Nigmatullina<sup>1</sup>,  
K.R. Salakhova<sup>1,2</sup>, Ch.D. Khaliullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Дислипидемия — метаболическое нарушение, при котором изменяется соотношение концентрации липидных частиц в крови, сопровождается множеством транзиторных состояний и заболеваний в детском возрасте. Нарушения липидного обмена у детей делятся на две группы по своей этиологии: первичные, наследуемые от родителей (или возникшие *de novo*) и вторичные, приобретенные в течение жизни. Наиболее распространенное, преимущественно моногенно-наследуемое заболевание, проявляющееся клинически значимым повышением концентрации липопротеидов крови — семейная гиперхолестеринемия. Однако у детей с установленным диагнозом показатели липидного состава крови могут различаться. Одним из факторов, определяющих более высокие показатели липидограммы у детей с семейной гиперхолестеринемией, может быть носительство мутаций в гене аполипопротеина E.

Цель исследования. Изучение фено-генотипических особенностей у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Материал и методы. Детям с клиническим диагнозом «семейная гиперхолестеринемия» проведено секвенирование ДНК на мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *LDLRAP1*, *APOE*.

Результат. У детей с семейной гиперхолестеринемией наиболее часто выявляется носительство полиморфизма c.388T>C в гене *ApoE* (g.45411941T>C, p.Cys130Arg, rs429358). Кроме того, у 24,1% детей обнаружено изолированное носительство различных гаплотипов *ApoE*, которые служат факторами риска развития дислипидемии. У детей с патогенной мутацией, характерной для семейной гиперхолестеринемии, и носительством полиморфизмов в гене *ApoE* уровень липопротеидов низкой плотности оказался статистически значимо выше, чем у неносителей.

Заключение. Носительство различных полиморфизмов в гене *ApoE* у детей с семейной гиперхолестеринемией может приводить к повышению и без того высоких уровней липопротеидов низкой плотности и общего холестерина.

**Ключевые слова:** дети, семейная гиперхолестеринемия, аполипопротеин E, гиперхолестеринемия, атеросклероз.

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Сластникова Е.С., Галимова Л.Ф., Шагимарданова Е.И., Нигматуллина Р.Р., Салахова К.Р., Халиуллина Ч.Д. Фено-генотипические особенности детей с семейной гиперхолестеринемией. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(5): 75–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-75-81

Dyslipidemia is a metabolic disorder in which the ratio of lipid particles in the blood changes. It is often associated with other conditions and diseases during childhood. Lipid metabolism disorders in children can be divided into two categories: primary, which are inherited from parents or occur *de novo*, and secondary, which occur during life. Familial hypercholesterolemia is the most common type of primary disorder, characterized by an increase in blood lipoprotein levels. However, the lipid composition in children with established familial hypercholesterolemia can vary. One factor that may contribute to higher lipid levels in these children is the presence of mutations in the apolipoprotein E gene.

Purpose of the study was to investigate the phenotypic and genotypic features of children with familial hypercholesterolemia in order to better understand this condition.

Materials and methods. Children with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia underwent DNA sequencing to identify mutations in genes related to *LDLR*, *APOB*, *LDLRAP1*, and *APOE* genes.

Results. Children with familial hypercholesterolemia most often carry the polymorphism c.388T>C in the ApoE gene (g.45411941T>C, p.Cys130Arg, rs429358). Also, 24.1% of children were found to be isolated carriers of various ApoE haplotypes, which are risk factors for dyslipidemia. In children with a pathogenic mutation characteristic of familial hypercholesterolemia and carriage of polymorphisms in the ApoE gene, the LDL level was statistically higher compared to non-carriers.

Conclusion. Carriage of various polymorphisms in the ApoE gene in children with familial hypercholesterolemia may lead to an increase in the already elevated levels of LDL and total cholesterol.

**Key words:** children, familial hypercholesterolemia, apolipoprotein E, hypercholesterolemia, atherosclerosis.

**For citation:** Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Shagimardanova E.I., Nigmatullina R.R., Salakhova K.R., Khaliullina Ch.D. Phenotypic and genotypic characteristics of children with familial hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(5): 75–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-75-81

Семейная гиперхолестеринемия — генетическое заболевание, которое приводит к ранней инвалидизации и смертности среди работоспособного населения в виду развития ранней атеросклеротической

болезни сосудов, а также острого коронарного синдрома, ишемического инсульта. Распространенность среди населения в мире в среднем составляет около 1 случая на 311 человек, при этом ежегодно рожда-

ются 45 тыс. детей с данным диагнозом, но только 2,1% взрослым с семейной гиперхолестеринемией диагноз был выставлен до 18 лет [1].

К сожалению, определение уровня липидов в крови у детей не входит в стандарты обследования детей в декретированные сроки в Российской Федерации. В 2019 г. опубликованы Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии, в которых был выделен отдельный раздел по детству [2]. Руководствуясь ими, у ребенка с дислипидемией, независимо от возраста, необходимо тщательно собрать семейный анамнез, анамнез жизни, а также провести ряд инструментально-лабораторных исследований. Диагноз семейной гиперхолестеринемии у детей младше 16 лет устанавливается на основе британских критериев «Simon Broome Registry», которые зарекомендовали себя лучше остальных [1]. Наиболее точный современный метод диагностики семейной гиперхолестеринемии — секвенирование ДНК на характерные патогенные мутации в генах *LDLR*, *LDLRAP1*, *APOB*, *PCSK9*. При анализе крупнейшего Европейского регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией FHSC (Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration) выяснено, что у 10 099 из (89,9%) 11 235 детей диагноз окончательно установлен после применения ДНК-тестирования [1].

Среди вторичных заболеваний, характеризующихся дислипидемией, известны такие, как нефротический синдром при гломерулонефрите, ожирение и избыточная масса тела, метаболический

синдром, анорексия, гипотиреоз, сахарный диабет 1-го и 2-го типов. В отдельную подгруппу можно выделить наследственные заболевания с повышением уровня липидов, например лизосомные болезни накопления (болезнь Гоше, Нимана–Пика, дефицит лизосомной кислой липазы, мукополисахаридозы), муковисцидоз, гликогенозы. Кроме того, прием лекарственных препаратов некоторых групп может оказать существенное влияние на липидный состав крови у ребенка, среди них глюкокортикостероиды, бета-адреноблокаторы, препараты для антиретровирусной терапии, ретиноиды [3–5]. Однако наличие вторичной дислипидемии не исключает наследственных нарушений липидного обмена у того же пациента [3].

В некоторых случаях у детей, имеющих клинические критерии семейной гиперхолестеринемии, генетическое исследование не обнаруживает мутации, характерной для данного диагноза, в то же время у них отсутствует какое-либо вторичное заболевание, прием лекарственных средств, которые могли бы привести к нарушению липидного обмена. В большом количестве исследований описана роль носительства полиморфизмов гена аполипопротеина Е (*APOE*) у пациентов с дислипидемией. Наличие определенных вариантов в гене *APOE* клинически проявляется повышением уровня липидных ремнантов (общего холестерина и триглицеридов) и риска развития атеросклеротической болезни сосудов. В тяжелых случаях у пациентов развиваются тубероэруптивные ксантомы, особенно в области локтей и колен, плоские ксантомы в кожных складках рук и запястий. Большинство случаев представлены гомозиготными по изоформе E2 аллелями гена *APOE*.

Помимо изоформы E2, существуют и изоформы E3, E4, которые в разных вариациях сочетаются друг с другом и с E2. Данные вариации называют гаплотипами, например E2E2, E3E3, E4E4, а также существуют гетерозиготные варианты: E2E3, E3E4 и E2E4. Носители *APOE4* демонстрируют более высокие уровни атерогенных липопротеидов в плазме. Структурная характеристика изоформ *APOE* показала, что конформация *APOE4* отличается от *APOE2* и *APOE3* [6]. На долю *APOE* приходится 1–8,3% общей дисперсии холестерина липопротеидов низкой плотности [7].

**Цель исследования:** изучение фено-генотипических особенностей у детей с семейной гиперхолестеринемией.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено обсервационное, поперечно-аналитическое исследование. Первый этап включал отбор детей в целевую группу. Критерием включения были соответствие критериям Simon Broome Registry [2] и диагноз вероятной семейной гиперхолестеринемии ( $n=248$ ).

На втором этапе дети из целевой группы были обследованы в целях выявления вторичных заболе-

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. научно-исследовательской лабораторией «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548 e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сластникова Евгения Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, детский кардиолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–1732–7443

Салахова Карина Равилевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7327–7025

Халиуллина Чулпан Данилевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6667–7725

Нигматуллина Разина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4686–1231

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Галимова Лилия Фаридовна — д.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. отделением ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–5576–5279

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Шагимарданова Елена Ильясовна — к.б.н., доц. кафедры зоологии и общей биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0003–2339–261X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

ваний или состояний, а также приема лекарственных препаратов некоторых групп, которые могли бы привести к дислипидемии. Из исследования исключены дети с такими вторичными заболеваниями, как сахарный диабет 1-го и 2-го типов, гипотиреоз, ожирение, излишняя масса тела, нервная анорексия.

На третьем этапе исследования всем детям проведены секвенирование ДНК с помощью customной панели, а также интерпретация полученных данных. Дизайн панели проводили с помощью специального программного обеспечения NimbleDesign (Roche), на основе которого произведен синтез специфичных зондов. Дизайн зондов — ключевой этап для дальнейшего таргетного секвенирования генов, ассоциированных с семейными гиперхолестеринемиями. При оптимальном дизайне панели необходимых для исследования генов можно достичь хорошего покрытия геномных регионов чтением, включая «трудные» регионы, и достичь высокого выхода захвата этих регионов при гибридизации. Поскольку на первом этапе решено проводить таргетное обогащение с использованием технологии Nimblegene SeqCap (Roche), то для дизайна зондов использовали программное обеспечение Nimble Design со специально разработанным для этой технологии алгоритмом. Входными данными для дизайна в этой программе служат краткие названия генов (генные номенклатуры HGNC) или геномные координаты. В панель вошли 4 гена, мутации в которых наиболее характерны для семейной гиперхолестеринемии (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), а также ген, кодирующий аполипопротеин Е — *APOE*.

Обследование детей также включало сбор анамнеза жизни, акушерского анамнеза, данных, полученных в антенатальный и перинатальный периоды, сведения о отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, которые были получены в личной беседе с родителями во время обследования; данные о перенесенных заболеваниях, сведения о вредных привычках, занятиях физической культурой и спортом, дополнительных учебных нагрузках; сведения о диете; объективный осмотр: жалобы, антропометрия (измерение массы и длины тела); оценку физического развития проводили в соответствии со стандартами Всемирной организации здравоохранения по исследованию физического развития детей — WHO Growth Reference (при помощи программ для персональных компьютеров WHO Anthro и WHO AnthroPlus). Проводился осмотр специалистами (офтальмолог, нефролог, невропатолог, эндокринолог, гастроэнтеролог).

**Статистические методы.** Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили

с использованием программы IBM SPSS Statistics v.27 (разработчик — IBM Corp.). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению. Ввиду нормальности распределения применяли методы параметрического анализа. Результаты представлены в виде средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

## Результаты и обсуждение

Всего в целевую группу включены 220 детей с клиническим диагнозом «вероятная семейная гиперхолестеринемия». Все дети соответствовали критериям Simone Broome Registry Criteria. Средний возраст обследованных составил  $11 \pm 4,2$  года, при этом минимальный возраст обследуемого был 2 года, максимальный — 17 лет. Мальчики составили 45,9% ( $n=101$ ), девочки — 54,1% ( $n=119$ ).

Всем детям проведено генетическое тестирование (рис. 1). У 86 (39,1%) детей ДНК-тестирование не обнаружило ни одной мутации и/или полиморфизма в исследованных генах. Это может быть связано с наличием патогенных вариантов либо в регуляторных областях этих генов (промоторы, энхансеры), либо в других генах, связь которых с семейной гиперхолестеринемией в настоящее время не установлена, либо с полигенной формой семейной гиперхолестеринемии.

Диагноз «гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия» был генетически подтвержден у 69 (31,4%) детей в виду обнаружения у них патогенных и вероятно патогенных вариантов. В группе преобладали гетерозиготы ( $n=64$ ; 92,8%), двойные гетерозиготы имелись в 5 (7,2%) случаях — биаллельная семидоминантная гиперхолестеринемия. У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией уровень общего холестерина составил 7,39 (6,82–7,77) ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 5,12 (4,44–5,53) ммоль/л.

Мутация в гене *LDLR* обнаружена у 49 (22,3%) обследованных детей, из них 23 девочки и 26 мальчиков. Средний возраст пациентов с патогенной гетерозиготной мутацией в гене *LDLR* составил  $12 \pm 4$  года.

Наиболее распространенным вариантом мутации в гене *LDLR* оказался g.11221373G>A (c.986G>A, p.Cys329Tyr); он обнаружен у 12 из 49 детей из 9 семей. Вторым по распространенности был вариант g.11218156C>G (c.906C>G, p.Cys302Trp., rs879254716), который выявлен у 8 из 49 человек из 6 семей. Кроме того, среди обнаруженных патогенных мутаций в гене *LDLR* зарегистрированы варианты (табл. 1).

Среди 49 детей, у которых обнаружены мутации в гене *LDLR*, встречались как носительство моногенной мутации только в этом гене ( $n=25$ ), так и различные сочетания с вариантами в других исследованных генах ( $n=24$ ). Мутация в гене *LDLR* наиболее часто сочеталась с мутациями в гене *APOE* ( $n=25$ ).

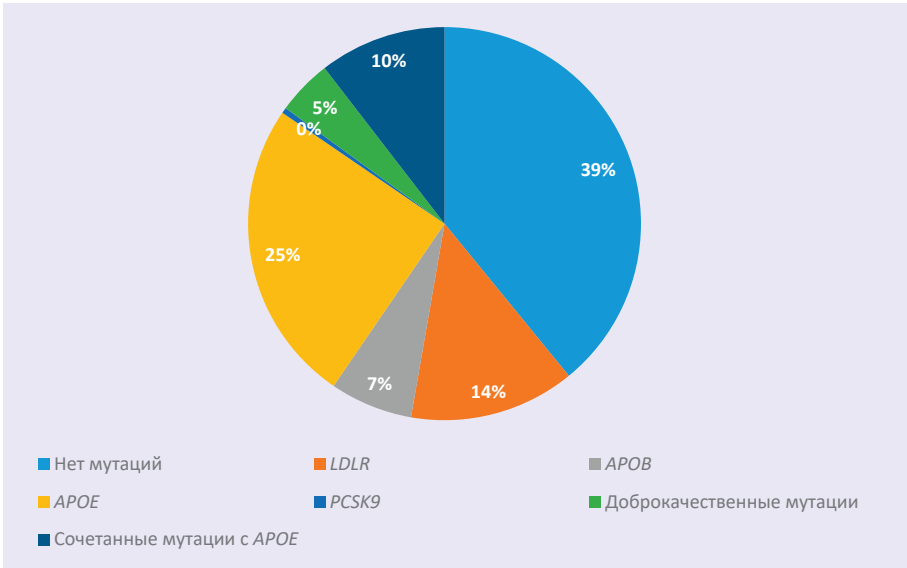


Рис. 1. Результаты генетического тестирования у детей (n=220).  
Fig. 1. Results of genetic testing in children (n=220).

Таблица 1. Варианты патогенных мутаций в гене LDLR, выявленные у пациентов целевой группы  
Table 1. Variants of pathogenic mutations in LDLR gene detected in patients of the target group

| Нуклеотидный код             | HGVSc (NM_000041.4) | HGVSp (NP_000032.1) | Число детей |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| g.11221373G>A                | c.986G>A            | p.Cys329Tyr         | 13          |
| g.11218156C>G                | c.906C>G            | p.Cys302Trp         | 8           |
| g.11223944G>A                | c.1187–10G>A        | —                   | 4           |
| g.11223969T>A                | c.1202T>A           | p.Leu401His         | 3           |
| g.11222315G>C                | c.1186G>G(C)        | p.Gly396Arg         | 3           |
| g.11227604G>A                | c.1775G>A           | p.Gly592Glu         | 2           |
| g.11213430A>T                | c.281A>T            | p.Asp94Val          | 2           |
| g.11221364C>G                | c.977C>G            | p.Ser326Cys         | 1           |
| g.11216247G>A                | c.665G>A            | p.Cys222Tyr         | 1           |
| g.11216240_11216245delCCCGAC | c.658_663delCCCGAC  | p.Pro220_Asp221del  | 1           |
| g.11216060T>G                | c.478T>G            | p.Cys160Gly         | 1           |
| g.11216033G>C                | c.451G>C            | p.Ala151Pro         | 1           |
| g.11215978_11215979delGG     | c.396_397delGG      | p.Asp133Leufs*46    | 1           |
| g.11238761G>A                | c.2389G>A           | p.Val797Met         | 1           |
| g.11231154C>T                | c.2096C>T           | p.Pro699Leu         | 1           |
| g.11227676T>C                | c.1845+2T>G         | —                   | 1           |
| g.11224326G>A                | c.1474G>A           | p.Asp492Asn         | 1           |
| g.11230789_11230791delICA    | c.1868TCA[1]        | p.Ile624del         | 1           |
| g.11216204G>A                | c.622G>A            | p.Glu208Lys         | 1           |
| g.11231112C>T                | c.2054C>T           | p.Pro685Leu         | 1           |
| g.11215913C>T                | c.331C>T            | p.Gln111Ter         | 1           |

Примечание. HGVSc— Human Genome Variation Society coding sequence name; HGVSp (NP\_000032.1) — Human Genome Variation Society protein sequence name.

Патогенные варианты мутаций в гене *APOB* обнаружены у 10 (4,6%) из 220 детей. По половой принадлежности группа разделилась поровну — 5 мальчиков и 5 девочек, при этом 2 из них были родными братьями. Еще у 8 детей обнаружено гетерозиготное носительство доброкачественного варианта.

Наиболее распространенным патогенным вариантом мутации в гене *APOB* был g.21229160C>T (с.10580G>A, p.Arg3527Gln, rs5742904), он обнаружен у 10 детей. Второе по распространенности место занимает патогенный вариант g.21252534G>A (с.1594C>T, p.Arg532Trp), который выявлен в 5 случаях. У 8 из 26 детей, у которых обнаружили мутацию в гене *APOB*, вариант был классифицирован как имеющий неизвестное клиническое значение. Кроме того, среди обнаруженных мутаций в гене *APOB* были зарегистрированы варианты (табл. 2). Патогенные варианты в генах *PCSK9*, *LDLRAP1* в гетерозиготной форме выявлены у 2 детей с семейной гиперхолестеринемией.

Наибольшую подгруппу из общего числа обследованных составляют дети с изолированными полиморфизмами в гене *APOE* — 61 (27,7%) ребенок из целевой группы. У 6 из них зарегистрированы полиморфизмы гена *APOE* с протективным характером, а у 55 — варианты, выступающие фактором риска развития дислипидемии.

Наиболее распространенным ( $n=50$ ) вариантом в гене *APOE* у обследованных детей был с.388T>C (g.45411941T>C, p.Cys130Arg), описанный в базах данных как фактор риска развития дислипидемии. Вторым во распространенности ( $n=5$ ) был вариант, также считающийся фактором риска с.526C>T (g.45412079C>T, p.Arg176Cys) в гене *APOE*.

Носительство полиморфизма в гене *APOE* в 23 (10,5%) случаях сочеталось с наличием патогенного варианта в каком-либо из исследованных генов (рис. 2).

Аполипопротеин Е относится к плеоморфным белкам. Описано несколько изоформ, которые различаются из-за специфических изменений

в последовательности белка. Эти изменения являются полиморфизмами, и изоформы известны как  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$  (или E2, E3 и E4), причем изоформу  $\epsilon 3$  считают канонической, или изоформой дикого типа. Показано, что носители изоформы apoE4 имеют относительно более высокий уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также несколько повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, по сравнению с носителями наиболее распространенной изоформы apoE3. Некоторые исследования большой популяции показали, что носители генотипа  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (гомозиготный вариант p. Cys130Arg) имели средний уровень общего холестерина  $5,4 \pm 1,1$  ммоль/л и средний уровень липопротеидов низкой плотности  $3,4 \pm 0,9$  ммоль/л, а носители  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (гетерозиготный вариант p. Cys130Arg) — более низкие уровни липопротеидов низкой плотности. Таким образом, наличие этой  $\epsilon 4$ -вариации, по крайней мере, в одном аллеле связано с увеличением уровня холестерина в крови [8]. В нашем исследовании данный вариант с.388T>C (p.Cys130Arg) обнаружен у 10 пациентов, при этом средние уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности у них составили 9,1 и 6,64 ммоль/л соответственно.

Изоформа ApoE2 в этом гене связана с медленным распадом липопротеидов промежуточной плотности в липопротеиды низкой плотности, что может приводить к снижению уровня холестерина в плазме и повышению уровня триглицеридов. Этот эффект зависит от пенетрантности гена и является линейным; следовательно, гомозиготные индивидуумы (E2/E2) имеют более низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и немного более высокий уровень триглицеридов, чем носители E2/E3 или других генотипов. Данный вариант с.526C>T (p.Arg176Cys) найден у 3 детей, 2 из которых имели верифицированную семейную гипер-

Таблица 2. Варианты мутаций в гене *APOB*, выявленные у пациентов целевой группы

Table 2. Mutation variants in the *APOB* gene detected in patients of the target group

| Нуклеотидный код | HGVSc (NM_000041.4) | HGVSp (NP_000032.1) | Число детей |
|------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| g.21229160C>T    | c.10580G>A          | p.Arg3527Gln        | 10          |
| g.21252534G>A    | c.1594C>T           | p.Arg532Trp         | 5           |
| g.21229929C>T    | c.9811G>A           | p.Gly3271Ser        | 4           |
| g.21228647C>T    | c.11093G>A          | p.Arg3698Lys        | 1           |
| g.21241933C>T    | c.3052G>A           | p.Ala1018Thr        | 1           |
| g.21234224A>G    | c.5516T>C           | p.Ile1839Thr        | 1           |
| g.212336993T>C   | c.6047A>G           | p.Asp2016Gly        | 1           |
| g.21258576C>T    | c.698G>A            | p.Arg233His         | 1           |
| g.21231464T>C    | c.8276A>G           | p.Tyr2759Cys        | 1           |
| g.21229857A>G    | c.9883T>C           | p.Tyr3295His        | 1           |

холестеринемию. При этом уровни липидов у всех 3 пациентов были в пределах нормы: холестерин липопротеидов низкой плотности — 5,44 ммоль/л (норма до 3,0 ммоль/л), общий холестерин — 7,85 ммоль/л (при норме до 4,4 ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,73 ммоль/л (при норме до 1,7 ммоль/л).

У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, обусловленной мутацией в гене *LDLR* и носительством какого-либо гаплотипа в гене *APOE*, уровень липопротеидов низкой плотности был выше, чем у детей только с носительством гаплотипа (табл. 3). Выявлено также статистически значимое повышение уровня липопротеидов низкой плотности у пациентов с гетерозиготной мутацией в гене *LDLR* и наличием  $\epsilon 4/\epsilon 4$  в сравнении с детьми

только с  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ( $p=0,026$ ) и при сравнении гетерозигот по *LDLR* и носителей  $\epsilon 3/\epsilon 4$  в сравнении с детьми только с  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ( $p=0,034$ ).

В нашем исследовании в 34,1% случаев генетически был подтвержден диагноз «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма». Спектр мутаций в генах, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией, у пациентов аналогичен таковому в других регионах России и Европы. Наиболее распространенным вариантом мутации гена *LDLR* оказался патогенный вариант  $c.906C>G$  ( $p.Cys302Trp$ ). Вариант  $p.Cys302Trp$  расположен в функционально значимом сегменте рецептора липопротеидов низкой плотности, который участвует в связывании липопротеидов низкой плотности. Кроме того, при данном варианте происходит замена важной аминокислоты цистеин,

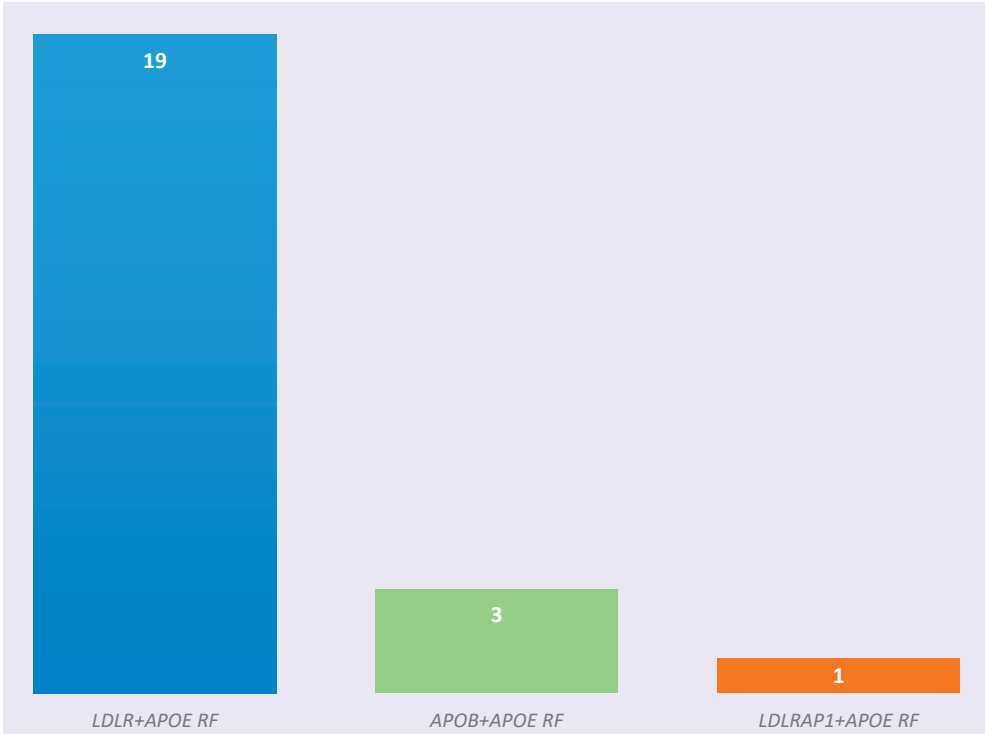


Рис. 2. Варианты сочетаний полиморфизмов в *APOE* с патогенными мутациями в других генах. RF — фактор риска.

Fig. 2. Variants of combinations of polymorphisms in *APOE* with pathogenic mutations in other genes.

Таблица 3. Уровень липопротеидов низкой плотности у детей с семейной гиперхолестеринемией и полиморфизмами гена *APOE*, ммоль/л [*Me Q<sub>1</sub>*; *Q<sub>3</sub>*])

Table 3. Low-density lipoproteins level in children with familial hypercholesterolemia and *APOE* gene polymorphisms, mmol/l [*Me Q<sub>1</sub>*; *Q<sub>3</sub>*])

| Патогенный вариант                                                      | Полиморфизм                                                             |                                                                           | p      |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                                                         | $\epsilon 4/\epsilon 4$<br>гомозиготный $c.388T>C$ ,<br>$p.Cys130Arg$ , | $\epsilon 3/\epsilon 4$<br>гетерозиготный $c.388T>C$ ,<br>$p.Cys130Arg$ , |        |
| Дети с гетерозиготной патогенной мутацией в гене <i>LDLR</i> ( $n=49$ ) | 5,39 [4,82; 5,77]                                                       | 5,06 [4,25; 5,7]                                                          | 0,044* |
| Дети без патогенной мутации в гене <i>LDLR</i> ( $n=55$ )               | 4,25 [3,18; 4,33]                                                       | 1,37 [1,195; 1,475]                                                       | 0,055  |

Примечание. \* — различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

которая необходима для формирования трехмерной структуры белка и, следовательно, для правильного функционирования рецептора. В связи с этим аминокислота Cys302 взаимодействует с цистеином, расположенным рядом: Cys284, Cys276, Cys289, Cys296 и Cys313. Мутации, приводящие к аминокислотной замене в этих точках, ассоциированы с развитием семейной гиперхолестеринемии.

У обследованных детей идентифицированы патогенные варианты в основных генах, отвечающих за развитие семейной гиперхолестеринемии по интерпретации ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Впервые выявленный в данном исследовании вариант в гене *LDLR* с.281A>T (p.Asp94Val, экзон 3) был введен нами в публичную базу данных генотипирования общей популяции ClinVar.

Аполипопротеин Е — это белок-лиганд, который опосредует метаболизм холестерина путем связывания с рецептором липопротеидов низкой плотности. Это важное взаимодействие служит механизмом, контролирующим удаление липопротеидов из крови и тем самым определяющим гомеостаз холестерина в организме. В 25% случаев у детей с клиническим

диагнозом «вероятная семейная гиперхолестеринемия» обнаруживались лишь различные гаплотипы в гене аполипопротеина Е. Однако выявлены статистически значимые различия по уровням общего холестерина и липопротеидов низкой плотности между детьми с носительством только гаплотипов гена *APOE* и детьми с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и одновременным носительством гаплотипов.

## Заключение

В настоящее время методы диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков апробированы в ходе множества исследований и включают осмотр, сбор семейного анамнеза и анамнеза жизни, а также проведение лабораторно-инструментальных исследований, включая секвенирование ДНК. Однако в случаях, когда традиционные казуативные варианты мутаций не найдены, процесс постановки и дифференцировки диагноза усложняется. В качестве дополнительного показателя для проведения дифференциального диагноза первичной дислипидемии у детей с фенотипом семейной гиперхолестеринемии, вероятно, стоит рассмотреть ген аполипопротеина Е.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dharmayat K.I., Vallejo-Vaz A.J., Stevens C.A.T., Brandts J.M., Lyons A.R.M., Groselj U. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *The Lancet* 2024; 403: 55 — 66. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01842-1
2. Ежов М.В., Бажан С.С., Еришова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз 2019; 15(1): 58–98. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz* 2019; 15(1): 58–98. (in Russ.)]
3. Simonen P., Öörni K., Sinisalo J., Strandberg T.E., Wester I., Gylling H. High cholesterol absorption: A risk factor of atherosclerotic cardiovascular diseases? *Atherosclerosis* 2023; 376: 53–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.003
4. Fiorentino R., Chiarelli F. Treatment of Dyslipidaemia in Children. *Biomedicines* 2021; 9, 1078. DOI: 10.3390/biomedicines9091078
5. Elkins C., Fruh S., Jones L., Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care* 2019; 33(4): 494–504. DOI: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009
6. Alagarsamy J., Jaeschke A., Hui D.Y. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 9892. DOI: 10.3390/ijms23179892
7. Садыкова Д.И., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Гусева Н.Э., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. и др. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан. Атеросклероз и дислипидемии 2021; 1(42): 52–58. [Sadykova D.I., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Guseva N.E., Galimova L.F., Slastnikova E.S. et al. Experience in organizing medical care for children with lipid metabolism disorders on the example of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan. *Ateroskleroz i dislipidemiya* 2021; 1(42): 52–58. (in Russ.)] DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0005
8. Grönroos P., Raitakari O.T., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Marniemi J., Viikari J. et al. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(5): 592–598. DOI: 10.1515/CCLM.2007.116

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

Исследование выполнено за счет гранта  
Российского научного фонда №23-15-00417,  
<https://rscf.ru/project/23-15-00417>

The study was supported by grant No. 23-15-00417 from  
the Russian Science Foundation.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.