



Клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*

Ким З. Ф.^{1,2}, Галявич А. С.¹, Садыкова Д. И.^{1,3}, Нуриева Л. М.^{1,2}, Ким Е. С.²

Цель. Проанализировать клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*, а также прогностическое значение основных составляющих шкалы DLCN в приложении к носительству *APOB* или *LDLR*.

Материал и методы. В исследование было включено 1233 пациента амбулаторного приема врача липидного кабинета. Образцы биоматериала 421 пациента с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) для выявления носительства генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией (СГХ) — *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, а также полиморфизма гена *APOE*. Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики.

Результаты. Согласно полученным данным, наиболее значимыми для прогноза вероятности идентификации носительства патогенных мутаций *LDLR* являются уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в семейном анамнезе, а также перенесенное коронарное шунтирование. Для верификации носительства патогенных мутаций *APOB* более значимыми оказались уровень ХС-ЛНП, острое нарушение мозгового кровообращения или ИБС в семейном анамнезе, липоидные дуги роговицы. При скрининге пациентов-потенциальных носителей СГХ с помощью шкалы DLCN или S.Broom возможна недооценка вероятности СГХ в связи с несоответствием критериев шкалы прогностическому вкладу клинических или анамнестических данных. Данные шкалы не учитывают эстрогеновый фон женщин-потенциальных носительниц СГХ.

Заключение. Таким образом, диагностические критерии для выявления потенциальной СГХ различны для разных групп пациентов; их диагностическая значимость зависит от пола, а у женщин также от репродуктивного статуса. Лишь часть критериев шкал DLCN и S.Broom могут быть применимы для оценки вероятности СГХ, и в большей степени для носительства *LDLR*, но не *APOB*.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 7 им. М. Н. Садыкова, Казань; ³ГБУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия.

Ким З. Ф.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней; зам. главного врача по медицинской части; главный внештатный кардиолог Минздрава Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС; главный внештатный кардиолог Минздрава России в ПФО, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Садыкова Д. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии; главный внештатный детский кардиолог Минздрава России в ПФО и Республики Татарстан, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Нуриева Л. М. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-1762-9492, Ким Е. С. — администратор кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-6997-6488.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): profz@yandex.ru

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

Рукопись получена 07.11.2023

Рецензия получена 20.11.2023

Принята к публикации 21.11.2023



Для цитирования: Ким З. Ф., Галявич А. С., Садыкова Д. И., Нуриева Л. М., Ким Е. С. Клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*. Российский кардиологический журнал. 2024;29(1):5686. doi:10.15829/1560-4071-2024-5686. EDN ATCQDY

Clinical characteristics of carriers of pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations

Kim Z. F.^{1,2}, Galyavich A. S.¹, Sadykova D. I.^{1,3}, Nurieva L. M.^{1,2}, Kim E. S.²

Aim. To analyze the clinical characteristics of carriers of pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations, as well as the prognostic value of Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) as applied to carriage of *APOB* or *LDLR*.

Material and methods. The study included 1233 outpatient lipid clinic patients. Biomaterial samples from 421 patients with the hereditary dyslipidemia were studied using Next Generation Sequencing (NGS) to identify carriage of familial hypercholesterolemia (FH)-associated genes (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), as well as polymorphism of the *APOE* gene. Statistical processing was performed using descriptive statistics methods.

Results. According to the data obtained, the most significant predictors of pathogenic *LDLR* mutations are the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), family history of coronary artery disease (CAD), and previous coronary artery bypass grafting. The level of LDL-C, family history of cerebrovascular accident or CAD, and arcus senilis were more significant for verifying the carriage of pathogenic *APOB* mutations. Using screening potential carriers of FH using the DLCN or Simon-Broome diagnostic criteria, the probability of FH may be underestimated due to the discrepancy between the scale criteria and the prognostic contribution of clinical or anamnestic data. These scales do not take into account the estrogen status of potential female carriers of FH.

Conclusion. Thus, diagnostic criteria for identifying potential FH vary among different patient groups. Their diagnostic significance depends on sex, and in women, on reproductive status. Only part of DLCN and Simon-Broome criteria can be applied to assess the FH likelihood, and to a greater extent for carriage of *LDLR*, but not *APOB*.

Keywords: familial hypercholesterolemia, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, cerebrovascular accident.

Relationships and Activities: none.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Sadykov City Clinical Hospital № 7, Kazan; ³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia.

Kim Z. F.* ORCID: 0000-0003-4240-3329, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sadykova D. I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Nurieva L. M. ORCID: 0000-0002-1762-9492, Kim E. S. ORCID: 0000-0002-6997-6488.

*Corresponding author:
profz@yandex.ru

Received: 07.11.2023 Revision Received: 20.11.2023 Accepted: 21.11.2023

Russian Journal of Cardiology. 2024;29(1):5686. doi:10.15829/1560-4071-2024-5686. EDN ATCQDY

For citation: Kim Z.F., Galyavich A.S., Sadykova D.I., Nurieva L.M., Kim E.S. Clinical characteristics of carriers of pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations.

Ключевые моменты

- Одним из факторов преждевременного развития и прогрессирующего течения атеросклероза является семейная гиперхолестеринемия (СГХ).
- Наиболее значимыми для прогноза вероятности идентификации носительства патогенных мутаций *LDLR* являются уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в семейном анамнезе, а также перенесенное коронарное шунтирование, для носительства патогенных мутаций *APOB* — уровень ХС-ЛНП, острое нарушение мозгового кровообращения или ИБС в семейном анамнезе, липоидные дуги роговиц.
- Диагностические критерии для выявления потенциальной СГХ различны для разных групп пациентов; их диагностическая значимость зависит от пола, а у женщин — от репродуктивного статуса.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) — наиболее частые причины инвалидизации и смертности населения. Одним из факторов преждевременного развития и прогрессирующего течения атеросклероза является семейная гиперхолестеринемия (СГХ) [1]. Распространенность гетерозиготной СГХ в мире составляет 1:173 [2] — 1:250 человек [3]. Ведущая роль в патогенезе СГХ отводится патогенным мутациям в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9* [4].

Для выявления потенциальных пациентов с СГХ были разработаны клинические шкалы: критерии Голландской сети липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN), критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) (Великобритания). Британские критерии помогают клиницистам диагностировать СГХ с различным уровнем достоверности, варьирующимся от "определенного" или "вероятного", а по голландским критериям от "определенного", "вероятного" до "возможного" [5]. Обе шкалы диагностических критериев основаны на клинических симптомах и анамнестических данных, которые развиваются только после длительного воздействия очень высоких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП).

Key messages

- One of the factors of premature and progressive course of atherosclerosis is familial hypercholesterolemia (FH).
- The most significant predictors of carrying pathogenic *LDLR* mutations are the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), family history of coronary artery disease (CAD), as well as previous coronary bypass surgery; pathogenic *APOB* mutations — LDL-C, family history of cerebrovascular accident or CAD, arcus senilis.
- Diagnostic criteria for potential FH vary among different patient groups. Their diagnostic significance depends on sex, and in women, on reproductive status.

Цель: проанализировать клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*, а также прогностическое значение основных составляющих шкалы DLCN в отношении к носительству *APOB* или *LDLR*.

Материал и методы

В исследование было включено 1233 пациента амбулаторного приема врача липидного кабинета.

Показания к направлению к врачу-липидологу: семейная история внезапной сердечной смерти или раннего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), индивидуальное раннее ССЗ, выраженные (общий холестерин (ОХС) >7,5 ммоль/л, ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л) или рефрактерные к лечению нарушения липидного обмена.

Обследование пациентов с дислипидемией включало осмотр врачом-кардиологом-липидологом с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, вероятности СГХ по шкале S.Broom и DLCN [6]. Всем пациентам проводили биохимический анализ крови, оценку тиреоидного статуса, гликированного гемоглобина, экстракраниальное дуплексное сканирование, по показаниям — эхокардиографию. Коррекцию дислипидемии проводили согласно действующим клиническим рекомендациям [6, 7].

Исследование проведено в рамках реализации проекта "Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у пациентов трудоспособного возраста

Таблица 1
Прогностически значимые предикторы вероятности
выявления носительства СГХ-ассоциированных мутаций
генов у пациентов с дислипидемией

<i>LDLR</i>	<i>APOB</i>
Предикторы, увеличивающие вероятность/коэффициент увеличения	
Коронарное шунтирование/9,373	Липоидные дуги роговицы/2,761
ИБС в семейном анамнезе/3,105	ИБС в семейном анамнезе/2,338
ОХС/1,269	ХС-ЛНП/1,458
ХС-ЛНП/1,514	ОНМК в семейной анамнезе/3,690
	Мужской пол/3,169

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

и членов их семей с целью снижения смертности от болезней системы кровообращения". Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 9 декабря 2019г).

Образцы биоматериала 421 пациента с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) для выявления носительства генов, ассоциированных с СГХ (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), а также полиморфизма гена *APOE*. Исследование проведено в лаборатории Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета. Биоинформатический анализ данных проводился в лаборатории Health in Code, Испания. Генетические варианты описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society¹, при интерпретации результатов использовали данные базы ClinVar².

Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики. При непараметрическом распределении данные были выражены в виде Me ($Q1$; $Q3$), где Me — медиана, $Q1$ — 25% квартиль, $Q3$ — 75% квартиль. При проведении статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп по одному количественному признаку, при сравнении качественных данных применяли χ^2 и точный критерий Фишера, отношения шансов и относительный риск). За критерий значимости была взята $p < 0,05$. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При оценке липидного профиля пациентов наблюдалось непараметрическое распределение данных.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.3.1.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия).

Результаты и обсуждение

Общая численность группы 1233 пациента от 22 до 72 лет: 777 женщин и 456 мужчин (63% и 37%, соответственно), средний возраст $58,49 \pm 9,48$.

Патогенные мутации в генах, ассоциированные с СГХ, выявлены у 148 пациентов: *LDLR* — у 84, *APOB* — у 36. Для пациентов-носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB* разработаны прогностические модели определения вероятности генетической верификации СГХ в зависимости от комплекса клинических, анамнестических и лабораторных данных. Полученные регрессионные модели явились статистически значимыми ($p < 0,001$, табл. 1).

В связи с полученными данными (табл. 1), а также продемонстрированной прогностической значимостью менопаузы у женщин с нарушениями липидного обмена [8], для дальнейшего анализа мы распределили всех пациентов на три подгруппы: мужчины, женщины до наступления менопаузы, женщины в менопаузе.

Основные характеристики трех подгрупп пациентов-носителей патогенной мутации *LDLR* приведены в таблице 2.

Мужчины-носители *LDLR* были достоверно моложе, чем неносители (46 ± 9 (43-49) vs 50 ± 12 (49-51), $p = 0,014$), с более высоким уровнем ОХС (9 (8-11) vs 7 (6-8), $p < 0,001$), ХС-ЛНП (6 (5-8) vs 5 (4-5), $p < 0,001$), холестерина не-липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП) (8 (6-9) vs 6 (5-7), $p < 0,001$). Пациенты этой группы в 6,684 раза чаще, по сравнению с мужчинами-неносителями, переносили коронарное шунтирование (95% доверительный интервал (ДИ): 3,041-14,688). В семейном анамнезе пациентов-носителей в 4,696 раза чаще, чем у мужчин-неносителей, были указания на ишемическую болезнь сердца (ИБС) (95% ДИ: 2,383-9,254). Также группы достоверно различались по среднему количеству баллов DLCN: 4 (1-7) vs 1 (0-4) ($p < 0,001$).

Менструрующие женщины-носители патогенной мутации *LDLR* и менструрующие женщины-неносители достоверно отличались по среднему уровню ОХС (9 ± 2 (8-10) vs 7 ± 2 (7-8), $p < 0,001$), ХС-ЛНП (6 (5-6) vs 5 (4-5), $p < 0,001$), ХС-нЛВП (7 ± 2 (7-8) vs 6 ± 2 (6-6), $p < 0,001$). Пациенток с ИБС в семейном анамнезе было в 2,844 раза больше, чем в группе неносителей (95% ДИ: 1,050-7,701). Суммарное количество баллов по шкале DLCN у носительниц составило 5 (4-7), тогда как у неносительниц — 2 (0-4) ($p < 0,001$).

¹ The Human Genome Variation Society. <http://www.hgvs.org> (06.11.2023).

² ClinVar. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> (06.11.2023).

Таблица 2

Характеристики пациентов-носителей патогенных мутаций *LDLR*

Показатель	Мужчины (n=46)	Менструрующие женщины (n=21)	Женщины в менопаузе (n=17)
Средний возраст, лет Ме (Q1-Q3)	46 (43-49)*	39 (32-44)	57 (54-63)
Показатели липидного обмена, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)			
ОХС, ммоль/л	9 (8-11)*	9 (8-10)*	10 (7-13)*
ХС-ЛНП, ммоль/л	6 (5-8)*	6 (5-6)*	7 (5-8)*
ТГ, ммоль/л	1 (1-2)	1 (1-1)	2 (1-2)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)
ХС-нелВП, ммоль/л	8 (6-9)*	7 (7-8)*	8 (6-11)*
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	26 (24-27)	22 (21-26)	27 (24-29)
ГБ, абс. (%)	8 (17,4)	1 (4,8)	3 (17,7)
АС БЦА, абс. (%)	29 (63,0)	9 (42,9)	12 (70,6)
ИБС, абс. (%):	14 (30,4)	1 (4,8)	3 (17,7)
ОИМ, абс. (%)	9 (19,6)	0 (0,00)	3 (17,7)*
Стентирование, абс. (%)	6 (13,0)	0 (0,00)	0 (0,00)
КШ, абс. (%)	12 (26,1)*	0 (0,00)	1 (5,9)
ОНМК, абс. (%)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,00)
СД, абс. (%)	1 (2,2)	1 (4,8)	3 (17,7)
ИБС в семейном анамнезе, абс. (%)	19 (41,3)*	11 (52,4)*	8 (47,1)*
ОНМК в семейном анамнезе, абс. (%)	7 (15,2)	4 (19,1)	3 (17,7)
Ксантомы, абс. (%)	3 (6,5)	0 (0,00)	3 (17,7)*
Ксантелазмы, абс. (%)	4 (8,7)	0 (0,00)	1 (5,9)
Липоидные дуги, абс. (%)	1 (2,2)	1 (4,8)	2 (11,8)
DLCN**, баллы, Ме (Q1-Q3)	4 (1-7)*	5 (4-7)*	8 (6-12)*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), ** — > 8 баллов (DLCN) — определенный диагноз СГХ, 6-8 баллов — вероятный, 3-5 баллов — возможный, < 3 баллов — маловероятный.

Сокращения: АС БЦА — атеросклероз брахиоцефальных артерий, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

У женщин-носителей *LDLR*, находящихся в менопаузе, достоверно выше средний уровень ОХС (10 (7-13) vs 8 (7-9), $p=0,009$), ХС-ЛНП (7 ± 3 (5-8) vs 5 ± 1 (5-5), $p=0,017$), ХС-нелВП (8 (6-11) vs 6 (5-7), $p=0,012$). Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в группе носителей встречался в 4,884 раза чаще, чем в группе неносителей (95% ДИ: 1,270-18,782). В 5,317 раза чаще пациентки-носители указывали на ИБС в семейном анамнезе (чаще чем пациентки-неносители, 95% ДИ: 1,796-15,744). Достоверно чаще (в 6,030 раза) у пациенток с верифицированным носительством патогенной мутации гена *LDLR* были диагностированы ксантомы (по сравнению с пациентками без *LDLR*, 95% ДИ: 1,546-23,523). Суммарное количество баллов по шкале DLCN у носительниц патогенной мутации составило 8 (6-12), тогда как у пациенток-неносительниц — 2 (0-4), $p < 0,001$.

Характеристики носителей патогенных мутаций *APOB*, ассоциированных с СГХ, представлены в таблице 3.

У мужчин-носителей патогенных мутаций *APOB* достоверно выше уровень ОХС (8 (7-8) vs 8 (6-8), $p=0,045$), уровень ХС-ЛНП (5 (4-6) vs 5 (5-6),

$p=0,003$), ХС-нелВП (7 (6-7) vs 6 (5-7), $p=0,040$). ИБС диагностирована в 3,187 раза чаще в группе носителей, по сравнению с группой неносителей (95% ДИ: 1,643-6,182), ОИМ — в 2,928 раза (95% ДИ: 1,438-5,961), стентирование коронарных артерий — в 2,228 раза (95% ДИ: 0,988-5,022), коронарное шунтирование — в 4,885 раза (95% ДИ: 2,112-11,298). Достоверно выше у пациентов-носителей оказалось и суммарное количество баллов по шкале DLCN (4 (2-5) vs 2 (0-2), $p < 0,001$).

У менструрующих женщин-носителей патогенных мутаций *APOB* достоверно выше средний уровень ХС-ЛНП (6 (6-6) vs 5 (4-5), $p=0,034$). Суммарное количество баллов по шкале DLCN у носительниц составило 5 (3-6), у неносительниц — 1 (0-2) ($p=0,023$).

Для группы женщин-носителей патогенных мутаций *APOB*, находящихся в менопаузе, характерны более молодой возраст (58 (51-63) vs 62 (56-68), $p=0,006$), более высокие средний уровень ОХС (8 (8-10) vs 8 (7-9), $p=0,004$), ХС-ЛНП (6 (5-6) vs 5 (4-6), $p=0,001$), ХС-ЛВП (2 (1-2) vs 1 (1-2), $p=0,049$), ХС-нелВП (7 (6-8) vs 6 (5-7), $p=0,010$), доля пациенток, перенесших стентирование коронарной арте-

Таблица 3

Характеристики пациентов-носителей патогенных мутаций *APOB*

Показатель	Мужчины (n=12)	Менструлирующие женщины (n=3)	Женщины в менопаузе (n=21)
Средний возраст, лет, Ме (Q1-Q3)	49 (46-52)	48 (42-50)	58 (51-63)*
Показатели липидного обмена, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)			
ОХС, ммоль/л	8 (7-8)*	9 (8-9)	8 (8-10)*
ХС-ЛНП, ммоль/л	5 (5-6)*	6 (6-6)*	6 (5-6)*
ТГ, ммоль/л	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*
ХС-нелВП, ммоль/л	7 (6-7)*	7 (3-11)	7 (6-8)*
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	26 (24-28)	21 (21-24)	26 (22-30)
ГБ, абс. (%)	9 (75,0)	1 (33,3)	12 (57,1)
АС БЦА, абс. (%)	10 (83,3)	0 (0,00)	18 (85,7)
ИБС, абс. (%):	6 (50,0)*	0 (0,00)	2 (9,5)
ОИМ, абс. (%)	4 (33,3)	0 (0,00)	2 (9,5)
Стентирование, абс. (%)	3 (25,0)*	0 (0,00)	2 (9,5)*
КШ, абс. (%)	3 (25,0)*	0 (0,00)	0 (0,00)
ОНМК, абс. (%)	1 (8,3)	0 (0,00)	0 (0,00)
СД, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,00)	0 (0,00)
ИБС в семейном анамнезе, абс. (%)	2 (16,7)	1 (33,3)	3 (14,3)
ОНМК в семейном анамнезе, абс. (%)	2 (16,7)	2 (66,7)	10 (47,6)*
Ксантомы, абс. (%)	1 (8,3)	0 (0,00)	5 (23,8)*
Ксантелазмы, абс. (%)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,00)
Липоидные дуги, абс. (%)	1 (8,3)	0 (0,00)	3 (14,3)
DLCN**, баллы, Ме (Q1-Q3)	4 (2-5)*	5 (3-6)*	1 (0-4)

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), ** — >8 баллов (DLCN) — определенный диагноз СГХ, 6-8 баллов — вероятный, 3-5 баллов — возможный, <3 баллов — маловероятный.

Сокращения: АС БЦА — атеросклероз брахиоцефальных артерий, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

рии (доля в 5,963 раза выше, чем в группе пациенток без *APOB*, 95% ДИ: 1,504-23,635). В 2,875 раза чаще пациентки-носители *APOB* указывали на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в семейном анамнезе (при сравнении с группой женщин без носительства *APOB*, 95% ДИ: 1,403-5,892). Достоверно чаще у пациенток-носительниц были выявлены ксантомы (в 4,383 раза, 95% ДИ: 1,834-10,473).

Согласно полученным данным, наиболее значимыми для прогноза вероятности идентификации носительства патогенных мутаций *LDLR* являются уровни ОХС, ХС-ЛНП, ИБС в семейном анамнезе, а также перенесенное коронарное шунтирование. Для верификации носительства патогенных мутаций *APOB* более значимыми оказались уровень ХС-ЛНП, ОНМК или ИБС в семейном анамнезе, липоидные дуги роговиц. Ксантомы, ОИМ или другие клинические проявления раннего атеросклероза, ИБС в семейном анамнезе не оказались прогностически значимыми — в случае диагностики потенциального носителя патогенных мутаций *APOB*. Таким образом, при скрининге пациентов-потенциальных но-

сителей СГХ с помощью шкалы DLCN или S.Broom возможна недооценка вероятности СГХ в связи с несоответствием критериев шкалы прогностическому вкладу клинических или анамнестических данных. Данные шкалы не учитывают эстрогеновый фон женщин-потенциальных носительниц СГХ. В то же время данные исследований свидетельствуют о том, что половые гормоны, молекулярные механизмы, специфичные для пола влияют на метаболизм глюкозы и липидов, а также энергетический обмен сердца и его функцию [9]. Считается, что половые гормоны участвуют в относительной защите от сердечно-сосудистых событий у женщин в пременопаузе. После менопаузы распространенность ССЗ постепенно увеличивается до уровней, наблюдаемых у мужчин [10].

Сообщается о гендерных различиях в отношении концентраций циркулирующих липидов и липопротеинов, при этом у женщин в пременопаузе концентрация ОХС и ХС-ЛНП ниже, чем у мужчин. Это делает гендерные различия в липидном обмене особенно интересными в отношении частоты и распространенности ССЗ [11].

Согласно нашим данным, менопауза (независимо от ее длительности и сроков наступления, ее характера — ранняя или физиологическая, естественная или хирургическая) является мощным фактором риска атеросклероза у женщин с нарушениями липидного обмена: шансы атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий увеличиваются в 5,283 раза, АССЗ — в 3,570 раза, ИБС — в 5,615 раза; а риск гипертонической болезни увеличивается в 2,944 раза.

До наступления менопаузы у женщин-носительниц СГХ-ассоциированных патогенных мутаций значительно реже, чем у носительниц СГХ в менопаузе, развиваются АССЗ. Так, ОИМ, стентирование или многососудистое поражение коронарных артерий не было выявлено ни у одной менструирующей пациентки-носительницы *LDLR*, у 1 — ИБС, тогда как у пациенток с *LDLR* и в менопаузе — у 7 (4,76% vs 41,18%). Диагностически значимыми у пациенток до менопаузы оказались лишь увеличение ХС-ЛНП и ИБС в семейном анамнезе; для пациенток в менопаузе — повышенный уровень ОХС, наличие ксантом, ОНМК или ИБС в семейном анамнезе. Диагностическое значение при скрининге мужчин с нарушениями липидного обмена на носительство *LDLR* принадлежит повышенному уровню ХС-ЛНП, ИБС в семейном

анамнезе, а также многососудистому поражению коронарных артерий.

Диагностически значимыми для определения носительства *APOB* у мужчин оказались повышенный уровень ХС-ЛНП и многососудистое поражение коронарных артерий (т.е. лишь два из трех критериев, важных для *LDLR*), у женщин до менопаузы — прогностически значимых критериев не выявлено вовсе, у женщин в менопаузе — повышенный уровень ХС-ЛНП, ОНМК в семейном анамнезе и ксантомы (также не соответствует перечню диагностически значимых для *LDLR* критериев).

Заключение

Диагностические критерии для выявления потенциальной СГХ различны для разных групп пациентов; их диагностическая значимость зависит от пола, а у женщин — репродуктивного статуса. Лишь часть критериев шкал DLCN и S.Broom могут быть применимы для оценки вероятности СГХ, и в большей степени для носительства *LDLR*, но не *APOB*.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017;10(2):72-9. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2017;10(2):72-9. doi:10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.
- Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4489. (In Russ.) Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489.
- Akiyama LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(9):e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461.
- Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2015;(2):5-16. (In Russ.) Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;(2):5-16.
- Khera AV, Hegele RA. What is familial hypercholesterolemia, and why does it matter? Circulation. 2020;141(22):1760-3.
- Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2019;15(1):58-98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2019;15(1):58-98.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kim ZF, Galyavich AS, Sadykova DI, et al. Clinical and laboratory characteristics of female patients of outpatient lipidologist. The Bulletin of Contemporary Clinical medicine. 2023;16(4):27-36. (In Russ.) Ким З.Ф., Галевич А.С., Садыкова Д.И. и др. Клинико-лабораторные характеристики женщин — пациентов амбулаторного приема липидолога. Вестник современной клинической медицины. 2023;16(4):27-36. doi:10.20969/VSKM.2023.16(4).27-36.
- Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. Nat. Med. 2019;25(11):1657-66.
- Von Hafe P. Gender differences in lipid profile and therapy. Rev. Port. Cardiol. 2019;38(8):571-2.
- Pellegrini M, Pallottini V, Marin R, et al. Role of the sex hormone estrogen in the prevention of lipid disorder. Curr. Med. Chem. 2014;21(24):2734-42.