

Интеграция генетической диагностики в работу липидного центра: эффективная стратегия выявления семейной гиперхолестеринемии

Л.Ф. Бадамшина 1,2, В.В. Кашталап 3, А.С. Воробьев 1,2, О.В. Кудрявцева 1, И.А. Урванцева 1,2, Мамедова С.И. 1, Донников М.Ю. 2.

1 БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут;

2 БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут;

3 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово;

Введение. Несмотря на то, что семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является одним из самых распространенных наследственных заболеваний, ее диагностика остается низкой, диагноз ставится поздно, в среднем после 40 лет. При этом, распространенность СГХС в 23 раза выше среди пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена (НЛО), которые направляются в специализированные липидные центры (ЛЦ). В этих центрах генетическое тестирование играет ключевую роль в подтверждении диагноза и повышении выявляемости моногенных форм заболевания.

Цель исследования. Оценить влияние генетического тестирования на выявляемость моногенных форм СГХС среди пациентов с выраженной гиперхолестеринемией.

Материал и методы. Из регистра СГХС и тяжелых НЛО (база данных регионального липидного центра БУ «ОКД «ЛЦ и ССХ») было включено 48 пациентов, преимущественно женского пола (62%), среднего возраста 48 (± 10) лет. Диагноз устанавливался на основании диагностических критериев Голландских липидных клиник (DLCN): определенная СГХС ($n=14$), вероятная СГХС ($n=14$), возможная ($n=13$), выраженная триглицеридемия (ТГ более 10 ммоль/л, $n=7$). С помощью экзомного секвенирования проведено молекулярное исследование 48 пациентам. Исследование включало 37 генов липидов (LDLR, ABCA1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, APOE, CETP, CREB3L3, CYP27A1, CYP7A1, GPD1, GPIHBP1, LCAT, LDLRAP1, LPA, LIPA, LIPC, LIPG, LMF1, LPL, LRP6, MTP, MYLIP, PCSK9, PNPLA5, SAR1B, SCAR1B, SCARB1, SORT1, STAR1, GCK, HNF1A). Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью набора MagPure Blood DNA Kit (Magen, KHP). Библиотеки полных экзом получали с помощью набора KAPA HyperPlus Kit и зондов KAPA HyperExome (Roche, США). Библиотеки были конвертированы с помощью набора MGIEasy Universal Library Conversion Kit (MGI, KHP) и секвенированы на системе DNBSEQ-G50 (MGI, KHP).

Результаты: Патогенные и условно патогенные варианты были обнаружены только в гене LDLR. Среди выявленных вариантов: миссенс 64%, сдвиг рамки считывания 21%, по 7% – мутация в донорном сайте сплайсинга и комбинация сложной (композиционной) миссенс/области сплайсинга. Из общего числа вариантов 6 оказались редкими, а 8 – новыми. Среди 48 пациентов в 29% случаев подтвержден генетический статус. Из них у 14 обследованных пациентов с определенной СГХС в 50% случаев идентифицирована мутация, у 43% пациентов с вероятной СГХС и у 8% с возможной СГХС. Гипертриглицеридемия не ассоциирована с наличием патогенных вариантов в исследуемых генах. Среди носителей причинной мутации в 28% случаев встречались ксантомы, 21% ксантелазмы и 7% липоидную дугу, по сравнению с пациентами без верифицированной мутации 3%, 15%, 6%, соответственно. Пациенты обеих групп имеют сходные показатели липидограммы.

Вывод: Внедрение генетической диагностики в рутинную практику ЛЦ следует рассматривать как необходимый стандарт для своевременной верификации диагноза. В когорте пациентов с тяжелыми НЛО патогенные и условно патогенные варианты были обнаружены исключительно в гене LDLR, а частота генетического подтверждения диагноза достигала 29% среди всех обследованных и до 50% среди пациентов с определенной клинической вероятностью СГХС.