

Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной гипертриглицеридемией и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0007

© А.Н. Мешков¹, А.В. Киселева¹, Г.А. Коновалов², В.Л. Аверкиев², С.А. Сметнев¹, Е.А. Сотникова¹, А.А. Жарикова¹, О.М. Драпкина¹

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² «КДЦ МЕДСИ на Белорусской», г. Москва

Для цитирования: Мешков Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-5989-6233, Киселева Анна Витальевна – ORCID 0000-0003-4765-8021, Коновалов Геннадий Александрович – ORCID, Аверкиев Вадим Леонидович – ORCID, Сметнев Степан Александрович – ORCID 0000-0002-8493-476, Сотникова Евгения Андреевна – ORCID 0000-0002-8395-4146, Жарикова Анастасия Александровна – ORCID 0000-0003-0723-0493, Драпкина Оксана Михайловна – ORCID 0000-0002-4453-8430. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):62–67.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0007

Абстракт

Представлен клинический случай пациентки с выраженным повышением уровня триглицеридов (в анамнезе до 26,28 ммоль/л) и ранее не описанными вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. На фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением растительных и животных жиров, приема фенофибрата 145 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут, удалось снизить уровень триглицеридов с 16,27 ммоль/л до 2,04–2,68 ммоль/л.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, LPL, фенофибрат, эзетимиб, диета.

Clinical manifestations and effectiveness of lipid-lowering therapy in a patient with severe hypertriglyceridemia and new likely pathogenic variants of the LPL:p. [(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]

A.N. Meshkov¹, A.V. Kiseleva¹, G.A. Konovalov², V.L. Averkiev², S.A. Smetnev¹, E.A. Sotnikova¹, A.A. Zharikova¹, O.M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² «CDC Medsi in Belorusskaya», Moscow, Russia

Abstract

We present a clinical case of the female patient with very high levels of triglycerides (history up to 26.28 mmol/l) and previously undescribed likely pathogenic variants of the LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. When patients were on a strict lipid-lowering diet, with restriction of vegetable and animal fats, taking fenofibrate 145 mg/day and ezetimibe 10 mg/day, the triglyceride level was reduced from 16.27 mmol/l to 2.04–2.68 mmol/l.

Keywords: hypertriglyceridemia, LPL, fenofibrate, ezetimibe, diet.

Введение

Гипертриглицеридемия (ГТГ), наряду с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) является фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [1]. Выраженная ГТГ – повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 5,6 ммоль/л, так же ассоциирована с развитием панкреатита и кожного ксантоматоза [2]. Распространенность ГТГ среди взрослого населения РФ составляет около 25%, а выраженной ГТГ около 1% [3]. Наследственность определяет около 40% вариабельности уровня ТГ, а 60% зависит от питания и наличия вторичных причин (таких заболеваний как ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз и т.п.) [1, 2, 4]. При этом, известны моногенные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, например, наследственный дефицит липопротеинлипазы или наследственный дефицит апоС-II, где вклад генетики в развитие выраженной ГТГ более значительный [1]. У таких пациентов уровень ТГ без лечения составляет как правило более 10 ммоль/л, и для его нормализации применяется не только многокомпонентная гиполипидемическая терапия, но и экстракорпоральные методы лечения [1, 5]. В данной статье мы описываем клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной ГТГ и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p. [(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)].

Клинический случай

Пациентка Х. 43 года, обратилась в «КДЦ МЕДСИ на Белорусской» с жалобами на выраженное повышение уровня ТГ. Впервые повышение уровня ТГ – до 18 ммоль/л у пациентки было выявлено в возрасте 27 лет во время беременности, тогда же отмечалось повышение уровня глюкозы крови и был выставлен диагноз гестационный сахарный

диабет. Более ранние анализы липидного спектра не известны. После родов, на фоне гипогликемической и гиполипидемической диеты уровень глюкозы нормализовался, а уровень ТГ сохранялся повышенным (в диапазоне от 6 до 20 ммоль/л), гиполипидемическую терапию пациентка не получала. С 39 лет у пациентки стали отмечаться боли в эпигастральной области, а по данным МРТ и УЗИ были выявлены признаки хронического панкреатита. В 41 год на фоне строгой диеты со сниженным содержанием углеводов у пациентки отмечалось повышение уровня ТГ до 26,28 ммоль/л, при этом пациентка похудела на 10 кг (до 43 кг). В дальнейшем при возвращении к умеренной гиполипидемической диете со сниженным содержанием жиров уровень ТГ составил 16,27 ммоль/л, а вес стабилизировался в диапазоне 51–53 кг. В возрасте 42 году пациентка прошла обследование и была консультирована липидологом. При осмотре рост 162 см, вес 51,5 кг, кожных и сухожильных ксантом, периорбитальных ксантелазм и липойдной дуги роговицы не выявлено. Данных за наличие вторичных причин ГТГ не получено, алкоголь не употребляет. Выявлены начальные проявления атеросклероза брахиоцефальных артерий (локальное утолщение комплекса интима-медиа в устье правой общей сонной артерии до 1,0 мм). Рекомендовано: строгая гиполипидемическая диета с ограничением растительных и животных жиров, прием фенофибрата 145 мг/сут, эзетрола 10 мг/сут и проведение методов терапевтического афереза, однако технически пациентка не смогла проводить процедуры афереза. На фоне терапии уровень ТГ снизился до значения 2,04 ммоль/л. В дальнейшем уровень ТГ повысился до 3,69 ммоль/л и к терапии был добавлен омакор в дозе 1000 мг/сут, однако без положительного эффекта на уровень ТГ (уровень ТГ увеличился до 5,86 ммоль/л) и через месяц омакор был отменен. В последнем анализе уровень ТГ составил 2,68 ммоль/л (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра

Исследуемый параметр	2006 г. (27 лет) Без терапии	15.09.2008 (29 лет) Диета	25.01.2013 (34 года) Диета	18.11.13 (34 года) Диета	23.11.2020 (41 год) Строгая диета со сниженным содержанием углеводов	04.04.2021 (42 года) Диета	26.06.2021 (42 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут	11.05.2022 (43 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут	06.06.2022 (43 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, омакор 1000 мг/сут	21.06.2022 (43 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут
Общий холестерин (ммоль/л)	5,4	3,47	3,91	4,7		5,88	2,3			2,3
ТГ, (ммоль/л)	18,1	20	6,0	9,97	26,28	16,27	2,04	3,69	5,86	2,68
ХС-ЛПВП, (ммоль/л)		0,4	0,5	0,2			0,66			0,61
ХС-ЛПНП, (ммоль/л)			1,75				0,7			1,2

Данные генетического обследования

Учитывая выраженное повышение уровня ТГ, пациентке проводилась генетическая диагностика в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России на наличие патогенных или вероятно-патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 и GPD1, ответственных за развитие моногенных синдромов с повышением уровня ТГ, ВНП в гене APOE, ответственных за развитие III типа гиперлипидемии. Для исключения полигенной гипертриглицеридемии (ГТГ) проводился расчет значений ШГР развития ГТГ: ШГР40 и сравнение с распределением значений ШГР40, полученными для популяционной выборки исследования ЭССЕ-ИВАНОВО (n=1883 чел) [6, 7].

Выделение ДНК было проведено с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) из образца крови. Концентрацию ДНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ проводили с помощью таргетной панели с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария) на основе метода секвенирования следующего поколения (NGS) на секвенаторе Nextseq550 (Illumina, США). Диагностическая панель включает белок кодиру-

ющие регионы 242 генов и 2064 ВНП, входящих в различные шкалы генетического риска (ШГР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). В анализ были включены 7 генов: LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, GPD1, APOE и 1 ШГР – ШГР40 [6, 7]. Биоинформатический анализ данных проводился с применением специализированных программ: FastQC, Trimmomatic, Bwa mem, GATK, ANNOVAR и VEP. При анализе результатов в качестве референсной использовалась последовательность генома человека: Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37 – hg19). ВНП описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org). Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных ВНП проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [8], а также рекомендаций ACMG2015 [9], использовались базы данных OMIM, gnomAD, ClinVar, HGMD, LOVD и литературные данные [7]. Для пациентки проводился расчет взвешенной (weighted) ШГР40, включающей 40 ВНП с использованием b-коэффициентов из оригинальной работы [6] и сравнение с распределением значения ШГР40, полученными для популяционной выборки

исследования ЭССЕ-ИВАНОВО (n=1883 чел) [7]. Для оценки семейной агрегации проводилось определение трех ВНП chr8:19811693_G/A, chr8:19811787_A/G и rs121918393 у родственников пациентки методом секвенирования по Сенгеру на секвенаторе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Все этапы секвенирования проводились согласно протоколам производителей. Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Все участники исследования дали информированное согласие.

Получены данные за наличие двух новых гетерозиготных вероятно патогенных ВНП в гене LPL: chr8:19811693_G/A (ENSP00000309757.6:p.Asp202Asn) и chr8:19811787_A/G (ENSP00000309757.6:p.Tyr233Cys). Выявлен один редкий ВНП в гене APOE: chr19:45412013_C/T (ENSP00000252486.3:p.Arg154Cys; rs121918393) и генотип (e3/e3). Данных за наличие других

патогенных или вероятно-патогенных ВНП в генах LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 и GPD1 не получено. Данных за наличие III типа гиперлипидемии не получено. Данных за наличие полигенной ГТГ (значение ШГР40 более 90 перцентиля) не получено.

Дополнительно была оценена семейная агрегация трех ВНП: chr8:19811693_G/A, chr8:19811787_A/G и rs121918393 методом секвенирования по Сенгеру и проведено сопоставление генотипов с показателями уровня ТГ. Результаты представлены в таблице 2. Таким образом, у пациентки выявлено два вероятно-патогенных ВНП, находящихся по отношению к друг другу в транс-положении, являющиеся вероятной причиной гипертриглицеридемии. Учитывая данные семейной агрегации, ВНП гена APOE rs121918393, по видимому, не имеет отношения к ГТГ.

Таблица 2. Семейная агрегация трех ВНП, выявленных у пробанда

Показатель	Пробанд	Отец пробанда	Мать пробанда	Дочь пробанда (15 лет)	Дочь пробанда (6 лет)
Число аллелей ВНП LPL p.Asp202Asn (n)	1	0	1	1	1
Число аллелей ВНП LPL p.Tyr233Cys (n)	1	1	0	0	0
Число аллелей ВНП APOE rs121918393 (n)	1	0	1	1	1
Максимальный уровень ТГ (ммоль/л)	26	1,63	1,43	0,92	1,15

Обсуждение

У пациентки с выраженной ГТГ, было выявлено два новых вероятно-патогенных ВНП в 5 экзоне гена LPL, находящихся по отношению к друг другу в транс-положении и являющихся вероятной причиной развития заболевания. Всего в мире известно более 200 ВНП в гене LPL, связанных с развитием выраженной ГТГ. Они могут располагаться в промоторном регионе, в экзонах гена, преимущественно в 5 и 6 экзоне, или в сайтах сплайсинга и нарушать синтез, секрецию или димеризацию липопротеинлипазы, что приводит к снижению ее активности [10]. Следует отметить, что нет строгой корреляции между активностью липопротеинлипазы и выраженностью ГТГ у пациентов с наличием патогенных ВНП гена LPL, в то же время от уровня остаточной активности липопротеинлипазы может зависеть эффективность гиполипидемической терапии [11–12].

Для лечения выраженной ГТГ и профилактики развития панкреатита рекомендуется применять

строгую диету с ограничением количества потребляемых калорий и жира в пище на уровне менее 20 г/сут, прекращение употребления алкоголя и терапию фибратами. В качестве дополнительной терапии рекомендуется прием омега-3 жирных кислот в дозе 2-4 г/сут. При неэффективности терапии возможно назначение антисенс ингибитора апо-СIII воланесорсена или процедур афереза [13].

В данном случае у пациентки на фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением растительных и животных жиров, приема фенофибрата 145 мг/сут и эзетрола 10 мг/сут, удалось снизить уровень ТГ с 16,27 ммоль/л до 2,04-2,68 ммоль/л. Дополнительное применение эзетимиба у пациентов с выраженной ГТГ, вызванной наследственным дефицитом липопротеинлипазы и нарушением клиренса хиломикрон, может быть оправдано тем, что, во-первых, в клинических исследованиях монотерапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут приводила к снижению уровня ТГ на 5-10%, при этом у лиц с гипертриглицеридемией снижение уровня ТГ может достигать более

20%, а во-вторых, при приеме эзетимиба происходит снижение синтеза АроВ-48 и как следствие уменьшение уровня хиломикрон [14-15]. В тоже время, хотя омега-3 жирные кислоты могут снижать выработку липопротеинов очень низкой плотности в печени, они включаются в хиломикроны и вносят вклад в повышение уровня ТГ за счет увеличения синтеза хиломикронов. Таким образом, у лиц, придерживающихся общего потребления жиров с пищей на уровне 20 г/сутки и менее, добавление 1–4 г омега-3 жирных кислот без сокращения потребления других ТГ с пищей будет означать дополнительную ежедневную жировую нагрузку на 5–20% [11]. В данном клиническом случае прием омакора в дозе 1000 мг/сут так же не имел

положительного эффекта на уровень ТГ – уровень ТГ у пациентки увеличился.

Отсутствие измерения активности липопротеинлипазы у пациентки *in vivo* и в эксперименте для каждой из двух выявленных мутаций гена LPL *in vitro* является ограничением данного исследования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Список литературы / References

1. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):537-557. doi: 10.1210/er.2018-00184.
2. Chepetova T.V., Meshkov A.N. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2006;5(5):94-100. Russian. (Ченетова Т. В., Мешков А. Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):94-100). doi: 10.26442/00403660.2021.04.200683.
3. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zbernakova Yu.V., Rotar O.P., et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):62-67. Russian. (Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И., Метельская В. А., Жернакова Ю. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А., Бойцов С. А. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования эссе-РФ за 2012-2014гг Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-67). doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
4. Ershova A.I., Al Rasbi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemia: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(5):74-81. Russian. (Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. Российский кардиологический журнал. 2019;24(5):74-81). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
5. Konovalov G.A., Kukharchuk V.V., Pokrovskiy S.N. Extracorporeal treatment of Refractory dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias.* 2010;1(1):37-48. Russian. (Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий. Атеросклероз и дислипидемии. 2010;1(1):37-48).
6. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45(11):1274-1283. doi: 10.1038/ng.2797.
7. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, Kiseleva AV, Zharikova AA, Vyatkin YV et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population From the Ivanovo Region. *Front Genet.* 12(7):709419. doi: 10.3389/fgene.2021.709419.
8. Ryzbkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics.* 2019;18(2):3-23. Russian. (Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Маслеников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Зажлязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23). doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
10. Botta M, Maurer E, Ruscica M, Romeo S, Stulnig TM, Pingitore P. Deciphering the role of V200A and N291S mutations leading to LPL deficiency. *Atherosclerosis.* 2019;282:45-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.004.
11. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1234-1243.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.013.
12. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, Wang J, Digenio A, Alexander VJ et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):920-927.e4. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.093.

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;1(41):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
14. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568-580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
15. Kikuchi K, Nezu U, Inazumi K, Miyazaki T, Ono K, Orime K, et al. Double-blind randomized clinical trial of the effects of ezetimibe on postprandial hyperlipidaemia and hyperglycaemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(12):1093-1101. doi: 10.5551/jat.124