

Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий

Иванова О.Н.¹, Васильев П.А.^{1,2}, Захарова Е.Ю.¹

1 — Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

2 — Институт биологии гена РАН
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

Дислипидемия – одно из наиболее распространенных метаболических нарушений, доминирующий фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Своевременная диагностика и коррективировка липидного профиля могут заметно снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Обширная гетерогенная группа заболеваний приводит к устойчивым изменениям липидного профиля. Предлагаемый обзор включает в себя описание метаболизма липидов, молекулярных основ и клинических характеристик первичных моногенных дислипидемий. Мутации двадцати пяти генов являются причиной большинства моногенных дислипидемий. На основании изменений липидного профиля выделяют пять групп фенотипов с экстремальным отклонением уровней маркеров липидного профиля: с высоким и низким уровнем липопротеинов низкой плотности, с высоким и низким уровнем липопротеинов высокой плотности, с высоким уровнем триглицеридов. Для каждого фенотипа обозначены ассоциированные гены, указан ген с чаще всего выявляемыми мутациями. Подробно описаны молекулярные основы наиболее распространенной дислипидемии, характеризующейся существенным повышением уровня липопротеинов низкой плотности – семейной гиперхолестеринемии. Генетическое тестирование пациентов с дислипидемией дает возможность постановки точного диагноза, каскадного обследования и консультирования членов семьи пациента, ранней диагностики для предотвращения или более позднего проявления осложнений.

Ключевые слова: дислипидемия первичная, дислипидемия моногенная, гиперхолестеринемия семейная, холестерин, триглицериды

Для цитирования: Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Медицинская генетика* 2020; 19(12): 4-17.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17

Автор для корреспонденции: Иванова Ольга Николаевна; e-mail: ion10@bk.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 10.10.2020.

Molecular bases of primary monogenic dyslipidemia

Ivanova O.N.¹, Vasiliev P.A.^{1,2}, Zakharova E.Yu.¹

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str. 1, Moscow, 115522, Russia

2 — Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences
Vavilova str. 34/5, Moscow, 119334 Russia

Dyslipidemia is one of the most common metabolic disorders, the dominant risk factor for diseases of the cardiovascular system. Timely diagnosis and correction of the lipid profile can significantly reduce morbidity and mortality from cardiovascular diseases. An extensive heterogeneous group of diseases leads to persistent changes in the lipid profile. This review includes a description of lipid metabolism, the molecular basis, and clinical characteristics of primary monogenic dyslipidemia. Mutations in twenty-five genes are responsible for most monogenic dyslipidemias. On the basis of changes in the lipid profile, five groups of phenotypes are distinguished with extreme deviation in the levels of lipid profile markers: with high and low levels of low density lipoproteins, with high and low levels of high density lipoproteins, with high levels of triglycerides. For each phenotype, the associated genes are indicated, the gene with the most frequently detected mutations is indicated. The molecular basis of the most common dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, is described in detail. Genetic testing of patients with dyslipidemia makes it possible to make an accurate diagnosis, the possibility of cascade examination and counseling of the patient's family members, the possibility of early diagnosis to prevent or later manifest complications.

Keywords: primary dyslipidemia, monogenic dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, cholesterol, triglycerides.

For citation: Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu. Molecular bases of primary monogenic dyslipidemia. *Medical genetics* 2020; 19(12): 4-17. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17

Corresponding author: *Ivanova Olga Nikolaevna*; e-mail: ion10@bk.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of interest. Author declare no conflicts of interest.

Accepted: 10.10.2020.

Введение

Дислипидемия — нарушение концентрации и соотношения разных маркеров липидного профиля. Это одно из наиболее распространенных метаболических нарушений.

Отклонение уровня маркеров ниже 5-го перцентиля либо выше 95-го свидетельствует о выраженной дислипидемии, являющейся чаще всего результатом нарушения функции единственного гена. На сегодня определены молекулярные основы большинства моногенных дислипидемий — это мутации около 25 генов [1].

У пациентов с концентрацией маркеров от 10-го до 90-го перцентиля дислипидемия часто является многофакторным заболеванием и подвержена влиянию гормональных и нутриентных факторов. Исследования полногеномных ассоциаций выявили более 100 локусов, ассоциированных с уровнем липидов [2]. Как моногенные, так и многофакторные заболевания регистрируются у лиц с отклонением уровня маркеров в диапазоне 5–10-го и 90–95-го перцентиля.

Предлагаемый обзор включает в себя описание метаболизма липидов, молекулярных основ первичных моногенных дислипидемий, прежде всего семейной гиперхолестеринемии (СГХ).

Маркеры липидного профиля

Общепринятыми лабораторными маркерами липидного профиля являются концентрации в плазме крови липидов (холестерина и триглицеридов) и липопротеинов (частиц, транспортирующих липиды).

Липопротеины состоят из этерифицированного и неэтерифицированного холестерина, триглицеридов, фосфолипидов и белков, называемых аполипопротеинами. Различные аполипопротеины, синтезирующиеся преимущественно в гепатоцитах и/или энтероцитах, определяют структурные свойства липопротеинов [3]. Липопротеины различаются размером, плотностью, составом и функцией. Хиломикроны (ХМ) и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) представляют собой фракции липопротеинов, обогащенные триглицеридами, а липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) — фракции, обогащенные холестерином.

Метаболизм липидов

Около 20% липидов в организме человека экзогенного происхождения, а 80% образуются в результате эндогенного синтеза в большинстве типов клеток, преимущественно в гепатоцитах. ХМ и ЛПОНП формируются в эндоплазматическом ретикулуме в результате присоединения все большего количества молекул липидов к аполипопротеину В (изоформе АРОВ-100 в гепатоцитах и изоформе АроВ-48 в энтероцитах) (рис. 1АРОВ-48 более короткий белок и содержит 48% N-концевых аминокислот АРОВ-100. Зрелые частицы секретируются в печеночную вену и в лимфатическую систему. В крови ЛПОНП и ХМ взаимодействуют с другими фракциями липопротеинов, обмениваясь аполипопротеинами, включая АРОС2 и АРОС3 (активатор и ингибитор липопротеинлипазы LPL соответственно), АРОЕ (лиганд VLDLR и LRP) и рядом других. Но АРОВ остается основным структурным аполипопротеином в составе ЛПОНП и ХМ. Именно он играет ведущую роль в формировании частиц и взаимодействии ЛПНП с клеточными рецепторами LDLR (low density lipoprotein receptor — рецептор липопротеинов низкой плотности). В результате липолиза ХМ и ЛПОНП липопротеинлипазой (LPL) высвобождаются жирные кислоты, использующиеся периферическими тканями в качестве источника энергии. Большинство формирующихся остатков ХМ (ХМ-ремнантов) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) подвергаются дальнейшему липолизу с образованием ЛПНП. Таким образом, внутрисосудистый липолиз и ремоделирование обеспечивают циркуляцию в крови гетерогенного пула остатков липопротеиновых частиц (ЛППП, ЛПНП и ХМ-ремнанты) различного размера, плотности и состава. Основной путь катаболизма этих частиц — связывание с поверхностными рецепторами клеток, в том числе эндотелия, но главным образом гепатоцитов. Связывание ЛПНП с рецептором LDLR индуцирует быструю интернализацию ЛПНП/LDLR комплекса в эндосомный компартмент клетки, где ЛПНП расщепляется до липидов и аминокислот, а рецептор либо возвращается на поверхность клетки (рециркуляция рецептора), либо расщепляется. Частицы, обогащенные АРОЕ (ЛППП и ХМ-ремнанты), подвергаются эндоцитозу, опосредованному рецепторами VLDLR (very low density lipoprotein receptor — ре-

цептор липопротеинов очень низкой плотности) и LRP (lipoprotein receptor-related protein – липопротеин связанный рецептор).

Процесс выведения избыточного холестерина из периферических тканей и транспортировки его в гепатоциты для реутилизации (сборки ЛПОНП) либо экскреции в виде свободного холестерина или желчных солей, осуществляется ЛПВП и называется обратным транспортом холестерина [4]. Транспорт холестерина из сосудистой стенки, является основным антиатерогенным механизмом и может индуцировать регрессию атеросклеротических бляшек. Установлена обратная зависимость между риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уровнем ЛПВП. Основа этого процесса ABCA1/ABCG1-опосредуемый транспорт свободного холестерина и фосфолипидов к APOA1 [5]

и их взаимодействие, приводящее к формированию ЛПВП. При созревании ЛПВП подвергаются конформационным и функциональным изменениям, позволяющим взаимодействовать с LCAT (этерифицирует холестерин), LIPG и LIPC (липаза эндотелиальная и липаза печени соответственно), SCARB1 (рецептор ЛПВП, экспрессирующийся преимущественно на гепатоцитах), CETP (обеспечивает процесс обмена липидов между липопротеинами) [6]. Из-за различий в содержании липидов и аполипопротеинов ЛПВП, как и другие классы липопротеинов, представляют собой гетерогенную группу частиц с разной структурой и биологической активностью. Зрелые ЛПВП транспортируют холестерин либо прямо в гепатоциты, взаимодействуя с поверхностным рецептором SCARB1, либо холестерин перераспределяется посредством

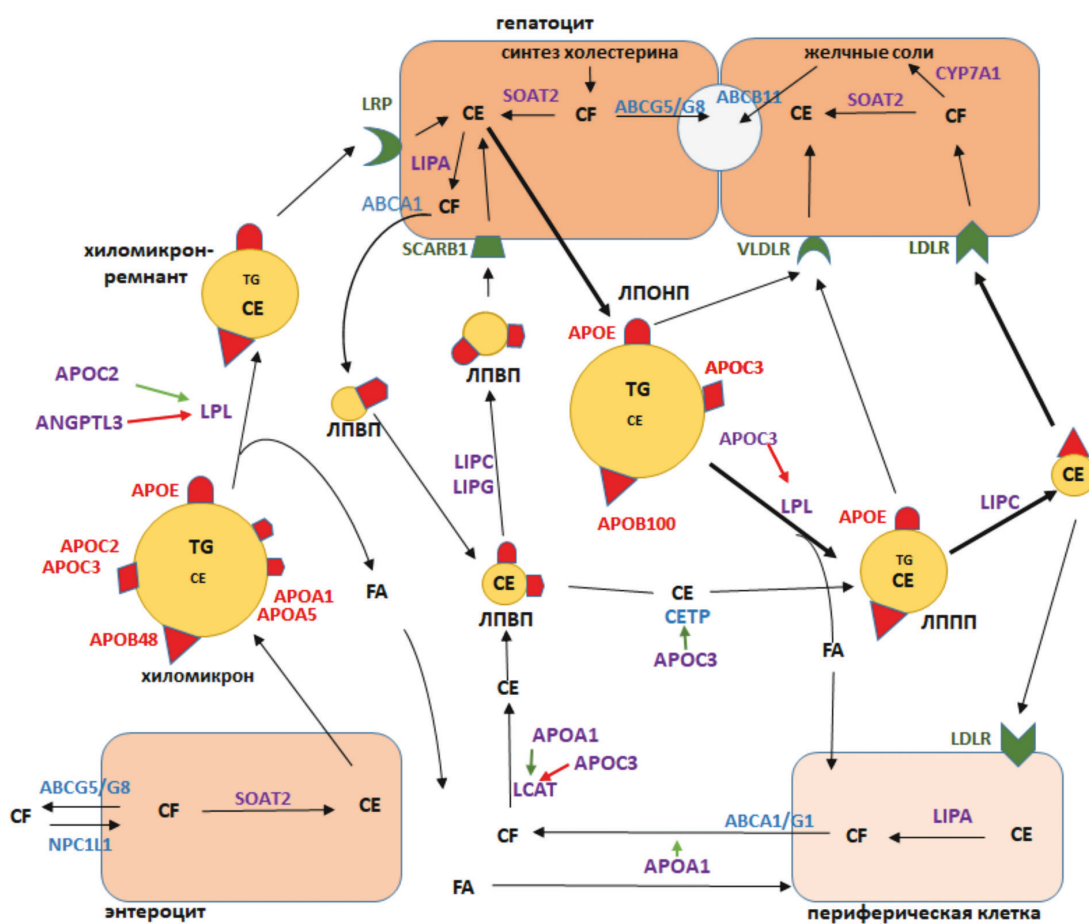


Рис. 1. Схема метаболизма липидов и липопротеинов. Зеленым обозначены рецепторы липопротеинов, красным – аполипопротеины, голубым – транспортеры, фиолетовым – белки с ферментативной или регуляторной функцией, желтым – частицы липопротеинов, красные стрелки – ингибирование, зеленые стрелки – активация. СЕ–холестерин этерифицированный, СФ–холестерин свободный, FА–жирные кислоты, ЛПОНП–липопротеины очень низкой плотности, ЛППП– липопротеины промежуточной плотности, ЛПНП– липопротеины низкой плотности, ЛПВП– липопротеины высокой плотности.

СЕТР на другие липопротеиновые частицы в том числе ЛПНП и ЛПОНП [7].

Избыточный холестерин из гепатоцитов экскретируется с помощью ABCB11 транспортера в виде желчных солей [8]. Значительная роль принадлежит напрямую выведению холестерина в просвет кишечника и желчных протоков, опосредованному ABCG5/ABCG8 транспортерами [9]. Эти транспортеры ограничивают абсорбцию стеролов в кишечнике и способствуют их экскреции с желчью.

Несмотря на существенные колебания количеств экзогенного и утилизируемого холестерина, уровень циркулирующих и внутриклеточных липидов у здорового человека остается в промежутках нормы. Чрезмерное потребление калорий и алкоголя, диабет и некоторые фармакологические средства провоцируют развитие дислипидемии, но в значительной степени уровень липидов крови определяется генетическими факторами.

Первичные дислипидемии разделяют на несколько групп на основании изменений липидного профиля (таблица).

Первичные дислипидемии с высоким уровнем ЛПНП

В составе частиц ЛПНП находится две трети холестерина крови. Длительное повышение уровня ЛПНП приводит к избыточному накоплению холестерина в тканях, образованию ксантом, раннему атеросклерозу и повышенному риску преждевременной ишемической болезни сердца (ИБС). Устойчивое повышение уровня ЛПНП может индуцировать развитие атеросклероза даже в отсутствие других факторов риска. Предполагается, что атерогенез инициируется взаимодействием АРОВ-100-содержащих липопротеинов с протеогликанами внеклеточного матрикса интимы и удержанием ЛПНП в субэндотелиальном пространстве. Избыток ЛПНП захватывается макрофагами артериальной стенки. Поглощенные макрофагами липиды окисляются с образованием промежуточных токсических веществ, которые, в свою очередь, индуцируют хемотаксис провоспалительных клеток и синтез провоспалительных цитокинов. Нагруженные липидами макрофаги артериальной стенки (пенистые клетки) становятся компонентами атерогенных бляшек. Разрыв атерогенной бляшки в сочетании с тромбозом приводит к окклюзии сосуда и ишемии тканей [10].

В ряду известных форм первичных дислипидемий СГХ является наиболее распространенной и характеризуется существенным повышением уровня ЛПНП, до 5–13 ммоль/л. Семейный анамнез у таких пациен-

тов обычноотягощен по атеросклерозу. Для них характерна ранняя манифестация кардиологических и сосудистых заболеваний.

В странах Европы распространенность СГХ оценивается от 0,46% в Дании [11] до 0,16% в Финляндии [12]. Мета-анализ [13] девятнадцати европейских когорт, включающих около 2,5 млн индивидумов, определил распространенность моногенной СГХ 0,4%.

Наиболее частой причиной повышения уровня циркулирующих ЛПНП является нарушение эффективного удаления их из кровотока. К снижению рецептор-опосредованного эндоцитоза приводят мутации генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* (рис. 2).

Мутации гена *LDLR*

Продукт гена *LDLR* (NM_000527) относится к семейству поверхностных рецепторов, связывает АРОВ и АРОЕ содержащие липопротеины с последующей интернализацией и деградацией в лизосомах [14]. Экспрессируется во всех ядерных клетках, но именно гепатоциты ответственны за клиренс ~70% ЛПНП из кровотока. Из 860 аминокислотных остатков полноразмерного *LDLR*, аминокислоты р.22-760 представляют собой внеклеточный домен. В его состав входят три типа функционально значимых модулей: а) ряд последовательно расположенных цистеин-богатых повторов, ответственных за связывание с липопротеинами; б) EGF-подобные повторы, ответственные за высвобождение липопротеинов при низких значениях pH; в) YWTD-домен, ответственный за рециркуляцию рецептора на поверхность клетки. В зависимости от вида и локализации мутации нарушается любой из процессов эндоцитоза: синтез рецептора, транспорт его на поверхность клетки, связывание с лигандом, интернализация комплекса ЛПНП/*LDLR*, рециркуляция рецептора. Описано более двух тысяч патогенных вариантов, большинство из которых замены нуклеотидов в экзонах и различные делеции [15].

Мутации в гене *LDLR*, приводящие к отсутствию синтеза активного рецептора (loss of function-LoF), являются причиной моногенной кодоминантно наследуемой СГХ у 60-80% пациентов. У членов одной семьи с разным количеством поврежденных аллелей уровень холестерина крови различается в 2–4 раза [16]. В связи с этим различают две клинические формы заболевания. У пациентов с гетерозиготными мутациями в гене *LDLR* заболевание регистрируется на четвертом или даже пятом десятке жизни и протекает в более легкой форме, тогда как у пациентов с гомозиготными мутациями заболевание проявляется обычно в первые два десятилетия жизни и протекает в более тяжелой форме.

Группы генов ассоциированных с экстремальным изменением уровней маркеров липидного профиля

Группы фенотипов	ген	клинические особенности	заболевание/признак	OMIM	тип наследования	Частота у пациентов группы (%)
ЛПНП ↑	<i>LDLR</i>	ОХС > 7,5 ммоль/л (у взрослых) и 6,5 ммоль/л (у детей до 16 лет). Уровень ЛПНП > 5 ммоль/л (у взрослых) и > 4,1 ммоль/л (у детей до 16 лет). Ранняя манифестация кардиологических и сосудистых заболеваний (у мужчин до 55, у женщин до 60) таких, как атеросклероз, ИБС, ОКС. Наличие ксантом и ЛК. Для гомозиготной формы СГХ характерна манифестация кардиологических заболеваний в возрасте до 20 лет. Для этого состояния характерно повышение уровня ЛПНП более 13 ммоль/л., быстрое мультифокальное атеросклеротическое поражение сосудистого русла.	СГХ, тип1	143890	Co-AD	80-85
	<i>APOB</i>	Клинически неотличима от LDLR-опосредованной СГХ, хотя некоторые авторы заявляют что APOB-ассоциированная СГХ имеет более мягкое течение [49].	СГХ, тип2	144010	Co-AD	<5
	<i>PCSK9</i>	Клинически неотличима от LDLR-опосредованной СГХ.	СГХ, тип3	603776	Co-AD	<1
	<i>LDLRAP1</i>	LDLRAP1 опосредованная СГХ клинически похожа на гомозиготную форму LDLR-опосредованной СГХ, однако, прогноз жизни, видимо, лучше [50].	СГХ, тип4	603813	AR	<1
	<i>ABCG5</i>	Выраженное повышение уровней ОХС и ЛПНП, как при СГХ. Ксантомы, преждевременная ИБС. Возможные симптомы — гемолитическая анемия и тромбоцитопения.	ситостеролемия, тип 2	618666	AR	<1
	<i>ABCG8</i>	Выраженное повышение уровней ОХС и ЛПНП, как при СГХ. Ксантомы, преждевременная ИБС. Возможные симптомы — гемолитическая анемия и тромбоцитопения.	ситостеролемия, тип 1	210250	AR	<<1
	<i>LIPA</i>	Выраженное повышение уровней ОХС и ЛПНП, как при СГХ. Ранняя форма — болезнь Вольмана — тяжелое быстро прогрессирующее заболевание, характеризуется стеатореей, рвотой, вздутием живота в первые дни жизни. Дебют ДЛКЛ регистрируется в возрасте 2-25 лет, чаще до 10 лет. Самое позднее начало клинической манифестации заболевания выявлено у 44-летнего мужчины и 68-летней женщины. Основным симптом — гепатомегалия, обнаруживаемая у подавляющего большинства пациентов.	болезнь Вольмана; ДЛКЛ	278000	AR	<1
	<i>APOE</i>	ОХС:6,5-13,0 ммоль/л; ТГ:2,8-5,6 ммоль/л. Ксантомы (в особенности туберозные и ладонные), желтые ладонные складки, преждевременная ИБС.	атипичная доминантная гиперхолестеринемия	107741	AD	<1
ЛПНП ↓	<i>APOB</i>	ОХС <3.1 ммоль/л, ЛПНП < 2.1 ммоль/л. У гомозиготных пациентов уровень ОХС < 2.1 ммоль/л, а уровень ЛПНП < 0.52 ммоль/л. При гетерозиготном носительстве повышен риск развития стеатоза печени, а гомозиготная форма ассоциирована с задержкой роста, диареей со стеатореей и нарушением всасывания жиров. При тяжелом течении дополнительными симптомами могут быть спастическая атаксия, цирроз печени, атипичный пигментный ретинит, акантоцитоз, низкий уровень жирорастворимых витаминов и даже психиатрические заболевания. Диагноз ставится на основании низких уровней ЛПНП и Апо В, а также ДНК-диагностики.	гипобеталипопротеинемия	615558	Co-AD	39

Продолжение таблицы на стр. 9

Группы фенотипов	ген	клинические особенности	заболевание/признак	OMIM	тип наследования	Частота у пациентов группы (%)
	<i>PCSK9</i>	LoF мутации ассоциированы со сниженными уровнями ОХС и ЛПНП.	гипохолестеринемия	-	Co-AD	2
	<i>ANGPTL3</i>	ТГ, ЛПНП, ЛПВП уровни снижены. Картина липидного профиля схожа с АРОВ-опосредованной гипобеталипипротеемией, но с более выраженным снижением концентрации ЛПВП (до 0,26 ммоль/л). В остальном, клинические проявления минимальны.	гипобеталипипротеемия семейная, 2	605019	Co-AD	5
	<i>MTTP</i>	Уровень ОХС < 1 ммоль/л, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, АРОВ — на грани выявляемости, сильное снижение всех жирорастворимых витаминов.	абеталипипротеемия	200100	AR	2
	<i>SAR1B</i>	Снижение ОХС до 2 ммоль/л и ТГ < 1 ммоль/л, ЛПОНП < 1 ммоль/л (вплоть до полного отсутствия), ЛПНП от 0,5-1,5 ммоль/л, ЛПВП < 1 ммоль/л (вплоть до полного отсутствия). Клиническая картина крайне вариабельна. Диарея, стеаторея, рвота, обесвечивание эпителия тонкой кишки. Из-за нарушения всасывания жиров — периферическая нейропатия, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, уменьшение концентрации жирорастворимых витаминов.	болезнь задержки хиломикронов	246700	AR	7
ЛПВП ↑	<i>CETP</i>	Повышение уровня ЛПВП >2,6 ммоль/л относительно нормы у гомозигот и Аро-А1 в 1,8 раз.	гиперальфалипопротеинемия	143470	Co-AD	5-7%
	<i>LIPC</i>	Повышение уровня ОХС до 9 ммоль/л, ТГ до 2,8 ммоль/л. Ксантомы, ЛК, развитие раннего атеросклероза, ИБС.	дефицит липазы печени	614025	AR	<1
	<i>LIPG</i>	Повышение уровня ОХС, ТГ.	дефицит липазы эндотелиальной	-	-	-
	<i>SCARB1</i>	ЛПВП >2 ммоль/л, в некоторых случаях Lp(a) >100 ммоль/л.	дефицит рецептора SR-B1, [ассоциация с уровнем ЛПВП]	610762	Co-AD	<<1
ЛПВП ↓	<i>APOA1</i>	ЛПВП << 1 ммоль/л (до 0,15 ммоль/л), незначительное повышение ЛПНП (>4 ммоль/л) и ТГ >2 ммоль/л. Ксантомы, ЛК, ранний атеросклероз и преждевременная ИБС (в 50-60 лет).	гипоальфалипопротеинемия первичная	618463	Co-AD	
	<i>ABCA1</i>	Ранняя ИБС и низкие уровни ЛПВП.	ЛПВП дефицит семейный, 1	604091	AD	
	<i>ABCA1</i>	Выраженный дефицит ЛПВП (< 0,125 ммоль/л), вплоть до полного отсутствия. Самым характерным симптомом являются желто-оранжевые гиперплазированные миндалины, а также отложения в слизистой оболочке прямой кишки, гепатоспленомегалия, прогрессирующая периферическая нейропатия, тромбоцитопения и атеросклеротическое поражение коронарных артерий (не ранее 40 лет).	болезнь острова Танжер	205400	Co-AD	

Продолжение таблицы на стр. 10

Группы фенотипов	ген	клинические особенности	заболевание/признак	OMIM	тип наследования	Частота у пациентов группы (%)
	<i>LCAT</i>	Уровень ЛПНП может оставаться в норме, а ЛПВП снижен до, примерно, 0,15 ммоль/л (описано около 30 пациентов). Помутнение роговицы, впервые возникающее в подростковом возрасте из-за точечных отложений холестерина в роговице. Повышение концентрации ТГ и ЛПОНП в 5 раз.	синдром рыбьих глаз	136120	Co-AD	60-95%
	<i>LCAT</i>	Крайне низкие уровни ЛПВП (до 0,15 ммоль/л), повышение уровня ОХС, ТГ. Помутнение роговицы из-за отложений липидов, может встречаться гемолитическая анемия, протеинурия и хроническая почечная недостаточность. Описано около 70 пациентов.	болезнь Норуна	245900	Co-AD	
ТГ↑	<i>LPL</i>	Повышение уровня ТГ и ОХС (>8,5 ммоль/л), снижение уровня ЛПВП, ИБС, ОКС, диабет 2 типа, жировой гепатоз, метаболический синдром.	комбинированная гиперлипидемия, семейная	144250	AD	60-95%
	<i>LPL</i>	Тяжелая гипертриглицеридемия (повышение ТГ более чем в 20 раз, >40ммоль/л), панкреатит, эзруптивные ксантомы (ксантома множественная узелковая), гепатоспленомегалия, хилез.	дефицит липопротеин-липазы	238600	AR	
	<i>APOC2</i>	Тяжелая гипертриглицеридемия (>8,5 ммоль/л и до 30 ммоль/л) и гиперхолестеринемия (более 30 ммоль/л), хилез. Эзруптивные ксантомы, гепатомегалия, спленомегалия, панкреатит (у некоторых взрослых), метаболический синдром (часто)	гиперлипопротеинемия, тип Ib	207750	AR (2%)	15
	<i>APOA5</i>	Клинические проявления очень варьируют. Тяжелая гипертриглицеридемия 15-40 ммоль/л., повышение уровня ОХС, ЛПНП. Артериальная гипертензия, ИБС, ксантомы и панкреатит	гиперхоломикронемия с поздним началом	144650	Co-AD? (0.6%)	
	<i>LMF1</i>	Очень схожая клиника. ТГ 11-22 ммоль/л. ОХС >12 ммоль/л., ЛПВП - 1-1.5 ммоль/л.	дефицит липазы комбинированный	246650	AR (0.4%)	
	<i>GPIIIBP1</i>	Низкий вес (менее 10 центиля), гепатомегалия, спленомегалия, панкреатит, отложение липидов в сетчатке, задержка роста, тяжелая гипертриглицеридемия (>30 ммоль/л), ИБС, ОКС	гиперлипопротеинемия, тип ID	615947	AR (2%)	
	<i>GPD1</i>	ОХС > 5-6 ммоль/л, ТГ>10 ммоль/л. ИБС, ОКС, низкий рост, задержка роста, гепатомегалия, спленомегалия, стеатоз, фиброз печени.	гипетриглицеридемия, транзиторная, детская	614480	AR	
	<i>APOE</i>	ОХС:6,5-13,0 ммоль/л; ТГ:2,8-5,6 ммоль/л. Ксантомы (в особенности туберозные и ладонные), желтые ладонные складки, преждевременная ИБС.	гиперлипопротеинемия, тип III	617347	Complex	<1
	<i>APOC3</i>	GoF варианты ассоциированы с высокими уровнями ТГ и ОХС.	увеличение экспрессии APOC3	-	-	<1

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ОХС — общий холестерин; типы наследования: AD — аутосомно-доминантный, AR — аутосомно-рецессивный, co-AD — кодоминантный; мутации: LoF (Loss of function) — с потерей функции, GoF (Gain of function) — с усилением функции.

В когортных исследованиях было показано, что наибольшее количество мутаций локализовано в четвертом экзоне, кодирующем лиганд-связывающий домен [17]. Выявлены популяционные особенности спектров мутаций. Например, в Греции на фоне сравнительно низкого разнообразия мутаций выявлено шесть часто встречающихся [18], а в Нидерландах и Великобритании [19, 20] регистрируется широкий ряд разнообразных мутаций и отсутствие частых. У пациентов с СГХ описаны патогенные варианты гена *LDLR*, являющиеся результатом вставки или делеции экзона/экзонов/гена (copy number variation — CNV). Установлено, что источником таких мутаций является *Alu*-опосредованная рекомбинация. Из 98 *Alu*-повторов локуса *LDLR* подавляющее большинство находится в интронных областях вне сайтов сплайсинга. Поэтому большинство CNV мутаций *LDLR* имеют точки разрыва в интронах, и рекомбинация происходит с сохранением рамки считывания и изменением копийности целого экзона(ов). Описано 56 разных делеций такого рода и 27 дупликаций [21]. Частота таких мутаций в когортных исследованиях зависит от диагностических критериев

включения, является популяционно-специфичной и достигает 10% в японской и итальянской популяциях [22, 23].

Мутации гена *APOB*

APOB (аполипопротеин В, NM_000384), большой амфипатический гликопротеин играет ведущую роль в формировании липидсодержащих частиц и взаимодействии их с клеточными рецепторами. Экспрессируется, в основном, в энтероцитах и гепатоцитах — клетках, обеспечивающих синтез эндогенного и абсорбцию экзогенного холестерина. Ген *APOB* состоит из двадцати девяти экзонов, один из которых протяженностью более 7 т.п.н. кодирует больше половины полноразмерного *APOB* и включает в себя последовательность, кодирующую сайт связывания с рецептором *LDLR* — р.3386—3396. LoF мутации гена *APOB* вызывают α(-гипо)βета-липопротеинемии, сопровождающуюся гипохолестеринемией, имеющую аутомно-рецессивный тип наследования. Миссенс-мутации в гене *APOB*, приводящие к образованию измененного *APOB*, способного в то же время инициировать сбор-

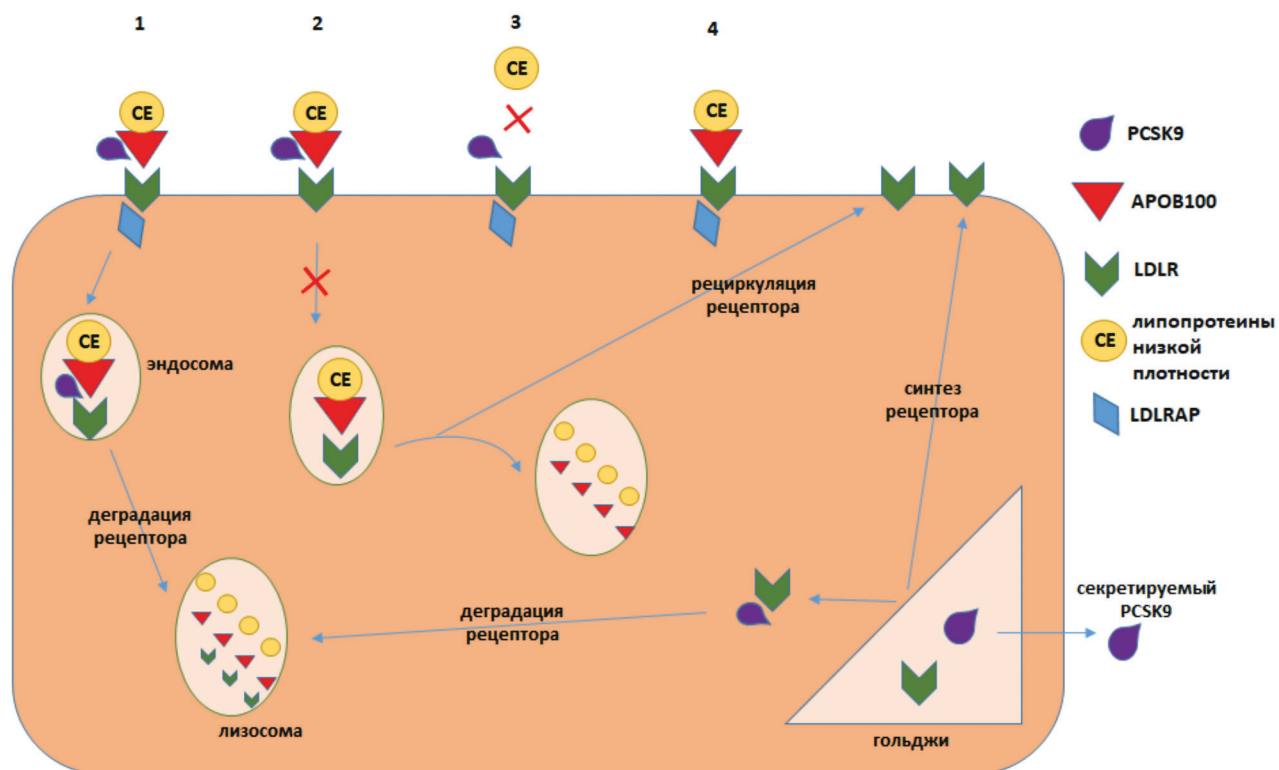


Рис. 2. Цикл LDLR.

ку ЛПОНП, в большинстве своем обуславливают кодоминантно наследуемую СГХ [24].

Для двух мутаций *APOB* — p.Arg3527Gln и p.Arg3527Trp — характерна относительно высокая частота носительства, которая в европейских и азиатских популяциях составляет 0,06% и 0,13% соответственно. Замена p.Arg3527 расположена вне сайта связывания *APOB* с *LDLR*, но приводит к конформационным изменениям, критичным для афинности *APOB*-*LDLR* взаимодействия. На сегодня CNV мутаций *APOB* у пациентов с СГХ не описано. Единжды была описана делеция экзона 21 у пациента с гипобеталипопротеинемией [25]. При СГХ мутации в гене *APOB* выявляются примерно у 2-5% пациентов.

Мутации гена *PCSK9*

PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, NM_174936) относится к семейству протеаз, синтезируется и секретируется преимущественно гепатоцитами. Регулирует катаболизм рецепторов липопротеиновых частиц (*LDLR*, *VLDLR* и *LRP*). Белок *PCSK9* связывается с внеклеточным EGF-доменом *LDLR* на поверхности клетки, затем комплекс *PCSK9*/*LDLR*/ЛПНП направляется в лизосомный компартмент, где происходит деградация всех компонентов: *PCSK9*, *LDLR* и ЛПНП (рис. 2, комплекс 1). В случае интернализации *PCSK9* негативно комплекса происходит диссоциация *LDLR*/ЛПНП в эндосомах, ЛПНП деградирует, а *LDLR* возвращается на поверхность клетки (рис. 2, комплекс 4). Таким образом, *PCSK9* предотвращает рециркуляцию рецептора и уменьшает количество молекул *LDLR*, доступных для клиренса частиц ЛПНП. На этом основано применение моноклональных антител к *PCSK9* для терапии СГХ.

Различные мутации гена *PCSK9* могут приводить к диаметрально противоположным биохимическим фенотипам, характеризующимся гипер- либо гипохолестеринемией. Мутации, усиливающие функциональную активность (gain-of-function, GoF) *PCSK9*, ассоциированы с повышением уровня ЛПНП и представляют собой третью по частоте причину кодоминантно наследуемой СГХ в большинстве когорт. Описана трансверсия в промоторной области, повышающая уровень транскрипции в 2,5 раза, в результате чего усиливается деградация рецептора и, в конечном счете, повышается уровень ЛПНП [26]. Но в основном это миссенс-замены, встречающиеся в любом из доменов и различным образом влияющие на активность *PCSK9* на пост-трансляционном уровне.

Они могут, например, повышать стабильность *PCSK9* или афинность связывания *PCSK9* с *LDLR* и, соответственно, усиливать деградацию рецептора. В 2018 г. впервые была описана дупликация всего гена у двух из 704 исследованных неродственных пациентов [27]. Такого типа мутации с изменением дозы гена *PCSK9* соответствуют GoF механизму при СГХ. Редкие GoF мутации в гене *PCSK9* выявляются у <1% пациентов с СГХ.

LoF мутации в гене *PCSK9* ассоциированы с 30–40% снижением уровня ЛПНП и с уменьшением риска ССЗ. У гетерозиготных носителей таких мутаций, в частности с.2037C>A (Cys679*), риск ССЗ снижен почти на 90%. Кроме того, описаны совместимые с жизнью гомозиготные и компаунд-гетерозиготные LoF мутации, приводящие к отсутствию детектируемого иммунологическими методами *PCSK9* и чрезвычайно низкому уровню циркулирующих ЛПНП (примерно 0,4 ммоль/л; нормальные значения 1,68–4,03 ммоль/л) [28].

Мутации гена *LDLRAP1*

LDLRAP1 (адапторный протеин 1 рецептора липопротеинов низкой плотности) цитозольный белок необходимый для эффективной клатрин-опосредованной интернализации *LDLR*. В состав *LDLRAP1* входят домены, взаимодействующие с цитоплазматической частью *LDLR* и со структурными белками везикул. После связывания ЛПНП с рецептором происходит взаимодействие *LDLRAP1* с *LDLR*. При дефектах *LDLRAP1* нарушается эндоцитоз (рис. 2, комплекс 2), и существенно увеличивается количество *LDLR* на поверхности гепатоцитов. Мутации в гене *LDLRAP1* (NM_014495) являются причиной аутосомно-рецессивно наследуемой СГХ. Предположительно из-за эффекта основателя высока распространенность рецессивно наследуемой СГХ в Сардинии — 1:40000. Там с высокой частотой обнаруживаются три мутантных аллеля *LDLRAP1* — с.[65G>A], с.[431dupA] и с.[65G>A;431dupA] [29].

В совокупности мутации генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* определяются у ~50% пациентов с СГХ с концентрацией ЛПНП >5,0 ммоль/л и у ~80% пациентов с концентрацией >8,0 ммоль/л [30]. Клинически *APOB*-, *PCSK9*- и *LDLR*-обусловленные СГХ сходны, в то время как *LDLRAP1*-опосредованная имеет более тяжелое течение, сравнимое с гомозиготной *LDLR*-опосредованной формой. При этом ДНК-анализ является единственным методом, позволяющим провести дифференциальную диагностику и, соответственно, оценить прогноз заболевания.

Мутации генов *ABCG5/G8*, *LIPA*, *APOE*

Мутации генов *ABCG5/G8*, *LIPA*, *APOE* детерминируют развитие заболеваний с СГХ-подобным фенотипом — ситостеролемии, дефицита лизосомной липазы и дисбеталипопротеинемии соответственно.

Продукты генов *ABCG5* и *ABCG8* (ATP-binding cassette sub-family G member 5/8) экспрессируются в клетках печени и тонкого кишечника, формируют облигатные гетеродимеры обеспечивающие транспорт стеролов сквозь клеточную мембрану. Все стеролы из просвета кишечника абсорбируются энтероцитами с помощью транспортера NPC1L1. Около половины абсорбированного холестерина этерифицируется (SOAT2) и в составе ХМ транспортируется в печень. Неэтерифицированный холестерин и растительные стеролы (ситостеролы) подвергаются *ABCG5/ABCG8* зависимому обратному транспорту в просвет кишечника из энтероцитов и в желчные протоки из гепатоцитов. SOAT2 обладает низкой афинностью к растительным стеролам, что приводит к преимущественному их эффлюксу из энтероцитов. Вследствие биаллельных мутаций в гене *ABCG5* или *ABCG8* [31] увеличивается абсорбция в кишечнике и уменьшается экскреция с желчью растительных стеролов. Наибольшее количество точковых мутаций выявлено в экзонах 9—13, кодирующих трансмембранные домены. Описано множество внутригенных перестроек в последовательности *ABCG8*, но в когорте 704 неродственных пациентов СГХ CNV мутаций в генах *ABCG5/8* не было выявлено [27]. У пациентов с ситостеролемией отмечается 50—200 кратное повышение уровня ситостеролов в плазме. Выраженное повышение общего холестерина и ЛПНП обнаруживается у 80% пациентов с ситостеролемией. В отличие от СГХ, при ситостеролемии нормализация биохимических показателей возможна в результате диеты, но не применения статинов [32]. Хроматографические методы определения уровня растительных стеролов крови позволяют дифференцировать ситостеролемию и СГХ. В большом популяционном исследовании, в котором приняли участие более 200000 человек, было показано что у 4% пациентов с концентрациями ЛПНП $\geq 4,9$ ммол/л регистрировалась концентрация β -ситостерола выше 99-го процентиля. У 0,3% пациентов уровни ситостерола соответствовали ситостеролемии. Авторы предположили, что распространенность ситостеролемии может достигать 1/2000 человек [33].

В лизосомах продукт гена *LIPA* (лизосомная кислая липаза, NM_000235) гидролизует поглощенные клеткой в составе липопротеинов эфиры холестерина и триглицериды до свободного холестерина и свободных жирных кислот. Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ)

приводит к накоплению холестерина и триглицеридов внутри лизосом в большинстве тканей организма. ДЛКЛ — редкое аутосомно-рецессивное заболевание с частотой $\sim 1:130000$, с гетерогенными характеристиками манифестации (возраст, тяжесть, клинические проявления). Тяжесть заболевания зависит от остаточной активности фермента. Тяжелая форма — болезнь Вольмана — манифестирует в младенчестве и без лечения почти всегда приводит к летальному исходу в возрасте до 1 года. Симптомами более легкой формы — болезни накопления эфиров холестерина — могут быть лишь гепатомегалия и гиперхолестеринемия [34].

Описано около ста патогенных мутаций. Мутации с остаточной активностью фермента $<1\%$ являются причиной болезни Вольмана, в основном это мутации сплайсинга и нонсенс-мутации. Большинство миссенс-мутаций являются причиной более легкой формы заболевания. Наиболее частая патогенная мутация в европеоидных популяциях — с.894G>A. Частота аллеля с.894A достигает 0,0013, он выявляется почти у половины пациентов с болезнью накопления эфиров холестерина. Расчетная частота распространенности заболевания составляет 1/160000 [35]. В когортах пациентов с гиперхолестеринемией гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации гена *LIPA* выявляются в 0,0003—0,6% случаев.

Необходимость дифференциальной диагностики ДЛКЛ диктуется возможностью проведения заместительной терапии рекомбинантной лизосомной кислой липазой. Дифференциальная диагностика основана на определении активности кислой липазы и мутаций гена *LIPA*.

АРОЕ (аполипопротеин Е), как и другие аполипопротеины, представляет собой амфипатическую молекулу с гидрофобными и гидрофильными доменами. Конститутивно входит в состав липопротеинов и является лигандом клеточных рецепторов включая LDLR, VLDLR и LRP. Клиренс липопротеинов, биосинтез ЛПОНП, обратный транспорт холестерина — далеко не полный перечень процессов, в которых наличие функционально активного АРОЕ является необходимым условием. Наибольшее количество синтезируется гепатоцитами. АРОЕ дефицитная доминантно-наследуемая гиперлипопротеинемия характеризуется повышенным содержанием триглицеридов и холестерина вследствие нарушенного клиренса ХМ-ремнантов, ЛППП и ЛПОНП.

Частота мутаций в гене *APOE* у СГХ-пациентов не превышает 1% [36]. Большинство мутаций выявлено в экзоне 4, кодирующем домен связывания с рецепторами. Кроме того, изоформа АРОЕ-Е2, частота которой составляет 6% в общей популяции, является фактором риска дислипидемии в модели полигенного

наследования. Эта изоформа отличается низкой афинностью связывания с LDLR и ассоциирована с дисбеталипопротеинемией. Например, в немецкой популяции частота генотипа *APOE2/APOE2* составляет 0,6%, и у 18% гомозиготных по *APOE2* индивидумов регистрируется это заболевание [37]. То есть, большинство гомозигот по варианту *APOE2* характеризуется нормолипидемией, и формирование у них дисбеталипопротеинемии провоцируется дополнительными метаболическими стрессами, включая инсулинорезистентность, диабет, ожирение, гипотиреоз.

Первичные дислипидемии с низким уровнем ЛПНП

Первичная моногенная гипобеталипопротеинемия связана с мутациями генов *APOB*, *PCSK9*, *MTTP*, *ANGPTL3*, *SAR1B* [38]. Для заболевания характерно снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и апо-липопротеина В в плазме ниже 5-го перцентиля. Роль LoF мутаций генов *APOB* и *PCSK9* в этиологии гипохолестеринемии описана выше.

Мутации гена *ANGPTL3* определяют рецессивно наследуемую комбинированную гипобеталипопротеинемию. Гликопротеин ANGPTL3 (ангиопоэтин-подобный белок, 3) синтезируется и секретируется гепатоцитами. Метаболически активной частью белка является N-концевой фрагмент, способный обратимо ингибировать липопротеиновую и эндотелиальную липазы (LPL и LIPG). Дефицит ANGPTL3 провоцирует повышение активности липаз и ускорение катаболизма липопротеиновых частиц, ассоциирован с уменьшенным риском ССЗ. Больше всего патогенных мутаций выявлено в экзоне 1, кодирующем домен с фосфолипазной активностью. В разных исследованиях пациентов с первичной гиполипидемией распространенность мутаций гена *ANGPTL3* оценивается в 5–10% [39]. Пациенты с биаллельными LoF мутациями имеют уникальный липидный профиль, характеризующийся снижением всех фракций: общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, apoB, apoA1, свободных жирных кислот.

Инактивация ANGPTL3 рассматривается в качестве стратегии снижения гиперлипидемии. Разрабатываются терапевтические подходы, основанные на введении моноклональных антител к ANGPTL3 и олигонуклеотидов, комплементарных m-РНК.

Мутации гена *MTTP* (микросомальный транспортер триглицеридов) могут быть причиной редкого рецессивного заболевания — абеталипопротеинемии. Ген *MTTP* кодирует молекулярный шаперон, необходимый для сборки ТГ-богатых липопротеинов — ЛПОНП и ХМ. При дефиците MTTP нарушаются процессинг

и секреция АРОВ. В результате отсутствуют содержащиеся АРОВ липопротеины в сыворотке крови, снижается абсорбция экзогенных жиров и жирорастворимых витаминов [40]. Первые симптомы заболевания, задержка роста и стеаторея, появляются в младенчестве. Клинически и биохимически картина гомозиготной MTTP-абеталипопротеинемии схожа с картиной гомозиготной АРОВ-гипобеталипопротеинемии. Обычно гетерозиготные родители пробанда с MTTP-опосредованным заболеванием имеют нормальный уровень липидов, а у родителей пробанда с АРОВ-опосредованным заболеванием уровень липидов снижен вдвое. Для постановки диагноза абеталипопротеинемии требуется секвенс генов *MTTP* и *APOB*. В последовательности гена *MTTP* описано больше шестидесяти разных мутаций, в том числе протяженные делеции, включающие несколько экзонов.

В результате мутаций гена *SAR1B* возникает редкая рецессивно наследуемая болезнь задержки ХМ. Продукт гена участвует в транспорте пре-ХМ внутри энтероцита и обеспечивает секрецию ХМ во внеклеточное пространство. Накопление ХМ-подобных частиц в энтероцитах приводит к селективному отсутствию АРОВ-48 содержащих частиц в плазме на фоне снижения ЛПНП. Гипохолестеринемия обычно менее выражена, чем при абеталипопротеинемии и ассоциирована с нормальными уровнями ТГ в плазме. В 2017 г. продемонстрирована причинно-следственная связь между дефектом гена *SAR1B* и отсутствием секреции ХМ энтероцитами [41]. В совокупности мутации генов *APOB*, *PCSK9*, *MTTP*, *ANGPTL3*, *SAR1B* определяются у ~50% пациентов с клиническими и биохимическими признаками гипохолестеринемии [42]. У остальных подтверждается полигенная природа гипохолестеринемии.

Первичные дислипидемии с экстремальными значениями ЛПВП

Антиатерогенное действие ЛПВП традиционно объясняется способностью этих частиц обеспечивать обратный транспорт холестерина. Уровень ЛПВП плазмы крови является предиктором риска ССЗ, однако не доказано, что повышение уровня циркулирующих ЛПВП приводит к снижению риска ССЗ. В настоящее время исследования этиологической роли ЛПВП направлены на оценку функций субпопуляций частиц и их количественное соотношение. Исследования моногенных заболеваний позволили идентифицировать ряд редких нарушений метаболизма ЛПВП. Биаллельные LoF мутации генов *APOA1*, *ABCA1* и *LCAT* являются причиной экстремально низких (ниже пятого перцентиля) концентраций ЛПВП. А причиной экстре-

мально высоких (выше девяносто пятого перцентиля) концентраций ЛПВП являются LoF варианты генов *CETP*, *LIPG*, *LIPC* и *SCARB1* [43].

АРОА1 (аполипопротеин А1), экспрессируется в гепатоцитах, является основным аполипопротеином ЛПВП и представляет собой относительно распространенный белок плазмы. Биаллельные LoF мутации гена приводят к гипоальфалипотеинемии, характеризующейся недетектируемыми уровнями АРОА1 в сыворотке и существенным снижением ЛПВП. Клинически проявляется обширным атеросклерозом, образованием ксантом и помутнением роговицы. У гетерозиготных носителей клинические проявления менее выражены. Описано больше сорока патогенных мутаций, в том числе одна комплексная перестройка. Все патогенные варианты расположены в экзонах 3 и 4 гена.

АВСА1 (АВС-транспортёр) экспрессируется во всех клетках организма, наибольшее количество определяется в макрофагах. Функционирует как насос эффлюкса холестерина, катализирует транспорт фосфолипидов во внеклеточное пространство, тем самым участвуя в образовании ЛПВП. Около шестидесяти патогенных вариантов выявлено в сорока трех из пятидесяти экзонов гена длиной почти 150 т.п.н. Описано несколько разных патогенных CNV вариантов. У пациента с гетерозиготной делецией всего гена уровень ЛПВП составлял всего 0,03 ммоль/л (диапазон нормы 0,92–1,7 ммоль/л). Болезнь острова Танжер является крайним проявлением семейного дефицита ЛПВП. Наряду со снижением уровней ЛПВП и АРОА1 в плазме крови характерными симптомами болезни острова Танжер являются желто-оранжевые гиперплазированные миндалины, гепатоспленомегалия.

LCAT (лецитин:холестерол ацилтрансфераза) — ключевой фермент внеклеточного метаболизма липопротеинов. Синтезируется в большинстве типов клеток организма, преимущественно в гепатоцитах. На поверхности ЛПВП и ЛПНП этерифицирует свободный холестерин. Описано около ста различных патогенных генетических вариантов в шести экзонах гена, CNV вариантов не выявлено. У пациентов с дефицитом LCAT риск ССЗ, снижение уровней ЛПВП и АРОА1 менее выражены, чем у пациентов с дефицитом АРОА1. В то же время помутнение роговицы, как правило, выражено ярче. Генетические детерминанты фенотипа экстремально низкого ЛПВП выявляются у ≈30% пациентов, из которых 2/3 являются носителями хотя бы одного LoF аллеля вышеперечисленных генов, а у остальных идентифицируется полигенный фактор [44].

LIPG, эндотелиальная липаза, и LIPC, печеночная триацилглицерол-липаза, катализируют гидролиз триглицеридов. Экспрессируются во многих типах кле-

ток, наибольшее количество синтезируется в гепатоцитах. В этих генах описано около 20 вариантов, которые приводят к дефициту ферментов. Дефицит ассоциирован с повышением уровня общего холестерина, ТГ-богатых фракций ЛПНП и ЛПВП. Преждевременный атеросклероз, образование ксантом описаны у пациентов с дефицитом LIPC. Результаты исследований влияния дефицита LIPG на атерогенез не однозначны, свидетельствуют о комплексной многогранной роли LIPG в метаболизме липидов.

SCARB1 (скавенджер рецептор В1). Поверхностный рецептор гепатоцитов и клеток стероидогенеза. Обеспечивает обратный транспорт холестерина. Лиганды рецептора — различные гидрофобные молекулы, в том числе ЛПВП. Описано шесть разных миссенс-вариантов у пациентов с повышенным уровнем ЛПВП. В большом популяционном исследовании было выявлено значительное повышение уровня ЛПВП и риска ССЗ у гетерозиготных носителей LoF варианта P376L, NM_005505 [45].

Транспортёр холестерина CETP (Cholesteryl ester transfer protein) — циркулирующий протеин, катализирует перенос этерифицированного холестерина от ЛПВП к АРОВ-содержащим липопротеинам и встречный эквивалентный перенос ТГ. Описано около пятидесяти LoF мутаций и мутаций, снижающих активность CETP, в том числе делеция всего гена. У носителей LoF вариантов на фоне повышения уровня ЛПВП снижены ТГ, ЛПНП и риск ССЗ.

Первичные дислипидемии с высокими значениями ТГ

Большая часть ТГ плазмы крови находится в составе ЛПОНП и ХМ, и лишь незначительное количество ТГ находится в составе ЛПНП и ЛПВП. ТГ плазмы крови являются маркером циркулирующих ТГ богатых липопротеинов. При нормолипидемии через 14 часов голодания ХМ не определяются в плазме крови, т.е. в условиях голодания основные носители ТГ это ЛПОНП и их остатки, а в постпрандиальных условиях еще и ХМ и их ремнанты. Персистенция ХМ после 14 часов голодания является признаком патологической хиломикронемии. Распространенность моногенной гипер-ТГ составляет примерно 1/1000000 [46]. У пациентов выявляются гомозиготные или компаунд-гетерозиготные LoF мутации в генах, регулирующих катаболизм ТГ-богатых липопротеинов — липопротеинлипазы и ее кофакторов: *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* [47]. GoF мутации *APOC3* ассоциированы с высоким уровнем ТГ. АРОС3 является компонентом ТГ-богатых липопротеинов, ингибирует их ги-

дроллиз липопротеинлипазой, обеспечивая таким образом их более длительную циркуляцию в крови. В то же время LoF мутации гена *APOC3* ассоциированы с низким уровнем ТГ и сниженным риском ССЗ.

Идентифицированы делеции в генах *LPL*, *APOC2*, *GPIIIBP1* у пациентов с гипер-ТГ [48]. В подавляющем большинстве случаев причиной моногенной гипер-ТГ являются мутации гена *LPL*. Анализ двадцати восьми пациентов с семейной хиломикронемией показал, что у 60% пациентов было два мутантных аллеля гена *LPL*, 15% имели два мутантных аллеля *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* или *GPIIIBP1*, 15% имели гетерозиготные мутации в ≥ 2 из перечисленных генов, и у 10% патогенных вариантов не обнаружилось [1]. Авторы предположили наличие у этих пациентов CNV мутаций или полигенную природу гипер-ТГ, сопровождающейся вторичными факторами (ожирение, метаболический синдром, диабет).

Накопление ХМ-ремнантов и ЛППП вследствие АРОЕ-дефицитной дисбеталипопротеинемии приводит к гипер-ТГ на фоне гиперхолестеринемии. Причиной является совокупность полигенной предрасположенности с гомозиготным носительством изоформы *E2* гена *APOE* или с гетерозиготным носительством редких LoF мутаций гена *APOE*.

Заключение

Диагностика первичных моногенных дислипидемий требует исключения возможных вторичных причин заболевания: гипер(гипо)тиреоза, нефротического синдрома, почечной недостаточности, гиперкортицизма, первичного билиарного цирроза, ожирение и инсулинорезистентность, диабет, хроническое заболевание печени, хронического панкреатита, кистозного фиброза, беременности, приема лекарственных препаратов, влияющих на профиль липидов крови (андрогены, антиретровирусные препараты, некоторые β -блокаторы), физической активности, особенностей диеты [51].

Проведение ДНК-диагностики обязательно при любом подозрении на семейную дислипидемию. ДНК-анализ является компонентом общепринятых алгоритмов диагностики дислипидемий. Определение профиля мутаций позволяет лучше представлять характер течения заболевания у конкретного пациента. Для некоторых состояний генетический анализ позволяет подобрать специфическую ферментную заместительную (болезнь Вольмана) или симптоматическую терапию, а также скорректировать рекомендации в каждом индивидуальном случае (ситостеролемиа, СГХ и др). Кроме того, определение прогноза для потомства позволяет провести раннюю диагностику, поставить диагноз и начать терапию еще до клинических проявлений, что зна-

чительно увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов с нарушением липидного обмена.

Первичные дислипидемии являются крайне гетерогенной группой заболеваний. Они отличаются по характеру изменений липидного профиля, клинической картине и тактике лечения. Кроме большого количества сравнительно изученных моногенных форм, все чаще встречается информация о полигенных формах нарушений липидного обмена. По меньшей мере у 20% пациентов с предполагаемой гетерозиготной СГХ выявляется полигенная природа заболевания [51]. Также обращает на себя внимание тот факт, что различные формы дислипидемий обладают высокой суммарной частотой встречаемости. Это доказывает необходимость более глубокого изучения наследственных механизмов патогенеза данной группы заболеваний.

Литература/References

1. Hegele R.A., Ban M.R., Cao H., et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(2):103–113. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000163.
2. Wiler C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat. Genet*. 2013; 45:1274–1283. DOI: 10.1038/ng.2797
3. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2016;454:143–185. DOI: 10.1016/j.cca.2015.10.033
4. Toth P.P. Reverse cholesterol transport: high-density lipoprotein's magnificent mile. *Current Atherosclerosis Reports*. 2003;5(5):386–393. DOI: 10.1007/s11883-003-0010-5
5. Oram J.F., Lawn R.M. ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res* 2001;42:1173–1179.
6. Huang R., Silva R.A., Jerome W.G., et al. Apolipoprotein A-I structural organization in high-density lipoproteins isolated from human plasma. *Nat Struct Mol Biol*. 2011;18(4):416–422. DOI: 10.1038/nsmb.2028
7. Annema W., Tietge U.J. Regulation of reverse cholesterol transport — a comprehensive appraisal of available animal studies. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:25. DOI: 10.1186/1743-7075-9-25
8. Rader D.J., Alexander E.T., Weibel G.L., et al. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009; 50:S189–94. DOI: 10.1194/jlr.R800088-JLR200
9. Jakulj L., van Dijk T.H., de Boer J.F., et al. Transintestinal cholesterol transport is active in mice and humans and controls ezetimibe-induced fecal neutral fat excretion. *Cell Metab* 2016; 24:783–794. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.001
10. Lusis A. J. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407, 233–241. DOI: 10.1038/35025203
11. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016;37:1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028
12. Lahtinen A.M., Havulinna A.S., Jula A., Salomaa V., Kontula K. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis* 2015;238:64–69 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.015
13. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461
14. Dieckmann M., Dietrich M.F., Herz J. Lipoprotein receptors: an evolutionarily ancient multifunctional receptor family. *Biol Chem* 2010; 391:1341–1363. DOI: 10.1515/BC.2010.129

15. Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., et al. HGMD® Professional 2020.1 The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*. 2017; 136:665–677.
16. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4:214–225. DOI: 10.1038/ncpcardio0836
17. Grenkowitz T., Kassner U., Wuhle Demuth M., et al. Clinical characterization and mutation spectrum of German patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;253:88–93. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.037
18. Mollaki V., Drogari E. Genetic causes of monogenic familial hypercholesterolemia in the Greek population: Lessons, mistakes, and the way forward. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):748–756. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.02.020
19. Kusters D.M., Huijgen R., Defesche J.C., et al. Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J*. 2011;19(4):175–182. DOI: 10.1007/s12471-011-0076-6
20. Futema M., Whittall R.A., Kiley A., et al. Analysis of the frequency and spectrum of mutations recognised to cause familial hypercholesterolaemia in routine clinical practice in a UK specialist hospital lipid clinic. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):161–168. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.011
21. Iacocca M.A., Hegele R.A. Role of DNA copy number variation in dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(2):125–132. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000483
22. Bertolini S., Pisciotto L., Fasano T., et al. The study of familial hypercholesterolemia in Italy: a narrative review. *Atheroscler Suppl* 2017; 29:1–10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.003
23. Miyake Y., Yamamura T., Sakai N., et al. Update of Japanese common LDLR gene mutations and their phenotypes: mild type mutation L547V might predominate in the Japanese population. *Atherosclerosis* 2009; 203: 153–160. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.005
24. Elbitar S., Susan-Resiga D., Ghaleb Y., et al. New Sequencing technologies help revealing unexpected mutations in Autosomal Dominant Hypercholesterolemia. *Sci Rep*. 2018;8(1):1943. doi: 10.1038/s41598-018-20281-9. DOI: 10.1038/s41598-018-20281-9
25. Huang L.S., Ripps M.E., Korman S.H., et al. Hypobetalipoproteinemia Due to an Apolipoprotein B Gene Exon 21 Deletion Derived by Alu-Alu Recombination. *J Biol Chem*. 1989; Jul 5;264(19):11394–11400.
26. Blesa S., Vernia S., Garcia-Garcia A.B., et al. A new PCSK9 gene promoter variant affects gene expression and causes autosomal dominant hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3577–3583. DOI: 10.1210/jc.2008-0269
27. Iacocca M.A., Wang J., Sarkar S., et al. Whole-gene duplication of PCSK9 as a novel genetic mechanism for severe familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2018; 34:1316–1324. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.479
28. Seidah N.G., Awan Z., Chrétien M., Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114(6):1022–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621
29. Arca M., Zuliani G., Wilund K., et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet*. 2002; 359: 817–841. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07955-2
30. Johansen C.T., Dube J.B., Loyzer M.N., et al. Lipidseq: A next-generation clinical resequencing panel for monogenic dyslipidemias. *J Lipid Res*. 2014;55:765–772. DOI: 10.1194/jlr.D045963
31. Buonuomo P.S., Iughetti L., Pisciotto L., et al. Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2017;262:71–77. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.002
32. Wang W., Jiang L., Chen P.P., et al. A case of sitosterolemia misdiagnosed as familial hypercholesterolemia: a 4-year follow-up. *J Clin Lipidol*. 2018;12:236–239. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.10.008
33. Brinton E.A., Hopkins P.N., Hegele R.A., et al. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred. *J Clin Lipidol*. 2017;12:152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.013>.
34. Fouchier S.W., Defesche J.C. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin. Lipidol*. 2013; 24:332–338. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328361f6c6
35. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol*. 2019;70(1):142–150. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
36. Wintjens R., Bozon D., Belabbas K., et al. Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France. *J Lipid Res*. 2016;57(3):482–91. DOI: 10.1194/jlr.P055699
37. De Beer F., Stalenhoef A.F.H., Hoogerbrugge N., et al. Expression of type 3 hyperlipoproteinemia in apolipoprotein E2 (Arg158-Cys) homozygotes is associated with hyperinsulinemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2002;22:294–299. DOI: 10.1161/hq0202.102919
38. Welty F.K. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):161–8. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000072
39. Noto D., Cefalu A.B., Valenti V., et al. Prevalence of ANGPTL3 and APOB gene mutations in subjects with combined hypolipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32:805–809. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.238766
40. Lee J., Hegele R.A. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2014 May;37(3):333–339. DOI: 10.1007/s10545-013-9665-4
41. Sané A.T., Seidman E., Peretti N., et al. Understanding Chylomicron Retention Disease Through Sar1b Gtpase Gene Disruption: Insight From Cell Culture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(12):2243–2251. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310121
42. Blanco-Vaca F., Martin-Campos J.M., Beteta-Vicente M. et al. Molecular Analysis of *APOB*, *SAR1B*, *ANGPTL3*, and *MTTP* in Patients With Primary Hypocholesterolemia in a Clinical Laboratory Setting: Evidence Supporting Polygenicity in Mutation-Negative Patients. *Atherosclerosis*. 2019;283:52–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.036
43. Vitali C., Khetarpal S.A., Rader D.J. HDL Cholesterol Metabolism and the Risk of CHD: New Insights from Human Genetics. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(12):132. DOI: 10.1007/s11886-017-0940-0
44. Dron J.S., Wang J., Low-Kam C., et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J. Lipid Res*. 2017;58: 2162–2170. DOI: 10.1194/jlr.M079822
45. Zanoni P., Khetarpal S.A., Larach D.B. et al. Rare Variant in Scavenger Receptor BI Raises HDL Cholesterol and Increases Risk of Coronary Heart Disease. *Science*. 2016;351(6278):1166–1171. DOI: 10.1126/science.aad3517
46. Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655–666. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8
47. Moulin P., Dufour R., Averna M., et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis*. 2018;275:265–272. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
48. Iacocca M.A., Dron J.S., Hegele R.A. Progress in finding pathogenic DNA copy number variations in dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(2):63–70. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000581
49. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9–17. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.452
50. Priest J.R., Knowles J.W. Standards of Evidence and Mechanistic Inference in Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(8):1465–1466. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307714
51. Hegele R.A., Borén J., Ginsberg H.N., et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):50–67. doi:10.1016/S2213-8587(19)30264-5