

пе развития офтальмохирургии/Б.Э. Малюгин // Там же. - 2014;130(6):80-88.

Malyugin BE. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmic surgery/ Malyugin BE. // Ibid. - 2014;130(6):80-88.

7. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете./ Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Махотин С.С. // Там же. - 2015;4:5-11.

The new principle of morphometric research of nerve fibers based on confocal biomicroscopy in diabetes mellitus / Avetisov SE, Surnina ZV, Novikov IA, Mahotin SS. // Ibid.- 2015;4:5-11. <https://doi.org/10.17116/oftalma201513145-11>

8. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии / Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. // Там же. - 2021. - Т. 137. № 4. С. 58-64.

First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy. /Avetisov SE, Surnina ZV, Akhmedzhanova LT, Georgiev S. // Ibid.- 2021;137(4):58-64. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158>

9. Сметанкин И.Г. Сравнительная оценка некоторых морфологических изменений роговицы после факоэмульсификации катаракты методами конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии / Сметанкин И.Г., Агаркова Д.И. // Там же.- 2012;6:30-32.

Smetankin IG, Agarkova DI. Comparative evaluation of some morphological changes in the cornea after cataract phacoemulsification by confocal microscopy and optical coherence tomography. // Smetankin IG, Agarkova DI. // Ibid. - 2012;6:30-32.

10. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study/. Niederer R, Perumal D, Sherwin T. [et al.] // Br J Ophthalmol. 2007;91:1165-1169. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.112656>

11. Assessing of sub-basal nerve plexus of the living healthy human cornea by in vivo confocal microscopy. Grupcheva CN, Wong T, Riley AF. [et al.] // Clin Exp Ophthalmol. 2002;45:3030-3035. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2002.00507.x>

12. Kim H, Chung J, Kang S, [et al.] Change in corneal sensitivity and corneal nerve after cataract surgery. //Cornea. 2009;28(11):20-25. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181aea0e3>

13. Papanas N., Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. //Journal of Diabetes Investigation. 2014; 47(3): 690-698. doi:10.1007/s12020-014-0285-z

14. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. //J Diabetes Complications. 2011 Jan-Feb;25(1):44-51. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.09.006. Epub 2009 Nov 6. PMID: 19896871.

15. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. /Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, [et al.] // J.Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):137-145. doi: 10.1111/aos.13844.

16. Sitompiu R, Sancioy GS, Hutaucur JA, [et al]. Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification. //Cornea. 2008;27:13-18. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31817f29d8>

17. Structure-function relationship between corneal nerves and conventional small-fiber tests in type 1 diabetes. Sivaskandarajah GA, Halpern EM, Lovblom LE. [et al.] // Diabetes Care. 2013;36(9):2748-2755. <https://doi.org/10.2337/dc12-2075>

А.В. Павлова, А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова,
О.В. Татарина, Е.В. Шахтшнейдер

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОДТВЕРЖДЕНИЕМ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.09

УДК 616.153.922-008.61

В статье представлены первые клинические случаи с результатами молекулярно-генетического подтверждения мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов липидного кабинета ГАУ РС(Я) «РКБ №3» (г. Якутск) с диагнозом «вероятная» семейная гиперхолестеринемия.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности, липидограмма, генетическая мутация, статины, каскадный скрининг.

The article presents first clinical cases with results of the molecular genetic confirmation of low-density lipoprotein receptor gene mutation in patients of the Lipid Cabinet of SAI RS(Ya) "Republican Clinical Hospital No.3" with the diagnosis of "probable" familial hypercholesterolemia.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoproteins (LDL), lipidogram, genetic mutation, statins, cascade screening.

ПАВЛОВА Анна Владимировна – врач кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», г. Якутск, pavlovaav11@gmail.com; **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – к.м.н., зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», доцент Медицинского СВФУ им. М.К. Аммосова, aleksaykt@mail.ru; **КЫЛБАНОВА Елена Семеновна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского СВФУ им. М.К. Аммосова, kyles@list.ru; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., гл. врач ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», с.н.с. ЯНЦ КМП, tov3568@mail.ru; **ШАХТШНЕЙДЕР Елена Владимировна** – к.м.н., руковод. сектора ФГБНУ ФИЦ ИЦИГ СО РАН, зам. руковод. филиала по научной работе НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Якутск, 2117409@mail.ru.

Введение. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) характеризуется повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и является самой распространенной генетической причиной раннего развития инфаркта миокарда и стенокардии. Это заболевание обусловлено патогенными мутациями, чаще в гене рецептора ЛПНП (*LDLR*), реже белков АРОВ и PCSK9. СГХС значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, клиническая манифестация которых происходит в молодом возрасте, и приводит к 20-кратному увеличению вероятности сердечно-сосудистой смертности [1,6].

От потенциально предотвратимых сердечных приступов ежегодно в мире погибают около 200 тыс. больных [7,8], а своевременно начатая гиполипидемическая терапия значительно продлевает жизнь таких пациентов [1,8,9].

Согласно результатам последних исследований, частота встречаемости гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в европейских странах составляет в среднем 1 случай на 500 чел. [8], а по некоторым данным, может достигать 1 случая на 200-250 чел., т.е. от 14 до 34 млн случаев в мире [8,9]. Предположительно количество лиц с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в России более 1 млн, и подавляющее большинство из

них в настоящее время не выявлено [2,3]. Это связано с тем, что в России диагноз семейная гиперхолестеринемия ставится очень редко, отсутствует единая система учета этих больных, в связи с чем истинная распространенность заболевания до сих пор остается неизвестной [1,5,6]. По данным исследования ЭССЕ-РФ [4,6], которое проводилось в 13 регионах РФ, распространенность «определенной» и «вероятной» семейной гиперхолестеринемии изучена только в 3 регионах: в Кемеровской и Тюменских областях составляет 1 на 108 чел., а в Приморском крае распространенность семейной гиперхолестеринемии составила 1 на 172 чел. В остальных 10 регионах в исследование вошли 16360 чел., из них у 10% обследованных требуется дальнейшая верификация семейной гиперхолестеринемии [2]. По результатам 3-летней работы Российского регистра РЕНЕССАНС, в регистр включен 1691 пациент из 17 регионов России с диагнозами «определенная» и «вероятная» семейная гиперхолестеринемия [2,3,5].

Во всем мире вопрос ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии актуален как никогда. Национальная система здравоохранения Великобритании в своем долгосрочном плане (National Health System long-term plan) в 2019 г. заявила о том, что к 2023 г. будет начато лечение 25% от прогнозируемого числа выявленных пациентов с семейной гиперхолестеринемией [7,10]. Это будет обеспечено проведением генетического тестирования индексных пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия и каскадным скринингом родственников [7].

Каскадный скрининг имеет клиническую и экономическую ценность, так как обеспечивает выявление людей, страдающих семейной гиперхолестеринемией, в молодом возрасте - до дебюта сердечно-сосудистой катастрофы атеросклеротического генеза. Ранняя диагностика предоставляет пациенту выбор соответствующего образа жизни и возможность назначения липидснижающей терапии, что дает шанс на снижение риска преждевременной ишемической болезни сердца, инсульта и возможной инвалидизации в будущем.

Исходя из вышесказанного, выявление пациентов с СГХС в клинической практике - важная задача первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [4].

Материалы и методы. В липидном

кабинете Центра предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3» (г. Якутск) за 2021 и 2022 гг. нами обследовано 535 пациентов, из них 355 женщин и 180 мужчин. Средний возраст женщин составил 63 года, мужчин - 67 лет. У 42 пациентов из 535 обследованных лиц был диагностирован ранний инфаркт миокарда (до 50 лет мужчины и до 55 лет женщины). Клиническое обследование включало: оценку показателей липидограммы, глюкозы крови, гормонов щитовидной железы, ЭКГ; при наличии: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, коронарографию. Большинство обследованных были якутской национальности и относились к поликлиническому отделению ГАУ РС(Я) «РКБ№3». Было отобрано 9 пациентов, согласно Голландским диагностическим критериям, с диагнозом «вероятная» и «определенная» наследственная семейная гиперхолестеринемия, которым было проведено прямое автоматическое секвенирование промотора и экзона гена *LDLR* на методико-приборной базе сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). По результатам молекулярно-генетического исследования у 2 пациентов выявлены патогенные мутации в гене *LDLR* в гетерозиготной форме.

Результаты. Представлены два случая семейной гиперхолестеринемии.

Пациент 1. Женщина С., 68 лет, обратилась в июле 2021 г. на прием в липидный кабинет по поводу высокого холестерина крови. Из анамнеза известно, что страдает ИБС в течение длительного времени. Перенесла инфаркт миокарда в 2002 г. В 2003 г. была проведена реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфieri, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии, в 2011 г. - стентирование проксимального сегмента огибающей артерии. Последняя коронарная ангиография была проведена в 2017 г., заключение: Коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25%. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30%, стеноз устья ветви тупого края до 40%. Лего-

венечный тип. Шунты функционируют.

В 2018 г. диагностированы жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, в связи с чем пациентке имплантировали бивентрикулярный ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CPT-D PSF 625220S в режиме DDD. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г. В 2020 г. диагностировано смещение электрода и была проведена его замена. Первый контроль после коррекции левожелудочкового электрода для ресинхронизирующей стимуляции сердца проведен в 2021 г.

Повышение общего холестерина сыворотки крови до 14 ммоль/л в течение длительного времени. Ранее семейную гиперхолестеринемию не диагностировали. По Голландским критериям получено 8 баллов - «определенная» СГХС.

Семейный анамнез: у матери был инфаркт миокарда в 62 года, умерла в 64 года, вероятно, от инфаркта миокарда. Отец умер от острого инфаркта в 60 лет. Бабушка пробанда умерла в 84 года, информация о дедушке отсутствует. Сестра пациентки умерла в 50 лет, возможно, от сосудистой катастрофы. У племянницы пациентки повышенный холестерин крови до 10 ммоль/л. У пациентки (со слов) 3 детей: у дочери (39 лет) умеренное повышение холестерина до 5 ммоль/л, у сыновей 5,3 (44 года) и 4,8 ммоль/л (30 лет) - все соматически здоровы.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и некодирующих районов генов *LDLR* по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs773328511 (NM_000527.5 *LDLR* c.810C>A p.Cys270Ter) в гетерозиготной форме в гене *LDLR*.

Текущий статус пациентки: рост 170 см, вес 62 кг, ИМТ 21,5 кг/м². На данный момент пациентка принимает лечение по ИБС согласно клиническим рекомендациям, в том числе валсартан+сакубитрил 50 мг, на фоне которого отмечается стабильная гемодинамика. По плановому ХМ-ЭКГ в мае 2022 г. короткие пробежки желудочковой тахикардии из 3 комплексов. Мозговой натрийуретический пептид 258 пг/мл. Толерантность к физической нагрузке умеренно снижена, дальнейшего прогрессивного снижения в течение последних 2 лет не отмечено. Уровень общего холестерина 10,3 ммоль/л, ЛПНП 7,69 ммоль/л на фоне приема розувастатина 20 мг, дозу увеличить не удалось из-за признаков миопатии.

При проведении фармакогенетического исследования гена *SLCO1B1*5* у пациентки была обнаружена комбинация аллелей с.521CC, что говорит об очень высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Около 5 лет назад в комбинации с розувастатином 20 мг был назначен эзетимиб в дозе 10 мг, эффективность приема которого ретроспективно установить не удалось. Пациентка не смогла постоянно принимать данный препарат в связи с высокой стоимостью. Пациентке инициирована комбинированная терапия розувастатином 20 мг в сут и эволокумаб 140 мг 1 раз в 2 недели. После первой инъекции эволокумаба у пациентки появились жалобы на миалгию, артралгию, которые ограничивают повседневную активность. При обследовании креатинин, фосфокиназа, АЛТ, АСТ, креатинин и другие биохимические показатели были в пределах нормальных значений. Показатели липидограммы: ОХС 8,33 ммоль/л, ЛПНП 6,22 ммоль/л, ТГ 1,47 ммоль/л, ЛПВП 1,53 ммоль/л. Пациентке возобновлен прием эволокумаба в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели, доза розувастатина снижена до 10 мг. Планово очно консультирована НИИ ПК им. акад. Е.Н. Мешалкина, рекомендовано дальнейшее консервативное ведение.

Клинический диагноз: Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (по Голландским критериям 16 баллов, по S.Broome – определенный диагноз геСГХС). ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. ПИКС 2002 г. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Частая желудочковая экстрасистолия с неустойчивым коротким пароксизмом желудочковой тахикардии. Транзиторный синдром WPW.

Операции:

1. Реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфиери, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии 2003г.

2. КАГ от 2017 г: Коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25%. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30%, стеноз устья ветви тупого края до 40%. Левовенечный тип. Шунты функционируют.

3. Имплантация ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CPT-D PSF 625220S в режиме DDD в 2018 г. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г.

Фон: Гипертоническая болезнь III степени. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск ССО 4.

Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной ФВ 42% (S), стадия IIa. ФК II (NYHA). Вторичная дилатация полостей сердца.

Сопутствующие заболевания: Дисциркуляторная энцефалопатия II степени на фоне атеросклероза и ГБ. Генетически обусловленный высокий риск статининдуцированной миопатии.

Пациентка взята на диспансерный учет, включена в Республиканский регистр СГХС. В плане проведение каскадного скрининга (при согласии пациентки), оценка эффективности и безопасности комбинированной холестеринснижающей терапии.

Пациент 2. Мужчина Ф., 29 лет. Женат, детей нет. Обратился в декабре 2021 г. в липидный кабинет по поводу высокого уровня общего холестерина до 11 ммоль/л. Страдает ожирением II степени. При физикальном обследовании липидной дуги рогаговицы сухожильных кантов не обнаружено. По результатам биохимического анализа крови у пациента были получены высокие показатели липидограммы, ммоль/л: общий холестерин 9,72; ТГ 1,83; ЛПНП 7,31. При сборе наследственного анамнеза установлено, что у отца был нефатальный ранний инфаркт миокарда в 42 года, но дальнейшая судьба неизвестна. По материнской линии случаев ранних сосудистых катастроф не было. Родных братьев и сестер нет. Согласно Голландским критериям у пациента 6 баллов - «вероятная» СГХС. При дальнейшем обследовании УЗИ сердца, УЗИ брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ без особенностей. Патология щитовидной железы и сахарный диабет исключены.

Текущий статус пациента: рост 185 см, вес 123 кг, ИМТ 36 кг/м². На данный момент принимает лечение: аторвастатин 60 мг, приверженность к терапии низкая, диету не соблюдает, уровень физической активности низкий. По последним результатам анализов на фоне нерегулярного приема аторвастатина 60 мг: ОХС 9,28 ммоль/л, ЛПНП 6,76 ммоль/л, ЛПВП 1,5 ммоль/л, ТГ 2,92 ммоль/л, показатели АЛТ и АСТ в норме. При проведении фармакогенетического исследования гена *SLCO1B1*5* у пациента получена комбинация аллелей с.521CC, что говорит об очень высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Доза аторвастатина была

снижена до 40 мг и настоятельно рекомендован регулярный прием. После оценки эффективности и безопасности статинотерапии будет определена тактика дальнейшего медикаментозного лечения.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и некодирующих районов генов *LDLR* по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs121908038 (NM_000527.5 *LDLR* с.1202 T>A p.Leu401His) в гетерозиготной форме в гене *LDLR*.

Клинический диагноз: Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (по Голландским критериям 14 баллов, по S.Broome определенный диагноз геСГХС). Ожирение II степени (ИМТ 36 кг/м²).

Пациент взят на диспансерный учет, включен в Республиканский регистр СГХС. Цель лечения – первичная профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений. Проведение каскадного скрининга не представляется возможным. В плане генетическое консультирование по планированию семьи, подбор эффективной липидснижающей терапии.

Заключение. Несмотря на безусловную необходимость раннего выявления семейной гиперхолестеринемии для первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хочется отметить, что в нашей практике мы столкнулись с той же проблемой, которая была обозначена в исследовании РЕНЕССАНС: несмотря на наличие СГХС и выраженной гиперхолестеринемии, пациенты не желают принимать липидснижающую терапию, а также имеет место быть низкая заинтересованность индексного пациента в проведении каскадного скрининга [5]. Данная проблема решается, но требует индивидуального подхода и длительного доверительного контакта с пациентом.

Ранее в Республике Саха (Якутия) целенаправленного выявления пациентов с СГХС не проводилось, остаются неисследованными этнические особенности данного заболевания, что требует дальнейшего исследования.

Литература

1. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. 2015;2(19):5-16.

Consensus statement of the Russian national atherosclerosis society (rnas) familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management / Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. [et al.] // *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;2(19):5-16.

2. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников / А.Н. Мешков, А.И. Ершова, С.А. Шальнова [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020.16(1):24-32.

Cross-sectional study to estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: relevance, design of the study and initial characteristics of the participants / Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A. [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020.16(1):24-32. DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-17.

3. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиплипидемической терапии (РЕНЕССАНС) / М.В. Ежов, С.А. Близняк, Н.А. Тмоян [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):7-13.

Register Of Patients With Familial Hypercholesterolemia And Patients Of Very High Cardiovascular Risk With Lipid-Lowering Therapy

Underperformance (Renessans) / Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7-13. DOI 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13

4. Рожкова Т.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в амбулаторной практике / Т.А. Рожкова, М.Ю. Зубарева // *Евразийский кардиологический журнал*. 2016, №3:74-75.

Rozhkova T. A. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in outpatient practice / T. A. Rozhkova, M. Yu. Zubareva // *Eurasian Journal of Cardiology*. 2016, No.3:74-75.

5. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиплипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС / У.В. Чубыкина, М.В. Ежов, Д.В. Дупляков [и др.] // *Кардиологический вестник*. 2020.3(15): 27-36.

Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the renaissance registry / Chubykina U.V., Ezhov M.V., Duplyakov D.V. [et al.] // *Russian Cardiology Bulletin*. 2020,3(15): 27-36. DOI 10.36396/MS.2020.16.3.004.

6. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в российской популяции / А.А. Хрипунова, О.И. Боева, А.Р. Джанибекова [и др.] // *Тера-*

пия. 2020. 5(39):147-156. *Epidemiology And Diagnostics Of Familial Hypercholesterolemia In The Russian Population* / Khripunova A.A., Boeva O.I., Dzhanibekova A.R. [et al.] // *Therapy*. 2020. 5(39):147-156. DOI 10.18565/therapy.2020.5.147-156.

7. Marta Futema. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present and future / Marta Futema, Alison Taylor-Beadling, Maggie Williams, Steve E. Humphries, *Journal of lipid research*. 2021; 62:100139: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(21\)00121-8/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(21)00121-8/fulltext)

8. Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. [et al.] // *Eur Heart J*. 2017; 34(45): 3478-90a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273

9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / Mach F, Baigent C, Catapano AL [et al.] // *ESC Scientific Document Group*. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31459-5/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31459-5/fulltext)

10. О долгосрочном плане NHS URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> On the long-term plan NHS URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> (reference date: 30.07.2022).

Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова, Г.П. Романов, А.В. Соловьев, Л.А. Кларов, Н.А. Лебедева, Н.А. Барашков АНАЛИЗ ПОРОГОВ СЛУХА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА, СВЯЗАННЫМИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА *GJB2* (Cx26) В БУРЯТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.10

УДК 575.224.29; 616.28-008

Нами в Республике Бурятия проведен анализ состояния слуха у 26 пациентов с нарушением слуха, у которых были выявлены бинальные мутации гена *GJB2* (Cx26). Генотип-фенотипические сопоставления показали, что при всех 7 *GJB2*-генотипах: с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; с.[-23+1G>A];[516G>C]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] выявляются врожденная (выявленная до 1 года), симметричная, сенсоневральная формы потери слуха, переменные по тяжести как между различными *GJB2*-генотипами, так и внутри одного *GJB2*-генотипа. На основе медианных порогов слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0кГц} были выделены три фенотипа - «мягкий», «средний» и «тяжелый». В результате генотип-фенотипического сопоставления *GJB2*-генотипы с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; с.[-23+1G>A];[516G>C] были отнесены к генотипам со «средней» (медиана 66.875 дБ и 64.375 дБ соответственно), а остальные - с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] - к генотипам с «тяжелой» формой фенотипического эффекта. Генотипов с «мягким» фенотипическим эффектом не выявлено. При этом пороги слышимости у *GJB2*-генотипов со «средней» формой фенотипического эффекта были достоверно лучше, чем в референсной группе с *GJB2*-генотипом с.[35delG];[35delG].

Ключевые слова: глухота, ген *GJB2*, генотип-фенотипический анализ, степень потери слуха, Республика Бурятия

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., лаб., **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с., **КЛАРОВ Леонид Александрович** – м.н.с., **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна** – к.м.н., доцент ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова».

In this work, the hearing analysis of 26 patients with hearing impairment, who had biallelic mutations of the *GJB2* gene (Sh26) was carried out in the Republic of Buryatia. Genotype-phenotypic comparisons showed that for all 7 *GJB2* genotypes: с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; с.[-23+1G>A];[516G>C]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] congenital (detected before one year – 76.0%), symmetrical (84.6%), sensorineural (100.0%) form of hearing loss are detected, variable in severity both between different *GJB2* genotypes and within the same *GJB2* genotype (grade III in 9.6%, grade IV in 17.3%, deafness in 73.1%). Based on the median hearing thresholds PTA_{0,5,1,0,2,0,4,0 kHz}, three phenotypes were identified - "mild phenotype", "medium phenotype" and "severe phenotype". We conducted a genotype-phenotypic comparison, as a result of which *GJB2*-genotypes с.[-23+1G>A];[-23+1G>A] and с.[-23+1G>A];[516G>C] were assigned to genotypes with "average" (median 66.875 dB and 64.375 dB, respectively), and the remaining *GJB2*-genotypes: с.[35delG];[35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] - to genotypes with a "severe" form of the