

Фенотипические проявления мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Карелии

В.А.Корнева^{✉1}, Т.Ю.Богословская², Т.Ю.Кузнецова¹, М.Ю.Мандельштам^{2,3}, В.Б.Васильев^{2,3}

¹ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет. 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33;

²ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12;

³ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственная дислипидемия, в основе которой лежат мутации в гене рецептора липопротеидов низкой плотности. Однако отмечается клиническая вариабельность проявлений этого заболевания, затрудняющая оценку индивидуального риска.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в течение 10 лет находились 109 пациентов с СГХС, у 17 выявлена мутация рецептора липопротеидов низкой плотности. Диагноз СГХС устанавливали по критериям британского руководства Simon Broom. Для поиска мутаций в гене рецептора липопротеидов низкой плотности проводили автоматизированный флуоресцентный SSCP-анализ экзонов гена, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и прямое секвенирование ДНК на гелевом секвенаторе ALFExpress-2 (Amersham Biosciences) с использованием программы ALFwin Sequence Analyzer.

Результаты. Нами проанализированы 5 клинических случаев у больных с генетически подтвержденным диагнозом СГХС. Показана широкая фенотипическая вариабельность СГХС: возможность раннего дебюта ишемической болезни сердца, тропность к поражению коронарного бассейна у одних пациентов и церебрального – у других, возможность длительного бессимптомного течения заболевания.

Заключение. Отсутствие клинических проявлений атеросклероза и широкая фенотипическая вариабельность при СГХС требуют проведения целевых скринингов на СГХС, по крайней мере среди больных с ишемической болезнью сердца, с целью своевременных и адекватных профилактических мероприятий, особенно в тех случаях, где установлена мутация гена рецептора липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, мутация рецептора липопротеидов низкой плотности, ишемическая болезнь сердца.

✉ vikorneva@mail.ru

Phenotype receptor gene mutations in low-density lipoprotein in patients with familial hypercholesterolemia in Karelia

V.A.Korneva^{✉1}, T.Yu.Bogoslvsokaya², T.Yu.Kuznetsova¹, M.Yu.Mandelstam^{2,3}, V.B.Vasilev^{2,3}

¹Petrozavodsk State University. 185910, Russian Federation, Republika Karelia, Petrozavodsk, pr. Lenina, d. 33;

²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg. 197376, Russian Federation, St. Peterburg, ul. akad. Pavlova, d. 12;

³Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, St. Peterburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

Familial hypercholesterolemia (FHC) – hereditary dyslipidemia, which is based on mutations in the gene for low-density lipoprotein receptor.

However, there is variability in the clinical manifestations of the disease difficult to assess individual risk.

Materials and methods. Under our supervision for 10 years were 109 patients with FHC, 17 mutation in the receptor density lipoprotein. FHC diagnosis established by the criteria of the British leadership Simon Broom. To search for mutations in low-density lipoprotein receptor was performed automated fluorescent SSCP-analysis of exons of the gene analysis of restriction fragment length polymorphism and the direct sequencing of DNA on a gel sequencer ALFExpress-2 (Amersham Biosciences) using the program ALFwin Sequence Analyzer.

The Results. We analyzed five clinical cases of patients with genetically confirmed diagnosis of FHC. Shows a wide phenotypic variability FHC: the possibility of early debut of coronary heart disease, coronary tropism for the pool some patients and cerebral – others, the possibility of a long asymptomatic disease.

Conclusion. The absence of clinical manifestations of atherosclerosis and wide phenotypic variability at FHC require targeted screening for FHC, at least among patients with coronary heart disease in order to timely and adequate preventive measures, especially in cases where the mutation is set low density lipoprotein receptor.

Key words: familial hypercholesterolemia, a mutation of low density lipoprotein receptor, ischemic heart disease.

✉ vikorneva@mail.ru

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственная дислипидемия, в основе которой лежат му-

тации в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [1–3]. Коронарная смерть у больных с гетерозиготной СГХС в возрасте 20–40 лет наблюда-

ется (при отсутствии адекватной гиполипидемической терапии) приблизительно в 100 раз чаще, чем в общей популяции [4].

В ряде работ показана большая вариабельность клинической экспрессии ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СГХС, затрудняющая определение индивидуального риска, своевременную диагностику заболевания, выбор оптимальной терапии. Различия в течении ИБС могут быть обусловлены классическими факторами риска ИБС, а также генетическими факторами, такими как тип мутации в гене рецептора ЛПНП и наличием ряда полиморфизмов в других генах, влияющих на прогрессирование атеросклероза [5–11].

Материалы и методы

На базе кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО ПетрГУ в течение 10 лет под наблюдением находились 109 пациентов с СГХС, у 17 человек выявлена мутация рецептора ЛПНП. Клиническое обследование включало: оценку показателей липидного спектра, глюкозы, гормонов щитовидной железы, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, нагрузочные тесты. Большинство обследованных были по национальности русские, проживали в Петрозаводске и Республике Карелия. Диагноз СГХС устанавливали по критериям британского руководства Simon Vroom [12]. Средний возраст обследованных $48 \pm 2,3$ года, 37% пациентов были моложе 40 лет. В группе пациентов 61 (31,3%) мужчина – средний возраст $52,7 \pm 2,8$ года, женщин – $43,1 \pm 1,7$ года. Для поиска мутаций в гене рецептора ЛПНП проводили автоматизированный флуоресцентный SSCP-анализ экзона гена, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и прямое секвенирование ДНК на гелевом секвенаторе AL-Express-2 (Amersham Biosciences) с использованием программы ALFwin Sequence Analyzer.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по медицинской этике при Минздравсоцразвития Республики Карелия и ФГБОУ ВПО ПетрГУ.

Результаты

Проведено сопоставление клинических и генетических факторов у пациентов с клинически достоверным диагнозом СГХС. Для демонстрации разнообразия фенотипических проявлений СГХС приводим 5 клинических случаев из нашей практики.

Клинический случай 1: раннее и тяжелое течение инфаркта миокарда (ИМ). Пациентка Л., 29 лет, курящая, индекс массы тела – 27 кг/м^2 . В кардиологическом отделении по поводу ИБС, острого Q циркулярно-верхушечного ИМ, желудочковой тахикардии, нарушения проведения по типу синоатриальной блокады 2-й степени, ранней постинфарктной стенокардии. По данным коронарографии: ствол левой коронарной артерии короткий, эксцентрический стеноз до 50%. Передняя нисходящая артерия: стеноз 1-го сегмента 70%, окклюзия 2-го сегмента. Огибающая артерия: рассыпной тип, бифуркационный стеноз до 50%, дистальный стеноз огибающей артерии 80%. Правая коронарная артерия (ПКА): стеноз в проксимальном сегменте (в устье до 90%, в среднем сегменте 90%), протяженный. Выполнено стентирование ПКА в среднем отделе. При обследовании исключены: антифосфолипидный синдром, тромбофилия, вторичная дислипидемия. Липидный спектр: общий холестерин

(ОХС) – 9 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,3 ммоль/л, ЛПНП – 6,37 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 0,76 ммоль/л.

Впервые диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (гликемия 6,5 ммоль/л). Показатель толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий – 0,8 мм. При осмотре: выявлена липоидная дуга роговицы. Наследственность: мать перенесла ИМ в возрасте 37 лет, умерла от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 46 лет; отца не помнит; у сестры в возрасте 26 лет при осмотре выявлена липоидная дуга роговицы, ОХС – 8,8–9,8 ммоль/л, ТГ – 1,4 ммоль/л, ЛПВП – 2,2 ммоль/л, ЛПНП – 5,95 ммоль/л, клинической картины ИБС нет; у сына 7 лет: липоидной дуги роговицы, ксантом, ксантелазм век не выявлено, ОХС – 3 ммоль/л, ТГ – 0,65 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,2 ммоль/л.

Таким образом, у пробанда установлено раннее развитие атеросклероза в виде многососудистого коронарного и развития ремоделирования сонных артерий с увеличением ТИМ до 0,8 мм на фоне выраженной дислипидемии иотягощенной наследственности. Данные генетического обследования: мутация в экзоне 9-го гена рецептора ЛПНП с.1194 C>T [«молчащая» замена р. (Pе398=), не приводящая к клиническим проявлениям] и мутация в экзоне 11, представляющая делецию 8 нуклеотидов и одновременную инсерцию одного нуклеотида T: с.1686_1693delinsT. Эта перестройка по правилам номенклатуры мутаций должна быть обозначена как р. (Trp562Cysfs*5). На основании нуклеотидной последовательности предсказано, что мутация приводит к замене триптофана в 562-м положении последовательности белка на цистеин, сдвигу рамки считывания и обрыву цепи через 5 кодонов от места аминокислотной замены. Это связано с тем, что делеция вызывает изменение кодирующей последовательности мРНК рецептора ЛПНП на число нуклеотидов, не кратное 3 и приводит таким образом к сдвигу рамки считывания. Такая же мутация выявлена и у сестры пробанда.

Клинический случай 2: отсутствие проявлений ИБС при СГХС. Пациентка М., 55 лет, жалоб не предъявляет, при обследовании в поликлинике выявлено: ОХС – 11,3–12 ммоль/л, ЛПНП – 7,8 ммоль/л, ЛПВП – 1,3 ммоль/л, ТГ – 1,97 ммоль/л. При осмотре: ксантелазмы век, липоидная дуга роговицы, ксантомы сухожилий II и III пальцев кисти. Наследственность: отец умер от ОНМК в 60 лет, сестра умерла от ОНМК в 50 лет. Не курит, артериальной гипертензии (АГ) нет. Данных о вторичной дислипидемии нет. По ХМЭКГ и стресстесту ишемических изменений нет, эхокардиоскопия без патологии. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий: слева ТИМ – 1,2 мм, диффузно утолщение, справа ТИМ – 1,3 мм, диффузно утолщена.

Наблюдалась у ревматолога по поводу тендосиновиита сухожилий сгибателей и разгибателей II и III пальцев обеих кистей. Обследованы дети: сын 30 лет, ОХС – 4,98 ммоль/л, ТГ – 1,12 ммоль/л, ЛПВП – 1,63 ммоль/л, ЛПНП – 2,84 ммоль/л, при осмотре липоидной дуги роговицы, ксантом, ксантелазм не выявлено, данные по поводу ИБС отсутствуют. Дочь 25 лет: ОХС – 10,25 ммоль/л, ТГ – 1,26 мг/дл, ЛПНП – 8,2 ммоль/л, ЛПВП – 1,97 ммоль/л, при осмотре липоидная дуга роговицы, клинической картины ИБС нет.

Таким образом, клинически (дислипидемия, липоидная дуга роговицы, ксантелазмы век и сухожильные ксантомы, данные липидного спектра дочери) была диагностирована СГХС. Генетическое обследование: однонуклеотидная делеция в 15-м экзоне гена рецептора ЛПНП, с.2191delG. Эта делеция приводит к

изменению кодирующей последовательности мРНК рецептора ЛПНП на число нуклеотидов, не кратное 3. Таким образом, происходит сдвиг рамки считывания при трансляции, что приводит к преждевременной терминации трансляции. Предсказано, что эта мутация, которую по правилам номенклатуры следует обозначить р. (Val731Serfs*6), приводит к образованию рецептора без трансмембранного и цитоплазматического доменов. Таким образом, получается белок, не способный связывать и интернализировать свои лиганды: АпоВ- и АпоЕ-содержащие липопротеиды. Такая же мутация выявлена и у дочери пробанда.

Клинический случай 3: отсутствие мутации гена ЛПНП при наличии клинических проявлений СГХС. Пациент Б., 69 лет, госпитализирован по поводу ИБС острого повторного неQ-нижнего ИМ, гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, облитерирующий атеросклероз аорты и ее ветвей, хроническая артериальная недостаточность II стадии. Липидный спектр: ОХС – 9,7 ммоль/л, ЛПНП – 6,44 ммоль/л, ТГ – 2,89 ммоль/л, ЛПВП – 1,07 ммоль/л. Данных о вторичной дислипидемии нет. Длительная АГ с максимальными подъемами артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Злостный курильщик. О повышении уровня ОХС знает в течение 2 лет. ИБС в течение 20 лет, дважды ИМ. Наследственность неизвестна. У дочери 44 лет: проявлений ИБС нет, ОХС – 7,8 ммоль/л, ЛПНП – 5,6 ммоль/л, ТГ – 0,69 ммоль/л, ЛПВП – 1,7 ммоль/л, ксантелазмы век. При осмотре: ксантелазмы век, липоидная дуга роговицы. По данным коронарографии выявлены стенозы передней нисходящей артерии до 60%, бифуркации, устья огибающей артерии – 90%, ПКА – 80%, задней межжелудочковой ветви – до 70%.

Таким образом, клинически диагностирована СГХС. Проведенный генетический тест ни у пробанда, ни у дочери мутации гена рецептора ЛПНП не выявил. Этот пример показывает, что даже при наличии выраженной клинической симптоматики СГХС не всегда удается выявить мутацию рецептора ЛПНП.

Клинический случай 4: клинические проявления атеросклероза при наличии мутации рецептора ЛПНП, которая функционально не охарактеризована и по своей биологической сути, предположительно, является «молчащей». Пациент П., 33 года, в кардиологическом отделении по поводу острого трансмурального распространенного переднего ИМ, постинфарктной стенокардии, желудочковой экстрасистолии. АГ отрицает. Курит. Толерантность к физическим нагрузкам ранее высокая. Индекс массы тела 35,5 кг/м². ОХС – 9,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 7,6 ммоль/л, ТГ – 2 ммоль/л, ХС – ЛПВП 0,6 ммоль/л. При осмотре ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Данных о вторичной дислипидемии нет. Дочь 4 лет: ОХС – 7,8 ммоль/л, ЛПНП – 5,9 ммоль/л, ТГ – 1,1 ммоль/л. Сын 11 лет: ОХС – 5,6 ммоль/л, ЛПНП – 4 ммоль/л, ТГ – 2 ммоль/л. Отец погиб в молодом возрасте, мать не обследована.

По данным генетического анализа выявлены 2 мутации рецептора ЛПНП: в 13-м экзоне – гетерозиготная трансверсия с.1936 С>А, называемая также р. (Leu646Ile), и в 9-м экзоне найдена замена с.1340 С>G, иначе р. (Ser447Cys), описываемые нами впервые. Компьютерные алгоритмы, определяющие потенциальную «вредоносность» этих мутаций, дают противоречивые предсказания. Мы предполагаем, что мутация р. (Leu646Ile) действительно не является значимой для развития заболевания, поскольку она приводит в белковой последовательности к замене аминокислотного остатка лейцина на сходный оста-

ток изолейцина. Однако мутация с.1340 С>G, иначе р. (Ser447Cys), приводит к образованию нового остатка цистеина, способного образовывать дополнительные дисульфидные связи в домене, гомологичном предшественнику эпидермального фактора роста и, возможно, влияет на функциональность белка. За неимением прямого теста для установления активности рецептора ЛПНП у пробанда, а также неполноты семейного анамнеза мы можем лишь предполагать определенное функциональное значение этих мутаций. Идентификация мутации с.1340 С>G, или р. (Ser447Cys) у дочери пробанда с выраженной ГХС согласуется с нашим предположением о вероятном «разрушительном» влиянии этой мутации на функцию рецептора. Кроме того, следует обратить внимание на другие факторы риска: низкий уровень ЛПВП, курение, ожирение.

У обоих детей пробанда выявлена мутация с.1920 С>Т, иначе, р. (Asn640=), которая является «молчащей» заменой, ранее описанной в Испании [13, 14].

Клинический случай 5: классическое течение заболевания при впервые выявленной мутации. Больная Г., 57 лет. В 52 года перенесла первый трансмуральный распространенный передний ИМ, осложненный аневризмой, через 2 года – повторный субэндокардиальный ИМ. Повышение ОХС (максимально до 11 ммоль/л) впервые было выявлено в возрасте 47 лет. Мать страдала ИБС с 50 лет, имелось указание на развитие ИБС в молодом возрасте у отца матери. При осмотре – ксантомы ахилловых сухожилий, ксантелазмы век. Липидный спектр: ОХС – 10,68 ммоль/л, ТГ – 1,19, ЛПВП – 1,5 ммоль/л, ЛПНП – 8,17 ммоль/л. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий: стеноз внутренней сонной артерии справа – 50%, слева – 60%. Клинически был установлен диагноз СГХС [2].

Сын 29 лет: ОХС – 8,04 ммоль/л, ТГ – 1,57 ммоль/л, ЛПВП – 1,65 ммоль/л, ЛПНП – 5,67 ммоль/л. Дочь 37 лет: показатели в пределах нормы, ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Клинических, инструментальных данных о наличии ИБС у детей не выявлено.

При генетическом обследовании пациентки и ее сына выявлена мутация с.192del10/ins8, иначе р. (Ser65Glyfs*64). На основании анализа ДНК предсказано возникновение стоп-кодона в 4-м экзоне гена рецептора и образование нефункционального укороченного белка. В этом белке отсутствуют большая часть лигандсвязывающего домена и последующие домены, и, очевидно, подобная мутация может быть причиной развития СГХС. Анализ ДНК показал, что сын унаследовал мутантный аллель гена, тогда как дочь здорова. Таким образом, мы можем рассматривать описанную нами новую мутацию как вероятную причину развития СГХС у пробанда-матери и ее сына.

Обсуждение

Клинические проявления при СГХС возможны в молодом возрасте – вероятность ИМ в возрасте моложе 30 лет у женщин с СГХС составляет менее 1%, у мужчин – 5% [6]. Среди наблюдаемых нами пациентов (клинический случай 1) – единственный случай дебюта ИБС с ИМ в возрасте моложе 30 лет. Следует отметить, что у пациентки присутствовали другие факторы риска атеросклероза: отягощенная наследственность, курение, избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе.

Несмотря на то что обе мутации, выявленные в 1 и 2-м клиническом случае, приводили к сдвигу рамки

считывания, проявлялись выраженной дислипидемией, клиническая картина была различной. В первом случае ИМ развился в возрасте 29 лет, что является редкой ситуацией даже для пациенток с гетерозиготной СГХС. Во втором случае – в возрасте 55 лет не было выявлено ИБС. Интересно, что у сестры первой пациентки ни в возрасте 26 лет, ни через 3 года после диагностики СГХС признаков ИБС выявлено не было. Кроме того, необходимо отметить, что у одних пациентов с СГХС имеется склонность к развитию коронарного атеросклероза (клинический случай 1, ранний ИМ), у других – церебрального атеросклероза (клинический случай 2). С чем связана такая избирательность клинических проявлений, до сих пор неизвестно. По данным многих авторов, в этом случае большую роль играет анализ наследственной предрасположенности [3, 7, 10, 11].

Следует помнить, что у части пациентов с СГХС выявить мутацию рецептора ЛПНП не удастся (клинический случай 3). Отрицательный результат генетического теста не исключает СГХС – у 20% пациентов с клинически определенной СГХС мутации не обнаруживаются, несмотря на тщательный поиск с использованием современных методов [5].

В то же время показано, что у ряда пациентов с «молчащими» мутациями, не являющимися по своей биологической сути манифестными, при наличии дополнительных факторов риска может наблюдаться ранний дебют атеросклероза (клинический случай 4). В случае классического течения СГХС (клинический случай 5), подтвержденного генетическим обследованием, обязательно обследование родственников, оно позволяет установить СГХС в молодом возрасте и проводить раннюю активную профилактику [1, 2, 5].

Отсутствие клинических проявлений атеросклероза и широкая фенотипическая вариабельность при СГХС требуют проведения целевых скринингов на СГХС, по крайней мере среди больных ИБС, с целью своевременных и адекватных профилактических мероприятий, особенно в тех случаях, где установлена мутация гена рецептора ЛПНП. В первую очередь это касается молодых родственников пробанда, у которых заболевание может быть диагностировано на ранних доклинических стадиях, когда своевременные профилактические мероприятия могут существенно замедлить его прогрессирование.

Работа выполнена в рамках реализации мероприятий Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО ПетрГУ и грантов РФФИ 10-04-00563 и 13-04-00902.

Литература/References

1. Константинов В.О. Доклинический атеросклероз (диагностика и лечение). СПб: Инкарт, 2006. / Konstantinov V.O. *Doklinicheskii ateroskleroz (diagnostika i lechenie)*. SPb: Inkart, 2006. [in Russian]
2. Кухарчук В.В., Мальшиев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009; 49 (1): 76–83. /

3. Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. *Semeinaia giperholesterinemii: sovremennye aspekty diagnostiki, profilaktiki i terapii*. *Kardiologiya*. 2009; 49 (1): 76–83. [in Russian]
4. Липовецкий В.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга. СПб: Эко-Вектор, 2012. / Lipovetskii V.M. *Dislipidemii, ateroskleroz i ikh sviaz' s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i mozga*. SPb: Eko-Vektor, 2012. [in Russian]
5. Marks D, Thorogood M, Andrew H et al. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14.
6. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM et al. Familial hypercholesterolemia: screen, diagnosis and treatment in child and adults: clinical guideline made by expert group specialized in familial hypercholesterolemia from National USA lipid association. *Atherosclerosis Dyslipidemia* 2012; 1: 4–11.
7. Мальшиев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю. и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 5: 5–13. / Malyshev PP, Rozhkova TA, Solov'eva EYu. i dr. *Razvitie ishemicheskoi bolezn'i serdtsa pri geterozigotnoi forme semeinoi giperholesterinemii*. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2006; 5: 5–13. [in Russian]
8. Мальшиев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю. и др. Фенотипические особенности гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. *Терапевт. архив*. 2007; 9: 34–8. / Malyshev PP, Rozhkova TA, Solov'eva EYu. i dr. *Fenotipicheskie osobennosti geterozigotnoi formy semeinoi giperholesterinemii*. *Terapevt. arkhiv*. 2007; 9: 34–8. [in Russian]
9. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. *Кардиология*. 2005; 9: 32–4. / Rozhkova TA, Susekov AV, Solov'eva EYu. i dr. *Effektivnost' i perenosimost' statinov u bol'nykh s pervichnymi giperlipidemiiami v ambulatornoi klinicheskoi praktike*. *Kardiologiya*. 2005; 9: 32–4. [in Russian]
10. De Sawage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ et al. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 2003; 253: 161–8.
11. Jansen ACM, van Aalst-Coben ES, Tanck MW, Trip MD et al. The Contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256: 482–90.
12. Jansen AC, van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJ. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 165–71.
13. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105–12.
14. Widbalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (2): 239–47.
15. Mozas P, Cenarro A, Civeira F et al. Mutation analysis in 36 unrelated Spanish subjects with familial hypercholesterolemia: identification of 3 novel mutations in the LDL receptor gene. *Hum. Mutat* 2000; 15 (5): 483–4.

Сведения об авторах

Корнева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: vikkorneva@mail.ru

Богословская Татьяна Юрьевна – канд. биол. наук, науч. сотр. отд. молекулярной генетики ФГБНУ ИЭМ. E-mail: ktu17@yandex.ru

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: eme@karelia.ru

Мандельштам Михаил Юрьевич – д-р биол. наук, рук. лаб. биохимической генетики, отд. молекулярной генетики ФГБНУ ИЭМ, проф. каф. биохимии биолого-почвенного фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: michail@MM13666.spb.edu

Васильев Вадим Борисович – д-р мед. наук, рук. отд. молекулярной генетики ФГБНУ ИЭМ, проф. каф. фундаментальной медицины и медицинских технологий стоматологического фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: vadim@biokemis.ru