

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Корнева В. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Тихова Г. П.²

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственной патологией, сопровождающейся повышением уровня холестерина, и способствует раннему развитию атеросклероза, однако частота развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СГХС варьируема, и требует уточнения роль дополнительных факторов, определяющих риск развития ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель. Оценить у пациентов с гетерозиготной СГХС ассоциацию ИБС и классических факторов риска (пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, уровень холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой плотности (ХС ЛВП), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям), наличием мутации рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

Материал и методы. Обследовано 253 пациента старше 18 лет с гетерозиготной СГХС, диагностированной согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network, (средний возраст — 51±3,4 год). 109 пациентам (43%) выполнено генетическое обследование. ИБС была диагностирована у 106 (41,8%), острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли 63 (24,9%) пациента.

Результаты. При СГХС ИБС ассоциировалась со следующими факторами риска: АГ, возраст старше 40 лет, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. Увеличение уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль повышал частоту развития ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС на 4,5% до достижения показателя ХС ЛНП 8,5 ммоль/л. При значениях ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л увеличение частоты ИБС происходит на 1-2%. У пациентов с мутацией рецептора ЛНП ИБС развивается на 5 лет раньше. Ассоциации типа мутации рецептора ЛНП с ИБС не выявлено.

Заключение. Основными факторами риска, ассоциирующимися с ИБС, при гетерозиготной СГХС являются: АГ, возраст старше 40 лет, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. Связь уровня ХС ЛНП и частоты выявления ИБС у пациентов с СГХС не линейна.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 104–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-104-110>

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ИБС, мутация рецептора ЛНП, уровень холестерина ЛНП.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;
²ФГБУН Институт леса Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия.

Корнева В. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Тихова Г. П. — ведущий математик Лаборатории физиологии и цитологии древесных растений.

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

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network.

Рукопись получена 08.03.2017
Рецензия получена 29.03.2017
Принята к публикации 05.04.2017

ANALYSIS OF THE TRADITIONAL RISK FACTORS INFLUENCE ON DEVELOPMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Korneva V. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Tikhova G. P.²

Familial hypercholesterolemia (FH) is inherited pathology with increased level of cholesterol, and predisposes for early development of atherosclerosis, but prevalence of cardiovascular pathology in FH patients varies, and demands for more precise definition of additional factors of risk of ischemic heart disease (IHD).

Aim. To evaluate in FH patients an association of IHD and classical risk factors (sex, age, arterial hypertension (AH), smoking, obesity, cholesterol of low density lipoproteides (LDL-C) and high density (HDL-C), complicated heredity for cardiovascular disorders), mutation of LDL receptors.

Material and methods. Totally, 253 patients studied, age 18 and older, with heterozygous FCHE, diagnoses according to Dutch Lipid Clinic Network, (mean age — 51±3,4 y.o.). 109 patients (43%) underwent genetic test. IHD was diagnosed in 106 (41,8%), anamnesis of acute myocardial infarction (MI) had 63 (24,9%) patients.

Results. In FH, IHD was associated with the following risk factors: AH, age older 40 y., complicated inheritance for cardiovascular pathology. An increase of LDL-C level by every 1 mM increased the prevalence of CHD in heterozygous FCHE

patients by 4,5% up to LDL-C 8,5 mM/L. In higher LDL-C values IHD prevalence increases by 1-2%. In patients with mutation of LDL receptor, IHD develops 5 years earlier. There was no association revealed for the type of mutation and IHD.

Conclusion. The main risk factors associated with CHD in heterozygous FH are AH, age more than 40 y.o., complicated inheritance for cardiovascular diseases. The relation of LDL-C and IHD prevalence in FH patients is not linear.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 104–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-104-110>

Key words: familial hypercholesterolemia, IHD, CHD, LDL receptor mutation, LDL cholesterol level.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Institute of the Forestry of Karelia Scientific Center of RAS, Petrozavodsk, Russia.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственной патологией, сопровождающейся повышением уровня холестерина, и способствует раннему развитию атеросклероза. Частота развития

сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СГХС варьируема, требует уточнения роль дополнительных факторов, определяющих риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Средний возраст

развития ИБС у мужчин с СГХС составляет около 40 лет, у женщин — 50 лет, однако есть работы, показавшие более позднее развитие ИБС у пациентов с СГХС [2]. Роль влияния “классических” факторов риска (ФР) на развитие ИБС у пациентов с СГХС до сих пор окончательно не изучена, высказывается предположение, что их вклад у пациентов с СГХС может отличаться от общей популяции [3, 4], что связано с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Показано, что такие заболевания как СГХС могут иметь этнические особенности [5].

В связи с этим, возникает необходимость оценки роли классических факторов риска в развитии ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС в российской популяции.

Цель: оценить ассоциацию ИБС и классических факторов риска (пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, уровень холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛВП), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям), наличия мутации рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

Материал и методы

Обследовано 253 пациента старше 18 лет с СГХС, диагностированной согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN, Нидерланды) [6]. Средний возраст $51 \pm 3,4$ год. У 101 пациента (39,9%) выявлена определенная СГХС, у 26 (10,2%) — вероятная и 126 (49,8%) — возможная СГХС. 109 пациентам (43%) выполнено генетическое обследование (ФГБНУ “ИЭМ”, Санкт-Петербург, д.м.н. Манделъштам М. Ю.). Все больные, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. Мутации рецептора ЛНП были выявлены у 42% пациентов с определенной СГХС.

Всем обследованным проводили анализ показателей липидного спектра, глюкозы, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиоскопию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ТС БЦА), аппарат “Vivid 7”.

Анализ липидов крови проводили на анализаторе “Cobas Integra 400+”. Показатели липидного спектра оценивались до начала гиполипидемической терапии.

Оценивались также следующие ФР атеросклероза: пол, возраст, курение, АГ (повышение артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст., без гипотензивной терапии), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (учитывался дебют ИБС у женщин старше 55 лет и у мужчин старше 45 лет), ожирение (индекс массы тела более 29 кг/м^2). Пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались.

ИБС была диагностирована у 106 пациентов (41,8%). Формы ИБС: стабильная стенокардия — 86

человек (81,1%), острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе — 63 пациента (24,9%). Стенокардия диагностировалась согласно существующим национальным и европейским рекомендациям (2013) на основании анализа типичной клинической картины, далее по показаниям пациентам выполнялись стресс-тесты для стратификации риска и коронароангиография (выполнена 11 пациентам, 10,3%). Факт перенесенного ОИМ устанавливался на основании медицинской документации (клиника, биомаркеры, данные ЭКГ, эхокардиоскопии). В группе пациентов с гетерозиготной СГХС, имеющих в анамнезе ИМ, средний возраст был достоверно выше по сравнению с пациентами без ОИМ в анамнезе: $61,09 \pm 1,58$ лет по сравнению с $47,88 \pm 1,17$ лет у лиц без ИМ ($p < 0,0001$).

У пациентов до 40 лет стенокардия не диагностировалась, в возрасте 40-55 лет диагностирована у 41%, у остальных дебютировала после 55 лет. У пациентов из группы возможной СГХС частота встречаемости ИБС составила 27%, в группе вероятной СГХС — 50%, а в группе, определенной СГХС — 58,6%. Встречаемость ОИМ в группе возможной СГХС составила 18,5%, вероятной — 26,9%, определенной — 30%.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы “Statistica v. 10”, различия между группами попарно оценивались с использованием метода Тьюки. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для исследования сочетанного влияния зарегистрированных факторов риска на частоту развития ИБС и ОИМ в группах пациентов с СГХС был применен метод логистической регрессии с двумя вариантами значения отклика — наличие/отсутствие патологии (1/0). Результатом такого анализа является формула расчета отношения шансов для исследуемой патологии.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов с ИБС был выше ($59,87 \pm 1,30$ лет), чем пациентов без ИБС $43,27 \pm 1,38$ ($p < 0,0001$). Средний возраст дебюта ИБС — 47,6 лет, у мужчин — 42,5 года, у женщин — 51,7 лет. У лиц, имеющих ИБС, были достоверно выше исходные уровни ОХС $9,92 \pm 0,19$ ммоль/л по сравнению с лицами без ИБС $9,13 \pm 0,11$ ($p = 0,0002$), уровень ХС ЛНП также был достоверно выше среди лиц с ИБС ($7,10 \pm 0,18$ ммоль/л по сравнению с $6,47 \pm 0,11$ у лиц без ИБС ($p = 0,0027$)). ИМТ, количество курящих пациентов, средний уровень глюкозы в обеих группах достоверно не различались. У пациентов с гетерозиготной СГХС с ИБС достоверно чаще встречалась АГ — выявлена у 94 (83,9%) по сравнению с 68 (50,3%) пациентами из группы без ИБС ($p = 0,0006$). Количество мужчин было выше среди

Таблица 1
Клинико-биохимическая характеристика
пациентов с СГХС

Показатель	ИБС есть (N=106)	ИБС нет (N=147)	P
	M±m	M±m	
Возраст, лет	59,87±1,30	43,27±1,38	<0,0001
Мужчин, n (%)	57 (53,8%)	102 (69,4%)	0,015
DLCN, баллы	9,33±0,58	6,67±0,43	0,0002
АГ, n (%)	92 (86,7%)	68 (46,2%)	<0,0001
Курение, n (%)	26 (24,5%)	36 (24,4%)	0,990
ИМТ ≥25 кг/м ²	87 (82,2%)	107 (72,7%)	0,287
ИМТ ≥29 кг/м ²	42 (39,6%)	41 (27,8%)	0,267
ОХС, ммоль/л	9,92±0,19	9,13±0,11	0,0002
ХС ЛНП, ммоль/л	7,10±0,18	6,47±0,11	0,0027
ТГ, ммоль/л	1,87±0,09	1,93±0,11	0,70
ХС ЛВП, ммоль/л	1,44±0,05	1,54±0,04	0,14
Глюкоза, ммоль/л	4,97±0,69	5,72±3,30	0,12

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network.

лиц без ИБС 102 (69,4%) по сравнению с пациентами с ИБС — 57 (53,8%), p<0,01.

СГХС — генетическое заболевание, наиболее частой причиной которого является мутация рецептора липопротеидов низкой плотности. Нами при

проведении генетического анализа у 21 пациента была выявлена мутация в рецепторе ЛНП (у 14 пациентов без клинической картины ИБС и у 7 с ИБС). Таким образом, ИБС у пациентов с мутацией рецептора ЛНП была диагностирована в 33,3% случаев. Возраст пациентов с ИБС, имеющих мутацию, был значимо меньше по сравнению с общей группой пациентов с СГХС и ИБС, составив соответственно 42,4±1,2 по сравнению с 59,87±1,3 лет (p<0,05). Средний возраст пациентов, имеющих мутацию и проявления ИБС, был больше: 42,4±1,2 лет по сравнению с пациентами с выявленной мутацией, но без ИБС — 35,2±1,4.

Различий по типу мутаций среди лиц с клиническими проявлениями атеросклероза и без них в обследуемой выборке пациентов выявить не удалось (табл. 2).

Как представлено в таблице 2, и у пациентов с ИБС, и у пациентов без картины ИБС могут быть выявлены мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, или же миссенс-мутации (приводящие к замене аминокислот в последовательности рецепторного белка). Более того, ряд идентичных мутаций с.1340 C > G (S447C [S426C]), с.1936 C > A (L646I [L625I]), с. 192del10/ins8 (Fs S65: D129X [Fs S44: D108X]), с. 313 + 2 T > G, с.1532 T > C (L511S [L490S]), с.1532 T > C (L511S [L490S]), с.1532 T > C (L511S [L490S]), с.58 G > A (G(-2)R, G20R)+ с.925-931del7 (Fs E287:V348X, FsE308:V369X)

Таблица 2
Мутации рецептора ЛНП у пациентов с СГХС

Мутации	Пациенты с ИБС (n=7)	Пациенты без ИБС (n=14)
	с. 1340 C > G (S447C [S426C]) + с. 1936 C > A (L646I [L625I]); с. 1686del8/insT (FsW562: L568X [Fs W541: L547X]) + с. 1194 C > T (I398I [I377I]); с. 1532 T > C (L511S [L490S]); с. 618 T > G (S185R, S206R); с. 192del10/ins8 (Fs S65: D129X [Fs S44: D108X]); с. 313+2 T > G, с. 245G > C; p.Cys82Ser [p.C61S]; с. 1222G > A (E408K, E387K)	с. 1859 G > C (W620S [W599S]); с. 192del10/ins8 (Fs S65: D129X [Fs S44: D108X]); с. 313+2 T > G; с. 245G > C; p.Cys82Ser [p.C61S]; с. 1340 C > G (S447C [S426C]); с. 1936 C > A (L646I [L625I]); с. 1532 T > C (L511S [L490S]); с. 58 G > A (G(-2)R, G20R)+ с. 925-931del7 (Fs E287:V348X, FsE308:V369X)

Примечание: наличие у одного пациента нескольких дефектов в гене рецептора ЛНП обозначено знаком "+".

Таблица 3
Ассоциация между развитием ИБС/ОИМ и факторами риска
сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гетерозиготной СГХС

Факторы риска	ОШ ИБС	ОШ ОИМ
Мутация р. ЛНП	0,66 (0,24; 1,81) p=0,42	1,03 (0,34; 3,22) p=0,95
Мужчин/женщин	0,76 (0,43; 1,34) p=0,936	2,07 (1,12; 3,86) p=0,021
АГ	7,29 (3,58; 14,85) p<0,0001	5,73 (2,32; 14,17) p=0,0002
Курение	1,0 (0,43; 2,32) p=0,99	2,5 (0,99; 6,30) p=0,052
ИМТ ≥25 кг/м ²	1,75 (0,62; 4,93) p=0,29	2,18 (0,66; 7,16) p=0,20
ИМТ ≥29 кг/м ²	1,66 (0,68; 4,05) p=0,26	1,50 (0,60; 3,76) p=0,39
Возраст ≥40 лет	6,71 (2,44; 18,43) p=0,0002	1,56 (0,56; 4,34) p=0,40
Отягощенная наследственность	1,97 (1,03; 3,75) p=0,04	2,35 (1,06; 5,21) p=0,035

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ФР — факторы риска, ОШ — отношение шансов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, мутация р. ЛНП — мутация рецептора ЛНП, ИМТ — индекс массы тела.

были обнаружены и в той, и другой подгруппе [7]. Нами не выявлено достоверной связи наличия мутации рецептора ЛНП с ИБС и ОИМ у пациентов с СГХС (табл. 3).

ИБС дебютировала раньше как среди мужчин, имевших мутацию (38,3±1,4 лет), так и среди женщин 48,1±1,7 по сравнению с общей группой соответственно у мужчин 42,5±2,3 года, у женщин — 51,7±2,9 лет. Таким образом, у пациентов с выявленной мутацией рецептора ЛНП ИБС развивалась на 5 лет раньше как у мужчин, так и у женщин. Обращает на себя внимание (табл. 4), что для пациентов с выявленной мутацией рецептора ЛНП по сравнению с группой в целом характерно раннее развитие ИБС и ОИМ. Так, частота выявления ИБС у лиц моложе 40 лет с мутацией рецептора ЛНП была в 4,5 раза выше, ОИМ — в 5,1 раза выше по сравнению с группой пациентов в целом. Средний возраст развития ОИМ у пациентов с мутацией составил 40,4±1,5 года.

Кроме того, в группе пациентов с ИБС количество пациентов, имеющих несколько генетических дефектов, было 28,5% (n=2), в то время как у пациентов без ИБС 14,2% (n=2), p<0,05.

Нами была проанализирована ассоциация классических сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, избыточная масса тела, курение, нарушения липидного обмена, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям) с ИБС и ОИМ у пациентов с СГХС (табл. 3).

Курение. По данным нашей выборки курение не проявило себя как фактор, ассоциирующийся с ИБС у пациентов с СГХС (табл. 3), в то же время была выявлена его ассоциация с ОИМ (ОШ=2,5 (0,99; 6,30) p=0,05). Курение не ассоциировалось с ИБС ни у мужчин 1,62 (0,49; 5,34) p=0,42, ни у женщин (0,82 (0,11; 6,15) p=0,85).

Артериальная гипертензия. Наличие АГ высокодостоверно ассоциировалось как с ИБС при СГХС (7,29 (3,58; 14,85) p<0,0001), так и с ОИМ (ОШ 5,73 (2,32; 14,17) p=0,0002), данные представлены в таблице 3. Ассоциация выявлялась как у мужчин с ИБС (ОШ 8,30 (1,73; 39,78,85) p=0,008) и ОИМ (ОШ 16,62 (3,57; 77,38) p=0,0003), так у женщин — при ИБС (ОШ 3,52 (1,52; 8,11) p=0,003).

Возраст. У пациентов моложе 40 лет частота выявления ИБС была значимо ниже (6,3%) по сравнению с пациентами средней возрастной группы (40-60 лет) 41,9% (p<0,05) и пациентами старшей возрастной группы 51,8% (p<0,05). Частота встречаемости ИБС у лиц с СГХС в возрасте от 40-60 лет и у пациентов старше 60 лет достоверно не различалась (табл. 4). Возраст старше 40 лет достоверно ассоциировался с наличием ИБС у пациентов с СГХС (ОШ 6,71 (2,44; 18,43) p=0,0002).

Ожирение. Нами не было выявлено достоверной ассоциации избыточной массы тела с ИБС и анамне-

Таблица 4

Частота встречаемости ИБС и ОИМ у лиц разных возрастных групп

Возраст	Группа в целом		Пациенты с мутацией рЛНП	
	ИБС (n=106)	ОИМ (n=63)	ИБС (n=7)	ОИМ (n=5)
<40 лет	7 (6,3%)	5 (7,9%)	2 (28,6%)	2 (40%)
40-60 лет	47 (41,9%)	19 (30,2%)	3 (42,8%)	2 (40%)
>60 лет	58 (51,8%)	39 (61,9%)	2 (28,6%)	1 (20%)
P*	<0,05 1 — 2, 3	<0,05 1, 2, 3	НД	НД

Примечание: * — “1 — 2, 3” различие между 1 группой и 2 группой, и 1 группой и 3 группой. Позиция “1, 2, 3” — различие между всеми парами групп.

Сокращение: НД — различия между всеми парами групп недостоверны.

зом ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС ни при индексе массы тела (ИМТ) ≥25, ни при ИМТ ≥29 в общей группе (табл. 3). При проведении анализа у мужчин была выявлена ассоциация ИМТ ≥29 с ИБС (ОШ 5,33 (1,13; 25,11) p=0,03). У женщин подобной ассоциации выявлено не было.

Отягощенная наследственность. Нами была выявлена ассоциация ИБС и анамнеза ОИМ с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с гетерозиготной СГХС. Так, при ИБС ОШ составило 1,97 (1,03; 3,75) p=0,04, для анамнеза ОИМ ОШ 2,35 (1,06; 5,21) p=0,035.

Пол. Мужской пол, по нашим данным, ассоциировался с наличием ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС (ОШ 2,07 (1,12; 3,86) p=0,021). Явной ассоциации с ИБС выявлено не было (ОШ 0,76 (0,43; 1,34) p=0,936).

Показатели липидного спектра у пациентов с гетерозиготной СГХС при ИБС/анамнезе ОИМ. Показатели липидного спектра у пациентов с СГХС в зависимости от наличия ИБС представлены в таблице 1. Нами была проанализирована частота выявления ОИМ и ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от уровня ХС ЛНП и ХС ЛВП (рис. 1, 2).

До уровня ХС ЛНП, составляющего 8,5 ммоль/л, частота развития ИБС в группе пациентов гетерозиготной СГХС увеличивается в среднем на 4,5% (от 4 до 5%) при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль. При значениях ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л увеличение частоты ИБС происходит менее значимо: на 1-2% при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль/л. Начиная с уровня ХС ЛНП, равного 12,5 ммоль/л, частота ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС больше не увеличивается, на графике выглядит, как “плато” (рис. 1).

До уровня ХС ЛНП, равного 7,0 ммоль/л частота развития ОИМ в общей группе гетерозиготной СГХС увеличивается в среднем на 2,7% (от 1,9 до 3,4%) при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль. При значениях ХС ЛНП более 7,0 ммоль/л скорость увеличения частоты

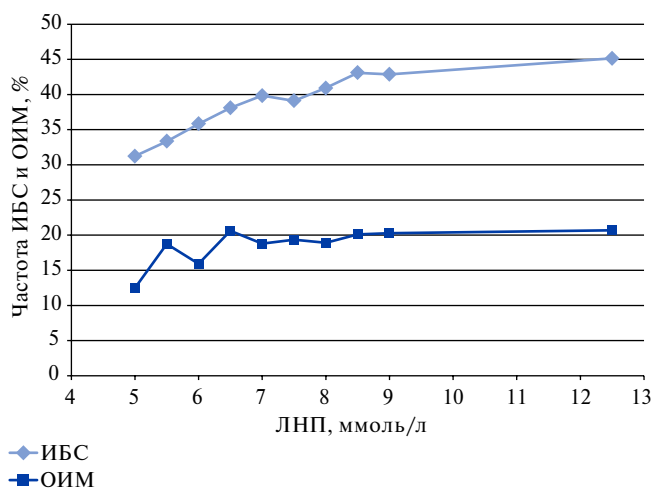


Рис. 1. Динамика частоты ИБС и ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от значений ХС ЛНП (ммоль/л).

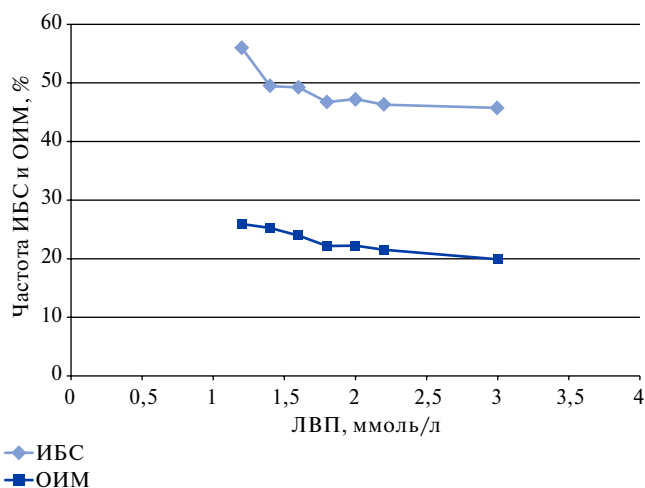


Рис. 2. Динамика частоты ИБС и ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от значений ХС ЛВП (ммоль/л).

Таблица 5

Коэффициенты и их статистическая значимость для расчета отношения шансов ИБС у пациентов с СГХС

Показатель	Коэффициент в формуле	Статистическая значимость, р
Сдвиг	-6,483	0,003
Возраст	0,122	<0,0001
ОХС	0,137	0,706
ХС ЛНП	0,169	0,647
ТГ	-0,481	0,115
ХС ЛВП	-1,314	0,027
АГ(0/1)	-0,549	0,031
AUC±SE _{AUC} = 0,8906±0,0257		

ОИМ снижается до 0,5–1,0% на 1 ммоль/л и при уровне ЛНП, составляющем 12,5 ммоль/л, частота ОИМ больше не увеличивается (рис. 1).

Снижение частоты ИБС в зависимости от уровня ХС ЛВП происходит нелинейно и существенно отличается при разных значениях ХС ЛВП. Наибольшая динамика снижения частоты ИБС наблюдается при увеличении уровня ХС ЛВП с 1,2 до 1,4 ммоль/л, частота ИБС уменьшается на 6,5% (если ХС ЛВП пациента с гетерозиготной СГХС находится в этом диапазоне). При уровне ХС ЛВП с 1,4 до 1,8 ммоль/л частота ИБС уменьшается на 2,5%; при уровне ХС ЛВП, составляющем 1,8-2 ммоль/л, происходит снижение частоты ИБС на 1% при изменении ХС ЛВП на каждый 0,1 ммоль/л; при ХС ЛВП равном 2 ммоль/л и более частота ИБС выходит на “плато” и составляет 45,7% (рис. 2).

Динамика снижения частоты встречаемости ОИМ также нелинейна и зависит от значений уровня ХС ЛВП. Она возрастает при уровне ХС ЛВП 1,2-1,8 ммоль/л с 0,7 до 1,8% при изменении ХС ЛВП на 0,2 ммоль/л, и далее снова постепенно уменьша-

ется, выводя частоту ОИМ на “плато” с уровнем 19,9% (рис. 2).

Сочетание факторов риска. Проверив несколько вариантов сочетания факторов риска, мы получили наибольшие значения AUC, а значит, и наибольшую прогностическую ценность регрессионного уравнения, при введении в него всех компонентов липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ), а также возраста пациента и наличия АГ. Все остальные факторы риска значимо не увеличивали значение AUC. Таким образом, было принято решение остановиться на данной прогностической модели, несмотря на то, что ряд ее коэффициентов не достиг статистической значимости (табл. 5). Была предложена следующая формула для расчета значения отношения шансов (ОШ) для наличия/отсутствия ИБС у пациента СГХС:

$$ОШ_{ИБС} = \exp(-6,483 + 0,122 * \text{Возраст} + 0,137 * \text{ОХС} + 0,169 * \text{ЛНП} - 0,481 * \text{ТГ} - 1,314 * \text{ЛВП} - 0,549 * \text{АГ})$$

Величина AUC±SE_{AUC} 0,8906±0,0257, что позволяет говорить о значимой прогностической ценности полученной модели.

Обсуждение

Выраженность гиперхолестеринемии является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС, как и в общей популяции [8, 9].

Большое количество исследований, проведенных в последнее время, показало, что общепринятые факторы риска ИБС сохраняют свое негативное влияние и при наличии СГХС, то есть на фоне резко повышенного уровня холестерина, являющегося доминирующим биохимическим фактором риска атеросклероза [3, 10]. Вклад факторов риска при СГХС отличается от их вклада в риск развития ИБС в общей популяции [4, 11, 12]. Степень влияния этих

факторов отличается в разных исследованиях. Эти различия могут быть вызваны тем, что высокий уровень ХС ЛНП, характерный для больных СГХС, может нивелировать действие других, более слабых генетических и приобретенных факторов риска ИБС. В связи с этим, простое перенесение данных о факторах риска ИБС с общей популяции на больных СГХС невозможно. Besseling, et al. (2014) показали, что курение, сахарный диабет и АГ не влияли на сердечно-сосудистый риск в канадской популяции пациентов с СГХС [4]. По нашим данным, курение также не ассоциировалось с ИБС и ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС. АГ достоверно ассоциировалась как с ИБС при СГХС (7,29 (3,58; 14,85) $p < 0,0001$), так и с анамнезом ОИМ (ОШ 5,73 (2,32; 14,17) $p = 0,0002$), причем ассоциация с ИБС была характерна как для мужчин, так и для женщин. Не было выявлено достоверной ассоциации избыточной массы тела с ИБС и анамнезом ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС не при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 , ни при ИМТ ≥ 29 в общей группе. При проведении анализа у мужчин была выявлена ассоциация ИМТ ≥ 29 с ИБС (ОШ 5,33 (1,13; 25,11) $p = 0,03$). У женщин подобной ассоциации выявлено не было.

ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС, по данным большинства авторов, развивается в более молодом возрасте [1, 9]. Нами также была выявлена ассоциация возраста старше 40 лет с ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС (ОШ 6,71 (2,44; 18,43) $p = 0,0002$). Средний возраст дебюта ИБС у наших пациентов — 47,6 лет, у мужчин — 42,5 года, у женщин — 51,7 лет.

У ряда пациентов с СГХС, несмотря на высокий уровень ОХС, долгое время не развивается атеросклеротическое поражение сосудов, и такие больные достаточно часто имеют нормальную продолжительность жизни даже при отсутствии лечения, направленного на снижение уровня ОХС [13]. Понимание причин вариативности клинических проявлений при СГХС необходимо для оценки индивидуального риска развития ИБС и подбора терапии, в связи с чем, в последнее время проводится активное изучение факторов риска развития атеросклероза у больных СГХС.

Нами было показано, что до уровня ХС ЛНП, составляющего 8,5 ммоль/л, частота развития ИБС в группе пациентов с гетерозиготной СГХС увеличивается в среднем на 4,5% (от 4 до 5%) при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль, что значимо выше, чем в общей популяции. При уровне ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л увеличение частоты ИБС происходит менее значимо: на 1-2% при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль/л. При уровне ХС ЛНП 12,5 ммоль/л частота ИБС у пациентов с СГХС выходит на “плато”

и больше не увеличивается. Возможно, это связано с увеличением вклада других факторов риска. Как было показано в более ранних исследованиях, повышение уровня ХС ЛНП выше определенного уровня (примерно 8 ммоль/л в данной работе) оказывает уже меньшее влияние на риск ИБС, чем пол, возраст и АГ (Bertolini S., 2000).

По мнению некоторых авторов, существует возможность потенциального взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов, но вряд ли они могут объяснить 80% сердечно-сосудистого риска. Максимальный вклад общих генетических вариантов может объяснить 10% риска [14]. У наших пациентов с выявленной мутацией рецептора ЛНП ИБС развивалась на 5 лет раньше как у мужчин, так и у женщин. Частота выявления ИБС у лиц моложе 40 лет с мутацией рецептора ЛНП была в 4,5 раза выше, ОИМ — в 5,1 раза выше по сравнению с группой пациентов в целом.

Наличие ранней ИБС у родственников первой или второй линии переводит пациента в группу высокого риска развития ИБС [15]. По нашим данным, отягощенная наследственность достоверно ассоциировалась с ИБС (ОШ 1,97 (1,03; 3,75) $p = 0,04$) и анамнезом ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС (ОШ 2,35 (1,06; 5,21) $p = 0,035$). Нами не было выявлено достоверной ассоциации избыточной массы тела с ИБС и ОИМ у пациентов с СГХС ни при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 , ни при ИМТ ≥ 29 (табл. 3). При проведении анализа у мужчин была выявлена ассоциация ИМТ ≥ 29 с ИБС (ОШ 5,33 (1,13; 25,11) $p = 0,03$). У женщин подобной ассоциации выявлено не было.

Заключение

Основными нелипидными факторами риска, ассоциирующимися с ИБС при гетерозиготной СГХС, по нашим данным, являлись АГ, возраст старше 40 лет, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. Нами не было выявлено ассоциации курения, мужского пола и типа мутации рецептора ЛНП с ИБС у пациентов с СГХС. У пациентов с мутацией рецептора ЛНП ИБС развивается на 5 лет раньше. Зависимость уровня ХС ЛНП и частоты выявления ИБС у пациентов с СГХС нелинейна. Максимальное увеличение частоты ИБС наблюдается у пациентов с ХС ЛНП до 8,5 ммоль/л (при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль/л наблюдается увеличение частоты ИБС на 4,5%). У лиц с ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л при увеличении ХС ЛНП наблюдается увеличение частоты ИБС на 1-2% на каждый ммоль/л. У пациентов с ХС ЛНП более 12,5 ммоль/л не наблюдается увеличение частоты выявления ИБС при дальнейшем повышении уровня ХС ЛНП.

Литература

1. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2013; 34: 962-71.
2. Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids in Health and Disease* 2014, 13: 65 doi:10.1186/1476-511X-13-65.
3. Besseling J, Huijgen R, Martin SS, et al. Clinical phenotype in relation to the distance-to-index-patient in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2015; 246: 1-6.
4. Besseling J, Kindt I, Hofc 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: 219-23.
5. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(3): 354-9.
6. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CAscade SCReening for Awareness and DEtection of Familial Hypercholesterolemia registry. *Am Heart J*. 2014; 167(3): 342-9.
7. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Bogoslovskaya TYu, et al. Modern diagnostics abilities of familial hypercholesterolemia before clinical features of atherosclerosis appearance. *Atherosclerosis and dyslipidemias* 2016; 1(22): 22-32. Russian (Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богословская Т.Ю. и др. Современные возможности диагностики семейной гиперхолестеринемии до появления клинических проявлений атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 1(22): 22-32).
8. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499-506
9. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631-76.
10. Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arkh.* 2009; 81(9): 23-8. Russian (Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009; 81(9): 23-8).
11. Miname MH, Ribeiro MS, Parga Filho J, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010; 213(2): 486-91.
12. Jansen H, Samani N, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *European Heart Journal* 2014; 35, 1917-24.
13. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel 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.
14. Iperen E, Sivapalaratnam S, Boekholdt S, et al. Common genetic variants do not associate with CAD in familial hypercholesterolemia. *European Journal of Human Genetics* 2014; 22: 809-13.
15. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Identifying genetic risk variants for coronary heart disease in familial hypercholesterolemia: an extreme genetics approach. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015; 23: 381-7.