

Распространенность семейной гиперлипидемии у больных с ранним развитием острого коронарного синдрома

А.О. Аверкова¹, В.А. Бражник^{1,2}, О.С. Королева^{1,2}, Е.А. Зубова^{1,2}, Н.Р. Хасанов³, Е.Н. Иванцов³,
Ф.А. Магамедкеримова³, Ю.М. Чичков⁴, М.А. Чичкова⁴, О.С. Козлова⁴, Н.В. Коваленко⁵,
Е.Д. Космачева⁵, С.А. Рафф⁵, Д.А. Затейщиков^{1,2}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,
²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы,

³ГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,

⁴ФГБОУ «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,

⁵ГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

The prevalence of familial hyperlipidemia in patients with the early onset of acute coronary syndrome

A.O. Averkova¹, V.A. Brazhnik^{1,2}, O.S. Koroleva^{1,2}, E.A. Zubova^{1,2}, N.R. Hasanov³, E.N. Ivantsov³,
F.A. Magamedkerimova³, U.M. Chichkov⁴, M.A. Chichkova⁴, O.S. Kozlova⁴, N.V. Kovalenko⁵,
E.D. Kosmacheva⁵, S.A. Raff⁵, D.A. Zateyshchikov^{1,2}

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²City clinical hospital No 51 of State healthcare agency, Moscow, Russia,

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia,

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia,

⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Аннотация

Семейная гиперлипидемия (СГ) – это аутосомно-доминантное генетическое заболевание с частотой встречаемости в общей популяции от 1:200 до 1:500. Целью настоящего исследования являлась оценка встречаемости СГ у больных острым коронарным синдромом (ОКС), развившимся в молодом возрасте. Данное исследование – часть многоцентрового клинического наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. Из 1754 отобрано 322 больных, среди них индексный эпизод обострения ИБС у мужчин развился в возрасте ≤55 лет, у женщин – ≤60 лет. Частота определенной/ возможной СГ по критериям голландских липидных клиник составила 1,9% и по критериям Simone Broome Register доля больных с вероятной СГ составила 6,5%. Это количество почти в 4 раза выше, чем в общей популяции, при использовании тех же диагностических шкал. У больных с клиническими признаками СГ чаще наблюдается более тяжелое течение ОКС. Таким образом, наши данные свидетельствуют в пользу целесообразности включения мероприятий по выявлению СГ в практику ведения больных ОКС. По-видимому, в Российской Федерации следует разработать свои критерии СГ, учитывающие возможности получения соответствующей клинической информации.

Ключевые слова: семейная гиперлипидемия, острый коронарный синдром, наследственность.

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder with an estimated prevalence of 1:200–1:500 in the general population. The aim of the present study is to assess FH prevalence in patients who survived the onset of the acute coronary syndrome (ACS) at their young age. The given work is a part of a multi-center clinical observational project ORACUL-II.

322 patients out of 1,754 ACS patients who had early IHD attacks (men aged ≤55; women – ≤60) were selected for the study. The prevalence of definite/probable FH by the Dutch Lipid Clinic Network criteria was 1.9%; by the Simone Broome Register criteria, patients with possible FH equaled to 6.5%. These number is four times higher than in general population, if to use similar diagnostic scales. Patients with clinical signs of familial hypertension suffer of more serious ACS form. Thus, our findings may advocate for better FH diagnosing in patients with ACS. It seems reasonable to develop our own specific criteria of FH diagnostics for the Russian Federation taking into account a real possibility of acquiring necessary clinical data.

Key words: familial hypercholesterolemia, acute coronary syndrome, heredity.

Проблема наследственности в развитии так называемого раннего атеросклероза имеет длительную историю изучения. К настоящему моменту наибольшее число исследований в этой

области относится к изучению генетической предрасположенности. Концепция, лежащая в основе подобных представлений, рассматривает атеросклероз как многофакторное заболевание,

развитие которого может существенно ускориться при наличии определенных генетических вариантов некоторых белков, участвующих в патогенезе заболевания. При этом структура или экспрессия белка не являются критически значимыми, а лишь увеличивают вероятность ускоренного развития патологического процесса [1]. Другой подход, реализуемый в последние годы, связан с появлением методик полногеномного секвенирования. При этом удалось обнаружить значительное число патологических вариантов генов, вызывающих развитие семейной гиперлипидемии (СГ), которая представляет собой аутосомно-доминантное генетическое заболевание с частотой встречаемости в общей популяции от 1:200 до 1:500 [2, 3]. Крайне важным является раннее выявление данного заболевания, так как своевременное лечение может снизить риск развития преждевременного атеросклероза [4, 5]. Существуют две основные диагностические шкалы для выявления СГ — так называемые критерии сети голландских липидных клиник, включенные в рекомендательные документы Европы и Америки [3, 6, 7], а также, критерии регистра Simone Broome, принятые в Великобритании [8, 9]. Недостаточная диагностика СГ в общей популяции является одной из актуальнейших проблем современной кардиологии, так как зачастую у больных, не знающих о наличии у них СГ, первым проявлением СГ становится острый коронарный синдром (ОКС) [10]. Выявление СГ во время госпитализации по поводу ОКС позволяет отобрать больных для углубленного молекулярно-генетического тестирования, на основе которого затем возможно построить план выявления СГ у клинически здоровых родственников (проведение каскадного скрининга) [11-13].

Целью настоящего исследования являлась оценка встречаемости СГ у больных «ранним» ОКС.

Материалы и методы

Данное исследование является частью многоцентрового клинического наблюдательного проекта ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения), направленного на разработку индивидуализируемой модели риска развития неблагоприятных исходов ИБС и осложнений вследствие проводимой терапии с учетом клинико-инструментальных, биохимических и генетических параметров у больных, перенесших острый коронарный синдром. В исследование включали

больных, поступивших по поводу ОКС, при условии наличия у них показаний для проведения инвазивного лечения, независимо от того, проводилось ли в результате вмешательство или нет. Таким образом, больные ОКС без подъема сегмента *ST* должны были соответствовать критериям очень высокого, высокого или промежуточного риска, кроме того, включали и больных из группы низкого риска в случае выявления у них эпизодов ишемии миокарда любым способом на фоне максимальной антиангинальной терапии. Больные ОКС с подъемом *ST* или уже сформировавшимся крупноочаговым инфарктом миокарда: больные, которые были госпитализированы с симптомами, обусловленными острым инфарктом (давность инфаркта не более 10 дней к моменту госпитализации), и, по крайней мере, с одним из следующих дополнительных критериев, выявленных при поступлении в стационар: элевация *ST* — стойкое повышение *ST* на 1 мм в двух смежных отведениях от конечностей или повышение *ST* на 2 мм в двух соседних грудных отведениях; появление новой блокады левой ножки пучка Гиса; динамика острого инфаркта миокарда (появление патологических *Q*, снижение *R*, изменение конечной части желудочкового комплекса); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: отсутствие согласия больного на участие в исследовании и невозможность контакта с больным после выписки.

Исследование было одобрено локальными этическими комитетами участвующих центров.

В период с декабря 2014 г. по октябрь 2016 г. в 4 исследовательских центрах Москвы, Казани, Астрахани и Краснодара наблюдались 1754 больных. В данный анализ отобрано 322 больных, у которых индексный эпизод обострения ИБС развился в раннем возрасте (мужчины в возрасте ≤ 55 лет, женщины в возрасте ≤ 60 лет) (рис. 1).

Оценка наличия СГ производилась на основании возраста, личной и семейной истории преждевременного развития атеросклероза, а также уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с использованием шкалы голландских липидных клиник [3, 6, 7] и критериев Simone Broome Register [8, 9].

Ряду больных с возможной или определенной СГ проведено молекулярное генетическое тестирование в лаборатории Health-in-Code (Ля Корунья, Испания) методом массивного параллельного секвенирования с применением панели из 6 генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией, а именно APOB, APOE, LDLR, LDLRAP1, PCSK9, SLCO1B1.

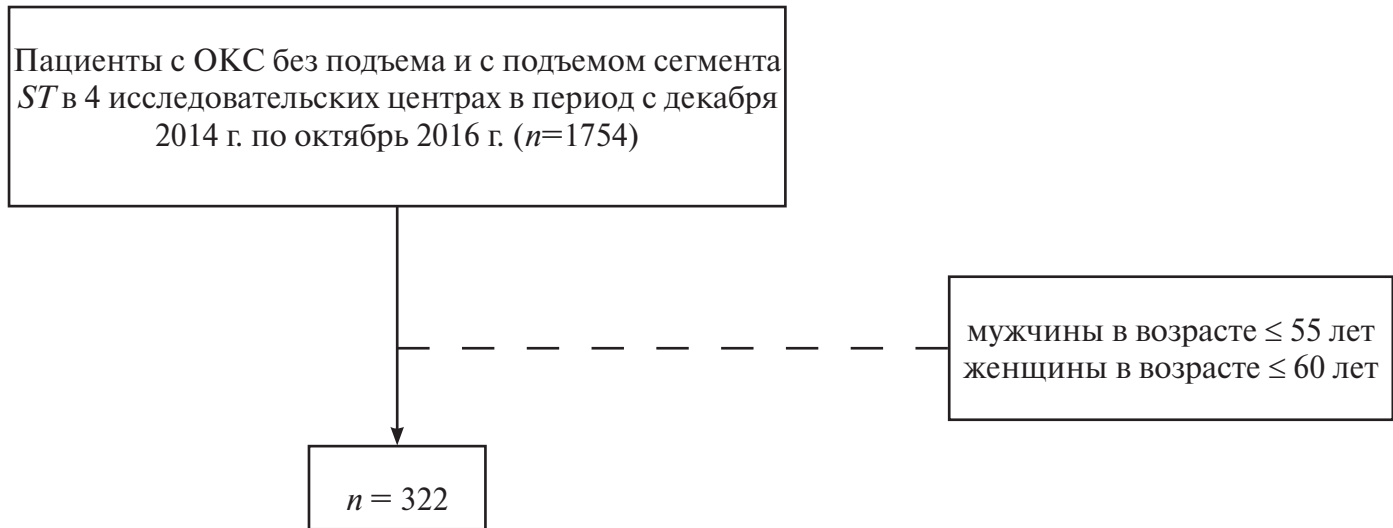


Рис. 1. Отбор больных для исследования.

Статистический анализ проводился методом однофакторного дисперсионного анализа, метода χ^2 и непараметрического теста Крускала–Уоллиса, использованных для сравнения клинических характеристик в группах больных с СГ и без нее для каждой диагностической шкалы. Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS Statistica (IBM SPSS

StatisticsVersion 23 для Windows). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ОКС без подъема сегмента ST наблюдался у 153 (47,5%), а ОКС с подъемом сегмента ST – у 169 (52,5%) больных. Среди пациентов, госпитализированных с ранним развитием ОКС, у 6

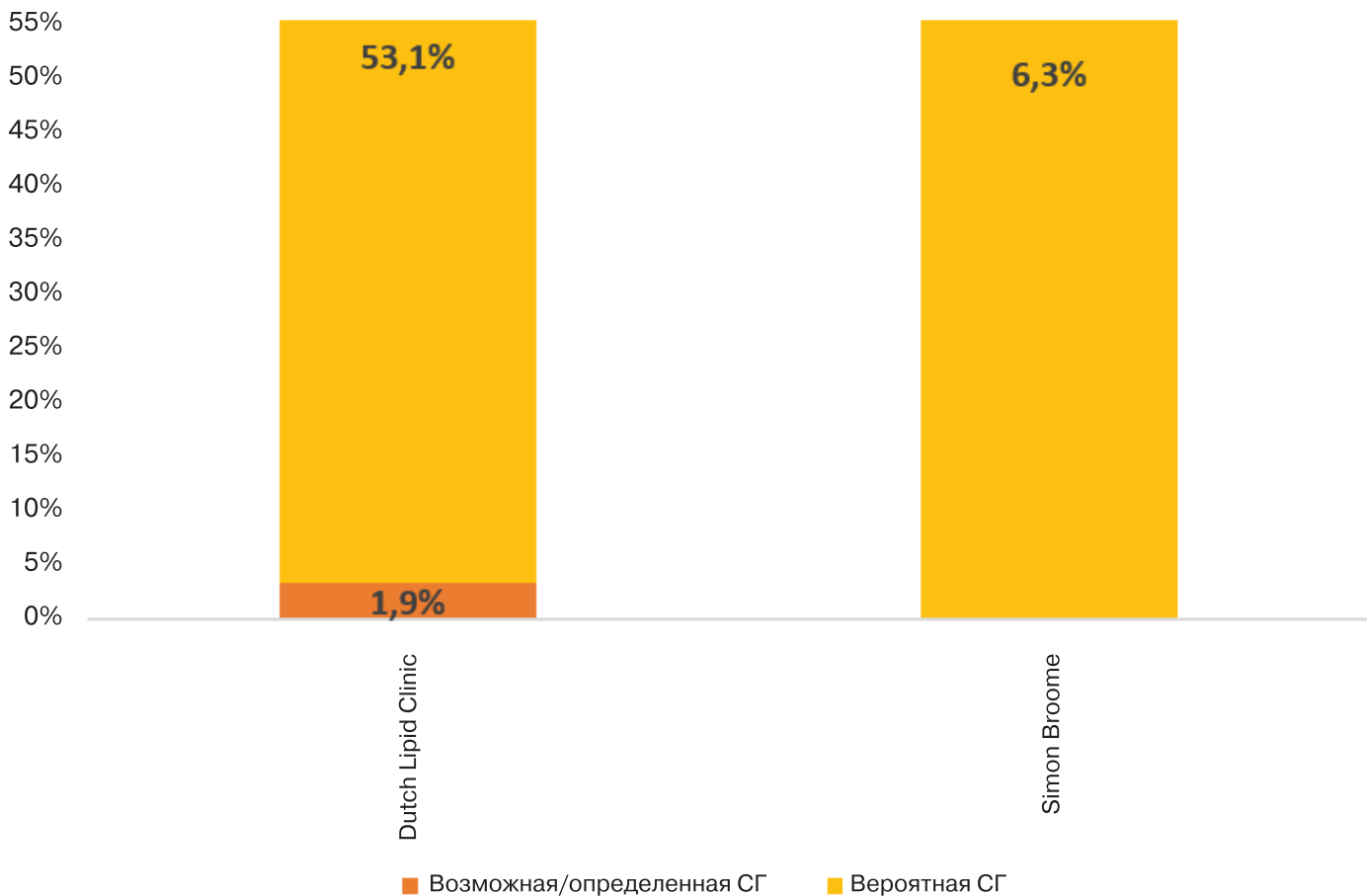


Рис. 2. Семейная гиперлипидемия у больных с ОКС в молодом возрасте в исследовании ОРАКУЛ II.

(1,9%) была определенная/возможная СГ, а у 171 (53,1%) – вероятная СГ согласно шкале голландских липидных клиник (рис. 2). По алгоритму Simone Broome был выявлен лишь 21 (6,3%) пациент с СГ.

Основные характеристики больных с ранним развитием ОКС в зависимости от диагностической шкалы выявления СГ представлены в таблице. СГ чаще наблюдалась у больных с отягощенной наследственностью. Также у пациентов с СГ был ожидаемо более высокий уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Доля больных с СГ, госпитализированных с ОКС, остается неизвестной, так как по данным небольших исследований она варьирует от 12% до более 50% у пациентов в возрасте моложе 60 лет [14, 15].

В данном исследовании доля больных с определенной/ вероятной СГ (по критериям сети голландских липидных клиник) составила 1,9% среди пациентов с ранним развитием ОКС. Это количество почти в 4 раза выше, чем в общей популяции, при использовании тех же диагностических шкал [2]. Лишь в одном крупном когор-

ном исследовании, включавшем 1451 больного с ОКС в молодом возрасте, проводилась аналогичная оценка и доля больных с определенной/ вероятной СГ и ранним развитием ОКС составила 4,8% [16].

Остальные исследования проводились около 20 лет назад и имели очень маленькую выборку, а также различные критерии диагностики СГ, с учетом либо наличия мутаций, либо клинических критериев [14, 15, 17, 18]. Так, в 1995 г. Dorsch. и соавт. в группе из 292 больных ОИМ моложе 60 лет диагностировали СГ у 12,3% пациентов, основываясь лишь на уровне холестерина ЛПНП [14]. С применением только лишь генетических критериев СГ сходная частота (16,4%) была определена у 412 мужчин моложе 60 лет, которым проводилась коронароангиография по поводу ангинозных болей в Канаде с 1993 по 1995 г. [17]. Есть также данные исследования, проводившегося с 1986 по 1987 г. у 102 пациентов с ИБС в возрасте моложе 60 лет, из них у 54% были выявлены семейные нарушения липидного обмена, определенные на основании повышения уровня ЛПНП у обследуемых и членов

Таблица

Основные характеристики больных с ранним развитием ОКС и семейной гиперлипидемией в зависимости от диагностической шкалы (n=322)

	Критерии сети голландских липидных клиник				Simone Broome Register		
	возможная/ определенная СГ (>5 баллов)	вероятная СГ (3-5 баллов)	нет СГ	p	вероятная СГ	нет СГ	p
Количество	6 (1,9%)	171 (53,1%)	145 (45%)		21 (6,5%)	301 (93,5%)	
ОКС с подъемом ST/без подъема ST	6 (3,6%)/0	78 (46,2%)/93 (60,8%)	85 (50,3%)/60 (39,2%)	0,004	16 (9,5%)/5 (3,3%)	153 (90,5%)/148 (96,7%)	0,04
Возраст, женщины	52±4,6	52,8±6,6	50,4±8,8	0,383	54,6±3,6	51,7±7,6	0,330
Возраст, мужчины	47±1,7	49,2±5,1	48,2±6,2	0,344	47,2±5,4	48,8±5,6	0,299
Женщины	3 (50%)	49 (28,7%)	28 (19,3%)	0,057	7 (33,3%)	73 (24,3%)	0,245
Наследственность: отягощена не отягощена неизвестна	5 (83,3%) 1 (16,7%) 0	144 (84,2%) 16 (9,4%) 11 (6,4%)	6 (4,1%) 81 (55,9%) 58 (40%)	<0,001	19(90,5%) 1 (4,8%) 1 (4,8%)	136(45,2%) 97 (32,2%) 68 (22,6%)	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа	1 (16,7%)	21 (12,3%)	24 (16,6%)	0,550	2 (9,5%)	46 (14,8%)	0,399
Холестерин общий, ммоль/л	8,3±2,2	5,9±1,3	5,35±1,2	<0,001	7,9±1,3	5,5±1,2	<0,001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	6,15±1,7	3,3±1,1	2,7±0,7	<0,001	5,0±1,4	3,0±1,0	<0,001
Выявленные генетические изменения	Мутация p.Val273_Cys313del гена LDLR -p.Ala776Ser гена LDLR Полиморфизм -p.Cys130Arg гена APOE -p.Ser461Phe гена HNF4A						

их семей [15]. В 33 семьях, имевших двух и более родственников первой линии родства с ранним развитием ИБС – в возрасте до 55 лет, в США в 1975 г. у 75% отмечалось повышение уровня липидов, а у 3% были выявлены моногенные нарушения, ассоциированные с СГ [18]. Не так давно стало также известно о 2% доле больных с редкой мутацией гена рецептора ЛПНПР среди молодых пациентов с развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте [19]. В крупном популяционном исследовании в Дании у 700 000 обследованных на основании алгоритма голландских липидных клиник СГ была выявлена лишь у 0,5% (1:200) участников [2], а генетическое подтверждение гетерозиготной СГ было проведено у 0,3% (1:244) [20].

Обращает на себя внимание, что, по нашим данным, у больных с наличием клинических признаков СГ чаще ОКС протекает с подъемом сегмента ST по сравнению с остальными больными «ранним» атеросклерозом, что указывает на дополнительную значимость своевременного выявления данной патологии. Косвенно наши данные подтверждают тем, что у больных СГ, перенесших ОКС, по данным D. Nanchen [21], прогноз существенно хуже чем, у остальных больных.

Пациентка с определенной СГ (11 баллов) оказалась гетерозиготным носителем мутации p.Val273_Cys313del гена LDLR, ранее описанной у одного пациента с СГ [22]. У больного с возможной СГ (6 баллов) была выявлена мутация p.Ala776Ser гена LDLR, для которой на данный момент не определена клиническая значимость и не описана связь с СГ. Однако существуют данные о том, что мутации сходной локализации являются непатогенными [23]. Еще у одного больного, имеющего 6 баллов, был выявлен полиморфизм гена APOE (гетерозиготное носительство p.Cys130Arg). Влияние данного аллеля на уровень липопротеинов может несколько увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [24].

И наконец, у больного с возможной СГ (6 баллов), страдающего сахарным диабетом, было обнаружено гетерозиготное носительство полиморфизма p.Ser461Phe гена HNF4A, мутации в котором ассоциированы с развитием сахарного диабета MODY 1-го типа, но с поздней его манифестацией [25].

Ограничением исследования является недостаточность информации по поводу клинических признаков накопления холестерина в тканях, а также информации о повышении уровня ЛПНП у родственников, поэтому недостающая инфор-

мация расценивалась как 0 баллов по шкале голландских липидных клиник. Вероятным диагнозом считался при наличии 3-5 баллов, а при наличии более 6 баллов СГ расценивали как возможную/определенную.

Таким образом, наши данные свидетельствуют в пользу целесообразности включения мероприятий по выявлению СГ в практику ведения больных ОКС. По-видимому, в Российской Федерации следует разработать собственные критерии СГ, учитывающие возможности получения соответствующей клинической информации.

Литература

1. Д.А. Затеищиков Л. О. М., О.С. Чумакова, М.А.Евдокимова, И.В. Зотова, Б.А. Сидоренко. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2014; 1: 84-91 [D.A. Zateyshchikov, O.S. Chumakova, M.A. Evdokimova, I.V. Zotova, B.A. Sidorenko. Genetic research in cardiology: prognosing outcomes and the problem of personified treatment. *Kremljovskaya medicina. Klinichesky vestnik.* 2014; 1: 84-91].
2. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(11): 3956-3964.
3. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478-90a.
4. Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962-971.
5. Marks D., Thorogood M., Neil H. A. W., Humphries S. E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 168(1): 1-14.
6. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32(14): 1769-1818.
7. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015; 22(7): 849-854.
8. Wierzbicki A.S., Humphries S.E., Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *Brit. Med. J.* 2008; 337.
9. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Scientific Steering Committee on behalf*

of the Simon Broome Register Group. *Brit. Med. J.* 1991; 303 (6807): 893-896.

10. Foody J.M. Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice. *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (2): 119-125.

11. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Brit. Med. J.* 2008; 337.

12. Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N. et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010; 209 (1): 189-194.

13. Robinson J.G., Goldberg A.C. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5 (3): S18-29.

14. Dorsch M.F., Lawrance R.A., Durham N.P., Hall A.S. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed after AMI. *Brit. Med. J.* 2001; 322 (7278): 111.

15. Genest J.J., Jr., Martin-Munley S.S., McNamara J.R. et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation.* 1992; 85 (6): 2025-2033.

16. 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): 2438-2445.

17. Gaudet D., Vohl M.-C., Julien P. et al. Relative contribution of low-density lipoprotein receptor and lipoprotein lipase gene mutations to angiographically assessed coronary artery disease among French Canadians. *Amer. J. Cardiol.* 82 (3): 299-305.

18. Williams R.R., Hopkins P.N., Hunt S.C. et al. Population-based frequency of dyslipidemia syndromes in coronary-prone families in Utah. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (3): 582-528.

19. Do R., Stitzel N.O., Won H.-H. et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature.* 2015; 518 (7537): 102-106.

20. Sjouke B., Kusters D. M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (9): 560-565.

21. Nanchen D., Gencer B., Muller O. et al. Prognosis of Patients With Familial Hypercholesterolemia After Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2016; 134 (10): 698-709.

22. Usifo E., Leigh S.E.A., Whittall R.A. et al. Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Familial Hypercholesterolemia Variant Database: Update and Pathological Assessment. *Ann. Hum. Genet.* 2012; 76 (5): 387-401.

23. Bertolini S., Pisciotta L., Rabacchi C. et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis.* 2013; 227 (2): 342-348.

24. Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *J.A.M.A.* 2007; 298 (11): 1300-1311.

25. Hani E.H., Suaud L., Boutin P. et al. A missense mutation in hepatocyte nuclear factor-4 alpha, resulting in a reduced transactivation activity, in human late-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (3): 521-526.