



Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца: данные российского многоцентрового исследования и метаанализ

Рогожина А.А.^{1,2}, Аверкова А.О.³, Зубова Е.А.^{1,2}, Минушкина Л.О.², Бражник В.А.^{1,2}, Иванова О.Н.⁴, Чичкова М.А.^{5,6}, Хасанов Н.Р.⁷, Космачева Е.Д.⁸, Боева О.И.², Затеищikov Д.А.^{1,2}

Цель. Оценка возможности выявления семейной гиперхолестеринемии (СГХС) среди больных с ранней ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях рутинной клинической практики в сопоставлении с данными из разных популяций. Больные с ранней манифестацией ИБС являются перспективной группой для выявления пробанда с СГХС и последующего каскадного скрининга. Открытым остается вопрос о достаточности клинических критериев для постановки диагноза данного заболевания.

Материал и методы. Обследован 651 пациент с манифестацией ИБС в возрасте ≤ 55 лет у мужчин и ≤ 60 лет у женщин. СГХС диагностировали по критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), сердечно-сосудистый риск оценивали по монреальной шкале. У 35 фенотип-положительных больных СГХС, а также 5 с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности $\geq 5,5$ ммоль/л и 23 с возрастом манифестации ИБС ≤ 35 лет исследована кодирующая последовательность генов аполипопротеина В (APOB), рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), адаптерного белка 1 рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLRAP1), пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9).

Результаты. Определенная СГХС была у 8 (1,2%), вероятная у 27 (4,2%), возможная у 339 (52,1%), < 3 баллов по DLCN имели 277 (42,5%) пациентов, 31 (88,6%) из 35 фенотип-положительных больных имели высокий риск по монреальной шкале. Выявлено 6 носителей патогенных вариантов, 2 из которых среди фенотип-отрицательных больных. Метаанализ 16 исследований, 13065 больных (2012-2023гг), показал, что частота СГХС составляет 5,22 (4,848-5,619)% (фиксированная модель) и 5,93 (4,528-7,515)% (случайная модель).

Заключение. Применение существующих диагностических шкал не обеспечивает гарантированного выявления СГХС среди больных с ранней ИБС. Вероятно, модификация шкалы DLCN путем дополнительной градации критерия возраста манифестации ИБС будет способствовать увеличению ее диагностической информативности.

Ключевые слова: ранняя ишемическая болезнь сердца, семейная гиперхолестеринемия, молекулярно-генетическое тестирование, метаанализ.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетическое исследование в настоящей работе выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ. Отбор больных осуществлен из выборки многоцентрового наблюдательного проекта ОРАКУЛ II, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov NCT 04068909.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ³Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁴ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва; ⁵ФГБУ Клиническая больница № 1 УД Президента РФ, Москва; ⁶ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ⁷ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁸ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Рогожина А.А. — врач-кардиолог; ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9742-359X, Аверкова А.О. — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-8867-117X, Зубова Е.А. — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8377-1350, Минушкина Л.О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Бражник В.А. — д.м.н., доцент; главный врач, кардиолог, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4144-4719, Иванова О.Н. — к.б.н.; с.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена веществ, ORCID: 0000-0002-8366-2004, Чичкова М.А. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-6962-3260, Хасанов Н.Р. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7760-0763, Космачева Е.Д. — зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5690-2482, Боева О.И. — профессор кафедры терапии, кардиологии и ФД с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Затеищikov Д.А. — д.м.н., профессор; зав. первичным сосудистым отделением, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
minushkina@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОРАКУЛ — ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network, APOB — ген аполипопротеина В, LDLR — ген рецептора липопротеидов низкой плотности, LDLRAP1 — ген адаптерного белка 1 рецептора липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — ген пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина типа 9.

Рукопись получена 31.08.2023

Рецензия получена 03.09.2023

Принята к публикации 05.09.2023



Для цитирования: Рогожина А.А., Аверкова А.О., Зубова Е.А., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Иванова О.Н., Чичкова М.А., Хасанов Н.Р., Космачева Е.Д., Боева О.И., Затеищikov Д.А. Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца: данные Российского многоцентрового исследования и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5587. doi:10.15829/1560-4071-2023-5587. EDN IGAWBI

Incidence of familial hypercholesterolemia in patients with early manifestations of coronary artery disease: data from a Russian multicenter study and meta-analysis

Rogozhina A. A.^{1,2}, Averkova A. O.³, Zubova E. A.^{1,2}, Minushkina L. O.², Brazhnik V. A.^{1,2}, Ivanova O. N.⁴, Chichkova M. A.^{5,6}, Khasanov N. R.⁷, Kosmacheva E. D.⁸, Boeva O. I.², Zateishchikov D. A.^{1,2}

Aim. To assess the possibility of familial hypercholesterolemia (FH) detection among patients with early coronary artery disease (CAD) in practice in comparison with data from different populations. Patients with early manifestations of CAD are a promising group for identifying a proband with FH and subsequent cascade screening. The question remains open about the sufficiency of clinical criteria for diagnosing this disease.

Material and methods. We examined 651 patients with CAD manifestations aged ≤55 years in men and ≤60 years in women. FH was diagnosed according to the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria, and cardiovascular risk was assessed using the Montreal-FH-SCOR E. In 35 phenotype-positive patients with FH, as well as 5 with low-density lipoprotein cholesterol levels ≥5,5 mmol/l and 23 with age of manifestation of coronary artery disease ≤35 years, the coding sequence of the genes for apolipoprotein B (APOB), low-density lipoprotein receptor (LDLR), low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 (LDLRAP1), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).

Results. Definite FH was in 8 (1,2%), probable in 27 (4,2%), possible in 339 (52,1%) patients, while 277 (42,5%) patients had DLCN score of <3 points; 31 (88,6%), of 35 phenotype-positive patients had a high Montreal-FH-SCORE risk. Six carriers of pathogenic variants were identified, 2 of which were among phenotype-negative patients. A meta-analysis of 16 studies with 13065 patients (2012-2023) showed that the incidence of FH is 5,22 (4,848-5,619)% (fixed model) and 5,93 (4,528-7,515)% (random model).

Conclusion. The use of existing diagnostic scales does not provide guaranteed detection of FH among patients with early CAD. It is likely that DLCN modification by additional gradation of the criterion for the age of CAD manifestation will help increase its diagnostic value.

Keywords: early coronary artery disease, familial hypercholesterolemia, molecular genetic testing, meta-analysis.

Relationships and Activities. The molecular genetic research in this work was carried out within a state assignment from the Ministry of Education and Science

of Russia for the Research Centre for Medical Genetics. Patients were selected from the sample of the multicenter observational project ORACLE II, registered on ClinicalTrials.gov NCT 04068909.

¹N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ²Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow; ³Medical Research and Educational Center of the Moscow State University, Moscow; ⁴N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow; ⁵Clinical Hospital № 1, Moscow; ⁶Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ⁷Kazan State Medical University, Kazan; ⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Rogozhina A. A. ORCID: 0000-0002-9742-359X, Averkova A. O. ORCID: 0000-0002-8867-117X, Zubova E. A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Minushkina L. O. * ORCID: 0000-0002-4203-3586, Brazhnik V. A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Ivanova O. N. ORCID: 0000-0002-8366-2004, Chichkova M. A. ORCID: 0000-0002-6962-3260, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-5690-2482, Boeva O. I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Zateishchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Corresponding author:
minushkina@mail.ru

Received: 31.08.2023 **Revision Received:** 03.09.2023 **Accepted:** 05.09.2023

For citation: Rogozhina A. A., Averkova A. O., Zubova E. A., Minushkina L. O., Brazhnik V. A., Ivanova O. N., Chichkova M. A., Khasanov N. R., Kosmacheva E. D., Boeva O. I., Zateishchikov D. A. Incidence of familial hypercholesterolemia in patients with early manifestations of coronary artery disease: data from a Russian multicenter study and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5587. doi:10.15829/1560-4071-2023-5587. EDN IGAWBI

Ключевые моменты

- Частота выявления семейной гиперхолестеринемии (СГХС) у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС) совпадает в различных регионах мира и составляет ~5,2%.
- Наличие "причинной" мутации создает условия для ранней манифестации ИБС даже в отсутствие признаков тяжелой СГХС.
- Клинические критерии СГХС не позволяют выявить всех больных с этим заболеванием и, вероятно, требуют пересмотра.

В соответствии с действующими рекомендациями ранняя клиническая манифестация атеросклероза является состоянием, при котором необходимо оценивать вероятность наличия семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [1]. При этом в значительном числе случаев первым проявлением является разви-

Key messages

- The detection rate of familial hypercholesterolemia (FH) in patients with early manifestations of coronary artery disease (CAD) is the same in different regions of the world and is ~5,2%.
- The presence of a "causal" mutation creates conditions for the early CAD manifestation even in the absence of severe FH.
- Clinical criteria for FH do not identify all patients with this disease and may require revision.

тие острого коронарного синдрома (ОКС). Частота встречаемости СГХС значимо зависит от возраста манифестации — от 4-7% при манифестации у женщин до 60 лет и у мужчин — до 65 до 20-25% при манифестации заболевания до 35 лет [2]. В то же время клинические проявления СГХС могут варьировать от выраженного повышения холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) с кожными

проявлениями и отягощенным семейным анамнезом до "стертых" форм, когда скудные клинические проявления (например, умеренное повышение ХС ЛНП) сочетаются с наличием патогенной мутации в одном из трех основных генов СГХС. Также нет прямой связи между выявлением "причинной" мутации и степенью тяжести клинических проявлений. Основной целью выявления этой наследственной патологии является проведение каскадного скрининга для поиска бессимптомных лиц с СГХС. Кроме того, понимание наследственного характера заболевания нацеливает на максимально агрессивное (вероятнее всего, комбинированное) гиполипидемическое лечение с первой встречи с больным.

Целью нашего исследования является оценка возможности выявления СГХС среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), манифестировавшей в раннем возрасте, в условиях рутинной клинической практики в сопоставлении с данными из разных популяций.

Материалы и методы

Больные. Отбор больных осуществлен из выборки многоцентрового наблюдательного проекта ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения) (ClinicalTrials.gov NCT04068909), проведенного в четырех сосудистых центрах (ГБУЗ "Городская клиническая больница № 51 ДЗМ", г. Москва, ГАУЗ "Городская клиническая больница № 7" г. Казань, ГБУЗ АО "Городская клиническая больница № 3 им. С. М. Кирова", г. Астрахань и ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского" МЗ Краснодарского края, г. Краснодар) с 2014 по 2018гг, в котором участвовали больные с ОКС, имевшие показания для чрескожного коронарного вмешательства на момент поступления (независимо от того, проведено оно было в последующем или нет). Из 1803 больных были отобраны 514 с манифестацией ИБС в возрасте ≤ 55 лет у мужчин и ≤ 60 лет у женщин. Кроме того, с 2018 по 2020гг на базе первичного сосудистого отделения Городской клинической больницы № 51 Департамента здравоохранения Москвы, дополнительно включили 137 больных, госпитализированных в связи с ранней манифестацией ИБС. Таким образом, в исследовании принял участие 651 больной (среднего возраста $49,6 \pm 6,4$ лет). Анамнез инфаркта миокарда был у 545 (83,7%) человек, 509 (78,2%) больных имели артериальную гипертензию, 107 (16,4%) — сахарный диабет, 331 (50,8%) — курили, у 269 (41,3%) имелся отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез. Протокол исследования был одобрен комиссиями по биоэтике учреждений, участников проекта. У всех обследуемых было получено

письменное информированное согласие до включения в исследование.

Выявление СГХС. СГХС выявляли с использованием критериев сети голландских липидных клиник Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), фенотипом СГХС считали наличие ≥ 6 баллов. Молекулярно-генетическое исследование провели всем имеющим фенотип СГХС больным, а также тем больным без фенотипа СГХС, у которых возраст манифестации ИБС был < 36 лет ($n=23$) или уровень ХС ЛНП был $\geq 5,5$ ммоль/л ($n=5$). В случае, если больной на момент включения в исследование принимал гиполипидемические препараты, для оценки "истинного" значения ХС ЛНП использовали пересчет с помощью поправочных коэффициентов, соответствующих дозировке принимаемого препарата [3]. У больных, имеющих фенотип СГХС, оценивали выраженность факторов риска, вошедших в монреальскую шкалу [4] — возраст (0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 и 28 баллов для возрастных диапазонов ≤ 21 , 22–28, 29–35, 36–42, 43–49, 50–56, 57–63 и > 63 лет, соответственно), пол (мужской — 3 балла, женский — 0 баллов), курение (курит — 1 балл, не курит — 0 баллов), артериальная гипертензия (наличие — 2 балла, отсутствие — 0 баллов), уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) до лечения (12, 9, 6, 3 и 0 баллов для диапазонов ХС ЛВП $\leq 0,60$, 0,61–0,90, 0,91–1,2, 1,21–1,5 и $> 1,5$ ммоль/л, соответственно). Сумма > 21 балла соответствовала высокому риску.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории селективного скрининга ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н. П. Бочкова" методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови пациентов. В лаборатории селективного скрининга ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова" проведено молекулярно-генетическое тестирование методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови пациентов, исследована кодирующая последовательность генов, ассоциированных с развитием СГХС (генов аполипопротеина В (*APOB*), рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), адаптерного белка 1 рецептора липопротеинов низкой плотности 1 (*LDLRAP1*), пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (*PCSK9*)). Анализ выявленных патогенных вариантов осуществлялся с помощью баз The Genome Aggregation Database, v.2.1.1, ClinVar, The Human Gene Mutation Database Professional 2022.1. Для биоинформатического анализа данных использовалась программа NGSData.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ SPSS Statistics v. 22 и 23.0 (IBM), MedCalc 22.006. При сравнении протяженных переменных приме-

нялся анализ с помощью критерия Манна-Уитни. Дискретные величины сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Метаанализ пропорций проводился с соблюдением правил, сформулированных в консенсусном документе группы Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology [5], с использованием преобразования Фримана-Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов. Гетерогенность модели оценивалась по критериям Q и I^2 . При выраженной гетерогенности $I^2 > 75\%$ рассчитывали не только фиксированные, но и случайные эффекты. Для критерия Q признаком гетерогенности считали $p < 0,1$. Систематическое смещение отбора публикаций оценивали по критериям Эггера и Бэгга.

Результаты

Анализ частоты и тяжести СГХС. В исследуемой группе больных в соответствии с критериями DLCN определенная СГХС выявлена у 8 (1,23%), вероятная у 27 (4,15%), возможная у 339 (52,07%), < 3 баллов по критериям DLCN имели 277 (42,5%) больных. Имеющие фенотип СГХС (≥ 6 баллов по критериям DLCN) не отличались по полу, возрасту, частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения и уровню ХС ЛВП от остальных больных с ранней ИБС (табл. 1). Высокий риск (> 21 балла) в со-

Таблица 1
Факторы риска в зависимости от наличия фенотипа СГХС

Параметры	Больные с фенотипом СГХС (n=35)	Больные без фенотипа СГХС (n=616)	p
Возраст ≤ 35	1 (2,9%)	23 (3,7%)	0,806
Сахарный диабет	5 (14,3%)	102 (16,7%)	0,710
Артериальная гипертензия	29 (82,9%)	480 (78,2%)	0,511
Курение	15 (42,9%)	316 (51,3%)	0,339
ХС ЛВП	$1,16 \pm 0,37$	$1,14 \pm 0,54$	0,150
Пол			0,050
Мужской (М)	22 (62,9%)	476 (77,3%)	
Женский (Ж)	13 (37,1%)	137 (22,2%)	

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, М — мужской, Ж — женский.

ответствии с монреальской шкалой был у 31 из 35 фенотип-положительных больных СГХС (88,6%).

Выявление носителей патогенных мутаций, ассоциированных с СГХС. Из 35 фенотип-положительных больных СГХС (по критериям DLCN) выявлено 4 носителя патогенных и условно-патогенных вариантов. Еще 2 носителей выявили среди 28 фенотип-отрицательных больных (5 с уровнем ХС ЛНП $\geq 5,5$ ммоль/л и 23 — с манифестацией ИБС в возрасте ≤ 35 лет), таким образом, общее число больных, классифицированных как СГХС, составило 37 (5,68%). Кроме того, у 4 фенотип-положительных

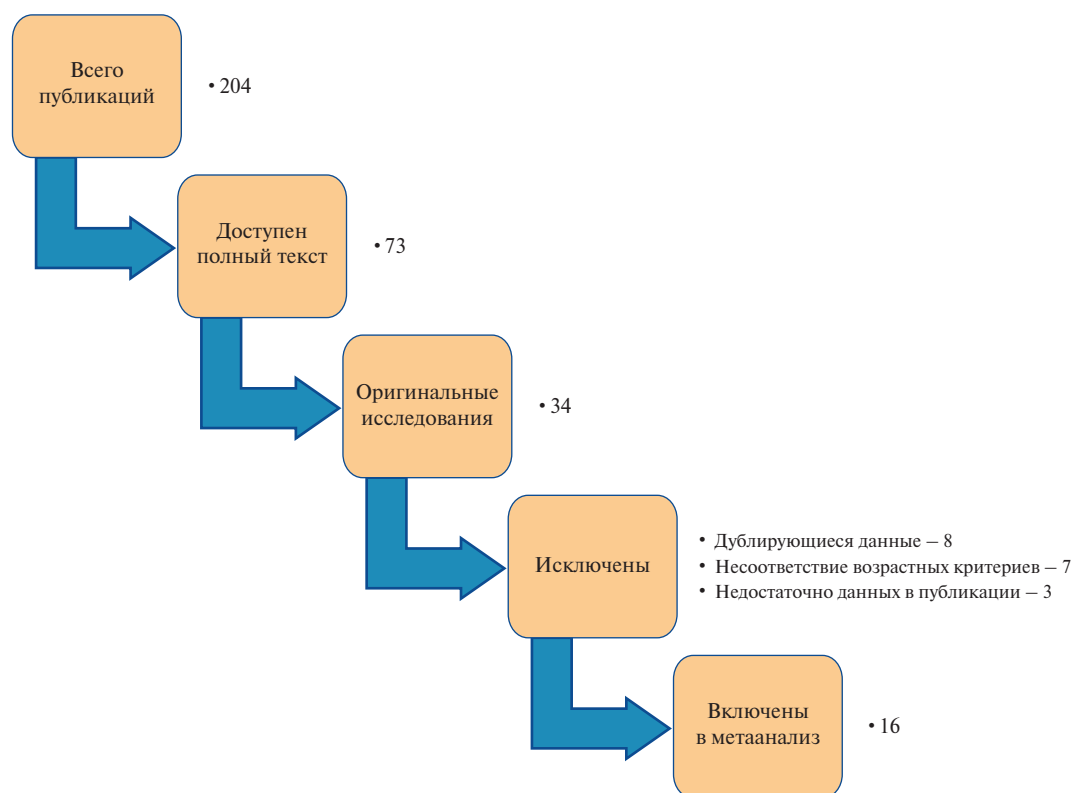


Рис. 1. Отбор исследований для проведения метаанализа.

Таблица 2

Больные с СГХС — индивидуальные характеристики и выявленные патогенные варианты

№	Пол	Возраст манифестации	ОХС	ЛНП	ЛВП	ТГ	DLCN	Монреальская шкала	Результат молекулярно-генетического исследования
Генотип-положительные больные с фенотипом СГХС									
1.	М	44	9,5	5,32	1,4	0,88	6	23	LDLR p.Asp266Glu (P)
2.	Ж	48	12,5	9,6	2,09	1,4	11	18	LDLR Val273_Cys313del (P)
3.	М	45	7,6	6,9	2,09	2,12	8	29	LDLR p.Gly20Argc.58G>A (LP)
4.	Ж	29	6,52	11,01	0,86	1,68	11	17	LDLRAP1 p.L11X (P) (гомозиготное носительство)
Генотип-положительные больные без фенотипа СГХС									
5.	М	44	5,8	5,8	0,82	1,41	5	30	LDLR p.Gly20Arg (P)
6.	М	34	5,1	3,5	0,99	1,44	2	18	LDLR p.Glu592Glu (P)
Генотип-положительные носители вариантов неуточненного клинического значения									
7.	Ж	57	9	5,7	1,23	1,9	6	29	LDLR p.Ala776Ser
8.	М	52	7,01	4,3	0,95	1,49	6	32	APOB p.Ala4002Val
9.	М	51	6,9	4,1	1,19	1,32	7	30	APOB p.Leu2538Val.
10.	М	55	6,1	4,2	0,95	2,11	6	29	PCSK9 c.*415G>A
Генотип-отрицательные больные с фенотипом СГХС									
11.	М	45	7,95	5,7	1,38	1,99	6	24	Не выявлено
12.	Ж	58	3,45	1,8	0,74	2,08	7	35	Не выявлено
13.	М	54	7,2	6,2	0,98	2,32	11	32	Не выявлено
14.	М	45	3,79	2,1	1,14	1,29	9	27	Не выявлено
15.	М	36	4,7	3,2	0,95	1,66	6	23	Не выявлено
16.	Ж	47	8,93	6,6	1,13	2,72	8	32	Не выявлено
17.	М	46	10,1	7,7	0,97	3,12	7	28	Не выявлено
18.	М	49	8,47	5,72	1,03	2,65	6	28	Не выявлено
19.	Ж	51	6,8	5,9	1,2	1,3	6	29	Не выявлено
20.	М	54	5,2	3,7	0,98	1,09	6	32	Не выявлено
21.	Ж	55	11	3,9	1,65	1	7	22	Не выявлено
22.	Ж	53	7,9	5,5	1,43	2,15	6	25	Не выявлено
23.	Ж	60	8,58	6,9	1,35	0,76	14	29	Не выявлено
24.	М	53	3,17	1,7	1,02	1,06	7	32	Не выявлено
25.	М	47	6,4	4,7	0,84	1,82	7	31	Не выявлено
26.	М	42	7,21	5,2	0,86	2,19	6	26	Не выявлено
27.	М	53	6,6	5,2	0,41	4,4	11	37	Не выявлено
28.	М	46	7,9	5,6	1,72	1,18	6	20	Не выявлено
29.	М	49	6,5	5,1	1,06	1,74	6	28	Не выявлено
30.	Ж	59	8,3	5,2	0,98	2,49	6	32	Не выявлено
31.	М	54	5,06	3,7	0,69	2,9	6	35	Не выявлено
32.	М	42	6	5	1,5	2,8	6	20	Не выявлено
33.	М	46	7,98	5,03	1,08	1,91	6	28	Не выявлено
34.	М	48	5,9	4,18	1,45	1,27	7	24	Не выявлено
35.	Ж	53	6,99	5,31	1,16	2,59	6	28	Не выявлено
36.	Ж	55	7,78	5,23	1,21	3,52	7	25	Не выявлено
37.	Ж	59	6,93	5,49	1,68	0,75	6	26	Не выявлено
Носители варианты неуточненного клинического значения, не имеющие фенотипа СГХС с манифестацией ИБС ≤35 лет									
1.	М	34	3,3	1,9	1,11	2,32	3	20	LDLR NM_000527.5:c.2140+5G>A
2.	М	31	5,96	4	2	2,8	3	12	APOB p.Ser2429Thr

Примечание: патогенность вариантов (P — патогенный, LP — вероятно патогенный).

Сокращения: Ж — женский, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, М — мужской, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, DLCN — число баллов по шкале сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network).

Таблица 3

Исследования, включенные в метаанализ частоты встречаемости СГХС у больных с ранней манифестацией ИБС

№	Страна/регион	СГХС	Число больных	Средний возраст СГХС (лет)	Критерии СГХС	Включение	Исследование
1	ОАЭ	119	3224	50,0±10,0	DLCN	ОКС в возрасте 18 и старше	Al-Rasadi K, 2018 [14]
2	Испания	30	821	58	DLCN + СБ	ОКС до 65 лет, КАГ (есть отдельная группа до 35 лет)	Amor-Salamanca A, 2017 [15]
3	Китай	19	498	50,1±3,9	DLCN	ИМ с подъемом до 55 М, до 60 Ж	Auckle, 2017 [16]
4	Австрия	24	162	56	DLCN	ОКС до 60 лет	Ellis KL, 2018 [17]
5	Италия	27	1188	Не приведено	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Faggiano P, 2018 [18]
6	Израиль	61	687	Не приведено	DLCN	ОКС до 55	Haskiah F, 2023 [19]
8	Япония	20	426	Не приведено	ЯАА	ИБС до 55 М, до 65 Ж	Harada-Shiba M, 2018 [20]
7	Китай	63	889	47,7±6,95*	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Li, 2016 [21]
9	Дания	20	291	48,1±5,0	DLCN и СБ	Преждевременный ИМ (до 55 М, до 60 Ж)	Mortensen, 2016 [22]
10	Европа	70	1451	49,5±9,3**	DLCN	Ранний ОКС	Nanchen, 2015 [23]
11	Япония	8	102	Не приведено	ЯАА	ИБС до 60 лет	Ohmura, 2017 [24]
12	Австралия	9	63	Не приведено	DLCN	ИБС до 60 лет +Lp(a) >0,5 г/л	Oo HP, 2020 [25]
13	Австралия	25	175	50,55±1,42	DLCN	ОКС до 60 лет	Pang, 2015 [26]
14	США	180	1996	45,5 (40,5-48,0)	DLCN	ОКС до 50 лет	Singh, 2019 [27]
15	Англия	3	231	47	DLCN	ОКС до 50 лет	Wald, 2015 [28]
16	Австрия	3	210	48,0±6,9 (М) 50,0±7,4 (Ж)*	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Yudi, 2012 [29]
17	Россия	37	651	49,1±6,98	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Наши данные

Примечание: * — приведен возраст для всей выборки (средний возраст СГХС не представлен), ** — возраст во всей группе СГХС (отдельно для ранней ИБС не представлен).

Сокращения: Ж — женский, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, М — мужской, ОКС — острый коронарный синдром, СБ — критерии регистра Саймона-Брума, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЯАА — критерии японской ассоциации атеросклероза, DLCN — критерии сети голландских липидных клиник.

больных и у 2 из фенотип-отрицательных больных с манифестацией ИБС в возрасте ≤35 лет выявлены варианты неопределенной клинической значимости (табл. 2). Средний балл по монреальской шкале риска СГХС у носителей патогенных и условно патогенных вариантов оказался достоверно ниже по сравнению с остальными больными СГХС (20,5 (17,5-26) vs 28 (25-32), $p=0,032$).

Метаанализ данных частоты встречаемости СГХС при ранней манифестации ИБС. Для оценки частоты встречаемости СГХС у больных с ранней манифестацией ИБС мы сопоставили полученные данные с данными других проведенных в то же время исследований с помощью метаанализа. Отбор исследований (опубликованных между 2012 и 2023гг) проводили по базе данных PubMed. Использовали следующие ключевые слова — "family hypercholesterinemia", "acute coronary syndrome", "premature". Отобраны исследования, в которых имелись данные о частоте регистрации клинических признаков СГХС у больных с ранней манифестацией атеросклероза, где использованы аналогичные нашим возрастным критериям (табл. 3). Всего по ключевым словам за указанный период было отобрано 204 публикации, из них 72 — с доступными полнотекстовыми данными, 34 — оригинальные исследования. Часть публикаций были

исключены из анализа ввиду несоответствия критериям исследования, дублирования или недостаточности данных для анализа (рис. 1) В метаанализ включено 16 отобранных исследований и наши данные (табл. 3), общее число больных составило 13065, из которых 716 имели СГХС, что составляет 5,22 (4,848-5,619)% в фиксированной и 5,93 (4,528-7,515)% в случайной модели. Включенные в метаанализ исследования показали высокую гетерогенность, но их распределение было симметричным — тест на гетерогенность $Q=186,42$ (DF 16), $p<0,0001$, $I^2=91,42\%$ (95% доверительный интервал: 87,82-93,95) (рис. 2). Согласно тестам Эггера ($p=0,334$) и Бэгга ($p=0,248$) систематического смещения при отборе публикаций не было.

Обсуждение

Итак, мы показали, что частота выявления фенотипа СГХС среди больных с ранней манифестацией ИБС составляет 5,68%. Проведенный нами метаанализ, в который кроме наших результатов включены данные из различных этнических регионов, показал высокую гомогенность, общая частота встречаемости составила 5,2%. Учитывая, что ранняя манифестация ИБС отмечается у трети больных инфарктом или нестабильной стенокардией [6], приблизительно

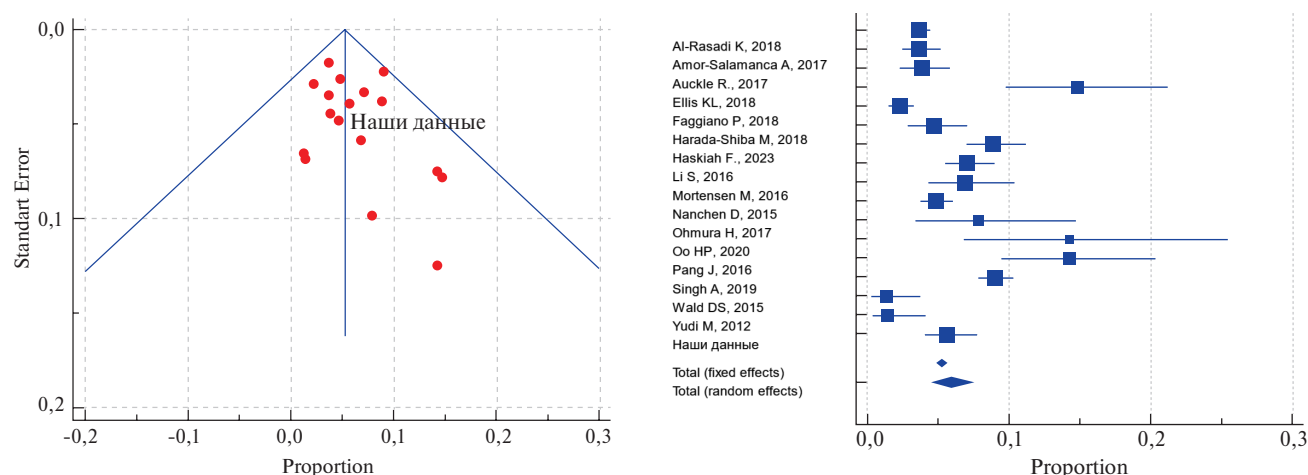


Рис. 2. Данные метаанализа частоты встречаемости фенотипа СГХС среди больных с ранней ИБС.

ная частота выявления СГХС по клиническим данным составляет 15-20 на 1 тыс. случаев ОКС. Однако наибольшую сложность представляет собой выявление СГХС, которая не сопровождается набором "классических" клинических признаков. Так, в нашей работе введение дополнительных критериев для секвенирования у больных без фенотипа СГХС — возраст манифестации ИБС 35 лет и моложе или уровень ХС ЛНП, превышающий 5,5 ммоль/л, — позволило выявить дополнительно 2 (7%) случая СГХС на 28 генотипированных благодаря обнаружению носительства патогенных вариантов генов, типичных для данного заболевания. Как нами было показано ранее, еще одним фактором, увеличивающим вероятность выявления носительства патогенных вариантов генов СГХС у фенотип-отрицательных больных ранней ИБС может быть повышенный уровень липопротеина(а) [7]. Более высокая вероятность наличия СГХС у больных с очень ранней манифестацией ИБС была продемонстрирована и в других исследованиях. Так, в израильской когорте из 71 больного с ангиографически подтвержденным ОКС в возрасте до 35 лет, СГХС была выявлена у 25% [8]. В нашей группе клинически диагноз СГХС был установлен лишь у одной больной в возрасте ≤35 лет. Она имела отягощенный семейный анамнез, крайне высокий уровень ХС ЛНП (11,01 ммоль/л) и атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов уже в возрасте 29 лет, молекулярно-генетическое тестирование выявило крайне редкий вариант гомозиготной СГХС, обусловленный мутациями в гене адаптерного белка 1 рецептора ЛНП (*LDLRAP1*). В 1-м экзоне этого гена выявлена однонуклеотидная делеция с образованием преждевременного стоп-кодона: NM_015627.3: c.31delC в гомозиготном состоянии (глубина покрытия точки x81), p.L11X. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках The Genome Aggregation Database и в базах клинически значи-

мых вариантов, однако в соответствии с критериями Американского колледжа медицинской генетики вариант был признан патогенным. Адаптерный белок 1 рецептора ЛНП соединяет внутриклеточный домен ЛНП с клатрином, важным белком, участвующим в образовании эндоцитарных пузырьков и поглощении ЛНП клетками, т.е. необходим для рецепторопосредованного эндоцитоза ЛНП [9]. Мутации гена *LDLRAP1* нарушают функцию рецептора ЛНП и являются причиной аутомно-рецессивно наследуемой гиперхолестеринемии [10]. Еще один больной, у которого манифестация ИБС состоялась в 34 года, оказался носителем патогенной мутации гена *LDLR* (p.Glu592Glu), при этом он имел относительно невысокий уровень ХС ЛНП (3,5 ммоль/л). Кроме того, в группе манифестации ИБС ≤35 лет у двоих были обнаружены мутации "типичных" генов СГХС, признанные имеющими неутонченную клиническую значимость. Иначе говоря, диагноз СГХС среди таких больных был установлен в 8,3% случаев.

Очевидно, что возраст манифестации ИБС как клинический признак СГХС при расчете баллов заболевания должен учитываться более "прецизионно", в то же время небольшое число больных не дает нам возможности для более точной рекомендации, тем не менее именно эта возрастная группа ранней ИБС (манифестация ≤35 лет), вероятно, должна подвергаться углубленному обследованию с проведением молекулярно-генетического обследования.

Существует несколько подходов стратификации риска осложнений СГХС. Один из них сформулирован группой экспертов Международного общества атеросклероза [11]. Суть его заключается в констатации того факта, что в зависимости от клинической ситуации неблагоприятный прогноз определяется по-разному. Так, в отсутствие атеросклероза тяжесть СГХС определяется уровнем ХС ЛНП до лечения и количеством дополнительных факторов риска. При наличии субклинического коронарного атеросклероза

за тяжесть определяется наличием 50% и более стеноза коронарной артерии, увеличением индекса коронарного кальция более 100. Наконец, наличие клинически значимого атеросклероза автоматически относит больного СГХС к категории "высокого риска".

Еще один подход к выделению наиболее тяжелых больных был разработан на основе результатов исследования Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study [12], в котором при проспективном наблюдении за 2404 больными СГХС в течение 5,5 лет развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта, проведение реваскуляризации коронарных или периферических артерий, а также смерть от других сердечно-сосудистых причин (любая смерть, связанная с сердечно-сосудистым заболеванием) предсказывало уравнение, включившее следующие переменные, — возраст, мужской пол, анамнез сердечно-сосудистого заболевания, артериальное давление, индекс массы тела, активное курение, а также уровни ХС ЛНП и липопротеина(а).

Сопоставление больных СГХС — носителей мутаций генов *APOB*, *LDRL* и *PCSK9* с теми, у кого такие мутации не выявлены, показало больший риск развития неблагоприятных исходов у генотипоположительных больных. Среди них наибольший риск отмечался у так называемых двойных гетерозигот — носителей патогенных вариантов сразу в двух генах — *LDRL* и *PCSK9* [13].

В данной работе нами использован еще один способ оценки тяжести СГХС — оценка по монреальской шкале СГХС [4]. Исходно оценка с использованием данного инструмента предпринималась для выявления среди больных с СГХС тех, у кого риск клинической манифестации максимальный. У наших больных этот риск уже был реализован, однако

обращает на себя внимание тот факт, что при наличии мутации число баллов по монреальской шкале было достоверно меньшим в сравнении с больными СГХС, у которых причинную мутацию выявить не удалось. Наши данные подчеркивают тот факт, что поиск патогенной мутации должен войти в оценку тяжести СГХС: при выявлении больного до развития клинических проявлений заболевания.

Ограничения исследования. В работе представлены данные ретроспективного анализа собранного ранее клинического материала, в связи с чем не проводился анализ уровня липопротеина(а), что на сегодняшний день считается важным для выявления СГХС, не у всех больных удалось собрать достоверный семейный анамнез заболевания, кроме того, нами не проведено "сплошное" молекулярно-генетическое исследование, в данной работе также не использовались полигенные шкалы генетического риска.

Заключение

Таким образом, применение существующих диагностических шкал не гарантирует выявления 100% больных СГХС в когорте пациентов с ранней ИБС. Вероятно, модификация шкалы DLCN путем дополнительной градации критерия возраста манифестации ИБС будет способствовать увеличению ее диагностической информативности.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетическое исследование в настоящей работе выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ. Отбор больных осуществлен из выборки многоцентрового наблюдательного проекта ОРАКУЛ II, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov NCT 04068909.

Литература/References

- Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Поросова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Kramer AL, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2019;35(10):1322-31. doi:10.1016/j.cjca.2019.06.017.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. Atherosclerosis. 2014;233(1):219-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020.
- Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11(1):80-6. doi:10.1016/j.jacl.2016.10.004.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000;283(15):2008-12. doi:10.1001/jama.283.15.2008.
- Brazhnik VA, Zubova EA, Averkova AO, et al. Age-related differences in the disease course and risk factors for unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndrome. Kremlin Medicine Journal — Journal of research and practice. 2020;(3):19-26. (In Russ.) Бразжник В.А., Zubova E.A., Averkova A.O. и др. Возрастные различия в особенностях течения и факторах риска неблагоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом. Кремлевская медицина, клинический вестник. 2020;(3):19-26. doi:10.26269/ogs5-7066.
- Rogozhina AA, Ivanova ON, Minushkina LO, et al. Lipoprotein (a) as a Marker of Hereditary Lipid Metabolism Disorders in Patients with Early Manifestation of Coronary Artery Disease. Journal of Clinical Practice. 2023;14(2):36-43. (In Russ.) Порожина А.А., Иванова О.Н., Минушкина Л.О. и др. Липопротеин (а) как маркер наследственных нарушений липидного обмена у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. Клиническая практика. 2023;14(2):36-43. doi:10.17816/clinpract133628.
- Hassan A, Jaffe R, Rubinshtein R, et al. Characterization of Coronary Artery Disease in Young Adults and Assessment of Long-term Outcomes. Isr Med Assoc J. 2018;20(10):613-8.
- Chemello K, Garcia-Nafria J, Gallo A, et al. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. J Lipid Res. 2021;62:100062. doi:10.1016/j.jlr.2021.100062.
- Nikasa P, Rabbani B, Hejazi MS, et al. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia with a novel mutation in the LDLRAP1 gene. Clinical pediatric endocrinology: case reports and clinical investigations: official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology. 2021;30(4):201-4. doi:10.1297/cpe.30.201.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. The Lancet Diabetes Endocrinology. 2016;4(10):850-61. doi:10.1016/s2213-8587(16)30041-9.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation. 2017;135(22):2133-44. doi:10.1161/circulationaha.116.024541.
- Kataoka Y, Funabashi S, Doi T, et al. How Can We Identify Very High-Risk Heterozygous Familial Hypercholesterolemia? Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2022;29(6):795-807. doi:10.5551/jat.rv17063.

14. Al-Rasadi K, Al-Zakwani I, Alsheikh-Ali AA, et al. Prevalence, management, and outcomes of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes in the Arabian Gulf. *J Clin Lipidol.* 2018;12(3):685-92.e2. doi:10.1016/j.jacl.2018.02.003.
15. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1732-40. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.009.
16. Auckle R, Su B, Li H, et al. Familial hypercholesterolemia in Chinese patients with premature ST-segment-elevation myocardial infarction: Prevalence, lipid management and 1-year follow-up. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186815. doi:10.1371/journal.pone.0186815.
17. Ellis KL, Pang J, Chieng D, et al. Elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in the coronary care unit: Between Scylla and Charybdis. *Clin Cardiol.* 2018;41(3):378-84. doi:10.1002/clc.22880.
18. Faggiano P, Pirillo A, Griffo R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease: The heredity survey. *Int J Cardiol.* 2018;252:193-8. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.105.
19. Haskiah F, Erez D, Khaskia A. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2023;186:189-95. doi:10.1016/j.amjcard.2022.09.026.
20. Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the EXPLORE-J study. *Atherosclerosis.* 2018;277:362-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.856.
21. Li S, Zhang Y, Zhu CG, et al. Identification of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction: A Chinese cohort study. *J Clin Lipidol.* 2016;10(6):1344-52. doi:10.1016/j.jacl.2016.08.013.
22. Mortensen MB, Kulenovic I, Klausen IC, et al. Familial hypercholesterolemia among unselected contemporary patients presenting with first myocardial infarction: Prevalence, risk factor burden, and impact on age at presentation. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1145-2 e1141. doi:10.1016/j.jacl.2016.06.002.
23. Nanchen D, Gencer B, Auer R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2438-45. doi:10.1093/eurheartj/ehv289.
24. Ohmura H, Fukushima Y, Mizuno A, et al. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J.* 2017;58(1):88-94. doi:10.1536/ihj.16-188.
25. Oo HP, Giovannucci J, O'Brien RC, et al. The Prevalence of Elevated Lipoprotein(a) in Patients Presenting With Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ.* 2020;29(11):1682-7. doi:10.1016/j.hlc.2020.03.005.
26. Pang J, Poulter EB, Bell DA, et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit. *J Clin Lipidol.* 2015;9(5):703-8. doi:10.1016/j.jacl.2015.07.005.
27. Singh A, Gupta A, Collins BL, et al. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2439-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.059.
28. Wald DS, Bangash FA, Bestwick JP. Prevalence of DNA-confirmed familial hypercholesterolaemia in young patients with myocardial infarction. *Eur J Intern Med.* 2015;26(2):127-30. doi:10.1016/j.ejim.2015.01.014.
29. Yudi M, Omera L, McCubbery N, et al. Suboptimal consideration and management of potential familial hypercholesterolaemia in patients with suspected premature coronary artery disease. *Singapore Med J.* 2012;53(3):174-8.