На правах рукописи

Блохина Анастасия Викторовна

Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями

3.1.20. – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН **Драпкина Оксана Михайловна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры терапии, кардиологии и функциональной
диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента РФ, г. Москва **Минушкина Лариса Олеговна**

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий отделом клинической кардиологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», г. Кемерово **Кашталап Василий Васильевич**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Защита диссертации состоится «_____» _____2022г в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, стр.3) и на сайте: www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан «_____» _____2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук **Бочкарева Елена Викторовна**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АпоВ	аполипопротеин В
АСБ	атеросклеротическая бляшка
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ГЛП	гиперлипидемия
ГЛТ	гиполипидемическая терапия
ГХС	гиперхолестеринемия
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
КА	каротидная артерия
ЛВП	липопротеиды высокой плотности
ЛНП	липопротеиды низкой плотности
Me	медиана
СГХС	семейная гиперхолестеринемия
СД	сахарный диабет
СДЛП	семейная дисбеталипопротеидемия
ССР	сердечно-сосудистый риск
ТГ	триглицериды
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФА	феморальная артерия
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ХС	холестерин
ШГР	шкала генетического риска
ЭССЕ-РФ	исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации»
ACMG/AMP	American College of Medical Genetics and Genomics / Association for Molecular Pathology
APOB	ген аполипопротеина В
APOE	ген аполипопротеина Е
LDLR	ген рецептора липопротеина низкой плотности
PCSK9	ген субтилизина/кексина пропротеинконвертазы типа 9

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Раннее развитие атеросклероза, как правило, связано с наследственной этиологией ГЛП (Кухарчук В.В. и др., 2020). Самая распространенная моногенная ГЛП – СГХС (Mach F, et al., 2020). Высокая распространенность СГХС в России (1 на 173 чел.) свидетельствует о тяжелом бремени данного заболевания (Мешков А.Н. и др., 2021). Несмотря на высокую частоту СГХС, наличие эффективных методов снижения уровня ХС ЛНП и увеличение доступности генетической диагностики, СГХС остается поздно диагностируемым и неэффективно леченным заболеванием (Nordestgaard B, et al., 2013).

СДЛП обусловлена наличием ВНП *APOE* и ассоциируется с высоким риском развития как коронарного, так и периферического атеросклероза (Блохина А.В. и др., 2021; Blum C, et al., 2016). Разработан ряд биохимических алгоритмов диагностики СДЛП (Paquette M, et al., 2020; Sniderman A, et al., 2010), однако в России данные критерии не применяли и оценку распространенности СДЛП ранее не проводили.

При полигенной ГХС совокупное влияние ВНП на уровень ХС ЛНП может имитировать моногенную ГХС (Brown EE, et al., 2020). В 2022г. показаны ассоциации двух ШГР с уровнем ХС ЛНП среди населения европейской части России, что открыло возможности для изучения фенотипических особенностей полигенной ГХС и поиска ее отличий как от лиц без нарушений липидного обмена, так и от других генетически детерминированных ГЛП у представителей российской популяции (Мешков АН, 2022).

Трудности дифференциальной диагностики генетически детерминированных атерогенных ГЛП обусловлены их выраженной фенотипической гетерогенностью. Представляется актуальным сравнение их друг с другом, а также с выраженной ГХС без установленной генетической этиологии или отсутствием нарушений липидного обмена. Подобных исследований ранее не проводилось.

Кроме того, одной из ведущих проблем практического здравоохранения является низкая приверженность пациентов врачебным рекомендациям, которая может ухудшить прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (Лукина Ю.В. и др., 2020). Информированность больных о наличии у них генетического нарушения, приводящего к развитию атерогенной ГЛП, должна способствовать улучшению приверженности пациента к ГЛТ (Nomura A, et al., 2018).

Цель исследования – сравнить фенотипические особенности генетически детерминированных атерогенных гиперлипидемий и оценить приверженность больных семейной гиперхолестеринемией к гиполипидемической терапии в зависимости от информированности о результатах генетического тестирования.

Задачи исследования:

1. Оценить информативность ранее разработанных диагностических критериев СДЛП.
2. Оценить распространенность СДЛП на примере представительной выборки лиц Ивановской области.
3. Сравнить показатели липидного спектра у больных СДЛП, СГХС, полигенной и выраженной ГХС.
4. Сравнить частоту, возраст постановки диагноза ИБС и выраженность атеросклероза КА и ФА у больных СДЛП, СГХС, полигенной и выраженной ГХС.
5. Изучить влияние информированности больных СГХС о результатах генетического тестирования на приверженность медикаментозной и немедикаментозной ГЛТ.

Научная новизна

Впервые в России, на примере представительной выборки лиц Ивановской области, оценена распространенность СДЛП и изучена информативность ее диагностических критериев, разработанных ранее.

Проведен сравнительный анализ показателей липидного спектра, атеросклероза КА и ФА, частоты и возраста постановки диагноза ИБС у лиц с СДЛП, СГХС, полигенной и выраженной ГХС, в т.ч. по сравнению с лицами без нарушений липидного обмена.

Продемонстрирован нутриентный профиль больных СГХС старше 18 лет. Впервые проведена оценка фактического питания и сравнение интенсивности физической нагрузки у пациентов с СГХС в зависимости от информированности о результатах генетического тестирования. Впервые в рандомизированном исследовании больных СГХС всесторонне изучена роль генетического тестирования в приверженности медикаментозной ГЛТ.

Теоретическая и практическая значимость работы. В одном из регионов Центральной России (Ивановская область), выявлена высокая распространенность высокоатерогенной генетически детерминированной ГЛП, а именно – СДЛП, что

свидетельствует о значительном бремени данного заболевания и подчеркивает необходимость его своевременной диагностики.

На примере представительной выборки Ивановской области показано, что для выявления лиц с СДЛП наиболее целесообразным представляется сочетание гаплотипа ε2ε2 *APOE* и уровня ТГ ≥1,5 ммоль/л. Сочетание данных критериев будет способствовать повышению выявляемости лиц с СДЛП, стратификации ССР и своевременному назначению ГЛТ.

Продемонстрированные фенотипические особенности лиц с СДЛП, СГХС и полигенной ГХС при сравнении их друг с другом, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена позволяют предположить наличие генетически детерминированных ГЛП, провести их дифференциальную диагностику и назначить своевременное лечение, а также указывают на высокий потенциал проведения УЗИ КА и ФА пациентам с ГЛП с целью оценки выраженности периферического атеросклероза, что может способствовать дальнейшей стратификации ССР.

Показан вклад специализированных консультаций по питанию в улучшение ряда пищевых привычек, что является важным для разработки диетических рекомендаций у больных СГХС.

Обнаружены преимущества и ограничения при информировании пациентов о результатах генетического тестирования на СГХС, а именно: знание пациентом о положительном результате генетического тестирования на СГХС может повысить долю лиц, соблюдающих врачебные рекомендации, а об отрицательном – снизить приверженность рекомендуемой медикаментозной ГЛТ, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов с отрицательным результатом генетического тестирования.

Методология и методы исследования. Исследование включает одномоментный (сравнение лиц с генетически детерминированными ГЛП друг с другом, в т.ч. с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена) и проспективный (6 мес.) этапы наблюдения (суббисследование GENMOTIV-FH). Объект одномоментного этапа – выборки лиц ≥18 лет из числа прошедших таргетное или экзомное секвенирование нового поколения. В рамках данного этапа также оценивалась распространенность СДЛП и информативность ее диагностических критериев. Объект проспективного наблюдения – лица с диагнозом СГХС, являющиеся участниками проспективного когортного

исследования GENMOTIV-FH. Для решения поставленных задач использовались аналитические, клинико-инструментальные, лабораторные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для выявления лиц с СДЛП наиболее целесообразным представляется сочетание гаплотипа ε2ε2 гена *APOE* и уровня ТГ ≥1,5 ммоль/л. АпоВ-алгоритм для диагностики СДЛП требует коррекции с учетом национальных особенностей распределения уровня АпоВ. Определение соотношения ХС неЛВП/АпоВ для диагностики СДЛП не рекомендуется в связи с низкой специфичностью.

2. По данным изучения представительной выборки лиц одного из регионов Центральной России получена высокая распространенность СДЛП: 0,6% (1 на 155 чел.) (95% ДИ: 0,33–1,12).

3. Лица с СДЛП по сравнению с лицами с семейной, полигенной и выраженной ГХС имеют самый высокий уровень ТГ и самый низкий уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП. Уровень ХС ЛНП достоверно выше у больных СГХС по сравнению с больными СДЛП и полигенной ГХС, а при полигенной ГХС – по сравнению с выраженной ГХС без установленной генетической этиологии.

4. Пациенты с СДЛП и СГХС имеют сопоставимо ранний дебют ИБС и ее частоту. Выраженность атеросклероза КА и ФА у больных СДЛП, полигенной или выраженной ГХС не различается. Для СГХС характерно более пролонгированное атеросклеротическое поражение КА, при отсутствии различий по атеросклерозу ФА, по сравнению с СДЛП, полигенной и выраженной ГХС.

5. Знание больных СГХС о положительном результате генетического тестирования на СГХС способствует увеличению интенсивности физической нагрузки; лучшему пониманию этиологии СГХС; лучшему запоминанию целевого уровня ХС ЛНП, в т.ч. по сравнению с лицами без выявленной генетической причины; более частому приему комбинированной ГЛТ, включающей ингибитор PCSK9; значимому снижению уровня ХС ЛНП и достижению его целевых значений у лиц высокого ССР. Знание об отрицательном результате генетического тестирования на СГХС снижает приверженность к приему назначенной медикаментозной ГЛТ.

Внедрение. Результаты работы апробированы и внедрены в научную работу лабораторий клиномики и молекулярной генетики, в практическую работу врачей кардиологов консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 9 июня 2022 года на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Основные положения исследования представлены на XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019); VIII Международном интернет конгрессе для интернистов (Москва, 2019); III Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 2019); Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2020, 2021, 2022); ESC Preventive Cardiology (онлайн, 2021); Форуме молодых кардиологов (Москва, 2022); European Atherosclerosis Society congress (Милан, 2022).

Публикации. По результатам исследования опубликовано 16 научных работ, в т.ч. 10 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России, из которых 8 в журналах международного научного цитирования Scopus (в т.ч. 3 статьи в зарубежных журналах), 1 статья в российском рецензируемом журнале, не входящем в Перечень ВАК, 5 тезисов.

Личное участие автора. Автор участвовала в разработке проекта и дизайна исследования GENMOTIV-FH; наборе пациентов, проведении врачебного обследования, сборе данных о рационе питания; анализе генетических данных; разработке информационного материала для пациентов; ассистировании при проведении УЗИ. Автор самостоятельно проводила статистическую обработку и интерпретацию результатов субисследования GENMOTIV-FH, участвовала в статистической обработке материалов кросс-секционного исследования, написании публикаций по результатам диссертационного исследования.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 195 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 196 источников, из них 38 отечественных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследований одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Критерии отбора больных СДЛП и оценка ее распространенности. Оценку распространенности СДЛП проводили на представительной выборке лиц Ивановской области (ЭССЕ-Иваново), имеющих данные генетического тестирования (1858 чел.). В виду отсутствия единых алгоритмов диагностики СДЛП, в работе были определены критерии для отбора больных СДЛП (рисунок 1).

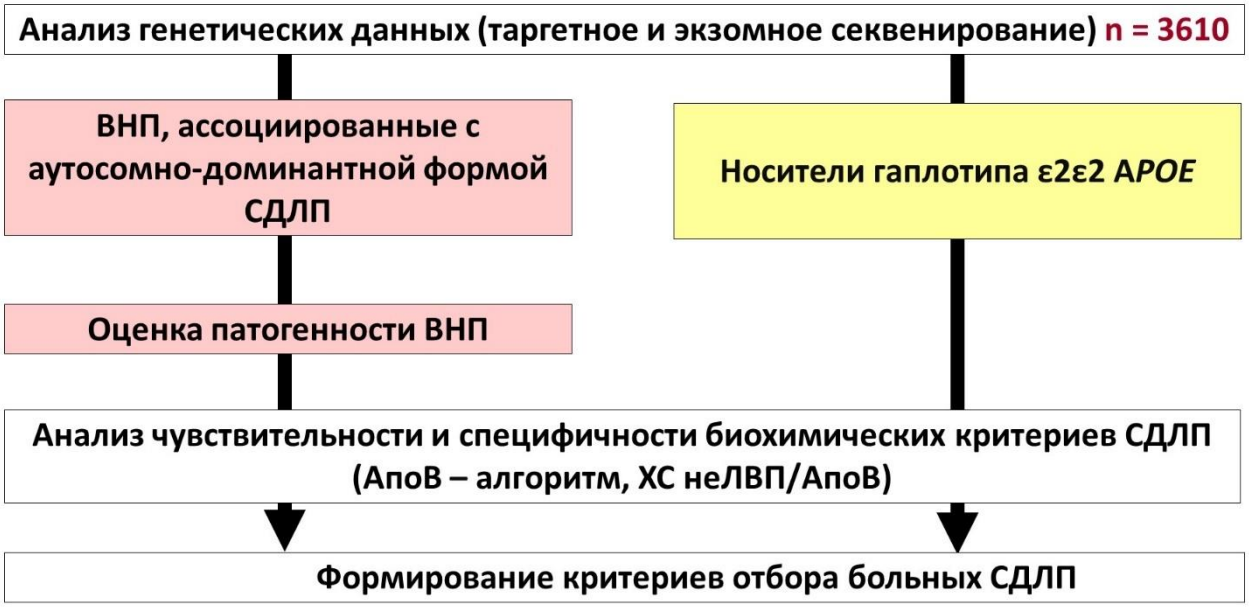


Рис.1 Критерии отбора больных СДЛП.

Сравнение лиц с различными типами ГЛП друг с другом и лицами без нарушений липидного обмена. Дизайн исследования. Включали пациентов, прошедших таргетное или экзомное секвенирование в рамках участия в исследовании ЭССЕ-РФ, регистре больных СГХС «РЕНЕССАНС», научном проекте «Интересные случаи в клинике «НМИЦ ТПМ» (рисунок 2).

Критерии включения: 1) возраст ≥18 лет; выполненное таргетное или экзомное секвенирование; 2) наличие одного из диагнозов: СДЛП, СГХС, полигенная ГХС, выраженная ГХС, отсутствие нарушений липидного обмена, в т.ч. ВНП, ассоциированных с моногенными ГЛП (группа контроля); 3) наличие или возможность проведения УЗИ КА и ФА. ***Критерии исключения:*** 1) ВНП в генах, ассоциированных с моногенными ГЛП (кроме *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *APOE*); 2) наличие сочетания патогенных или вероятно патогенных ВНП в *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *APOE*.

Учитывали демографические, клинические и лабораторные данные, полученные в рамках соответствующих научных исследований.

Рис.2 Дизайн исследования по сравнению лиц с различными типами ГЛП.

УЗИ КА и ФА проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 12-5 МГц (Samsung Medison MySono U6) или 9 Мгц (PHILIPS iU22, Нидерланды). Оценены количество АСБ, максимальный и суммарный стеноз, максимальная и суммарная высота АСБ в каротидном и феморальном бассейнах.

Субисследование GENMOTIV-FH. **Дизайн исследования.** В субисследование вошли участники исследования GENMOTIV-FH (проспективное когортное исследование, которое началось в 2019г. (NCT04656028 на сайте ClinicalTrials.gov), n=100 чел.

Критерии включения: 1) возраст ≥18 лет; 2) «вероятный» или «определенный» диагноз СГХС; 3) информированное согласие на участие в исследовании. ***Критерии исключения:*** 1) беременность или лактация; 2) активные или тяжелые заболевания печени, инфекционные, гематологические, метаболические, гастроинтестинальные, эндокринные заболевания; 3) скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73м^2.

Исследование состояло из 3 визитов, период наблюдения 6 мес. Пациентов распределяли на 2 группы с соотношением 2:1 (генетическое тестирование проводили или нет соответственно). В зависимости от выявления ВНП, ассоциированных с СГХС, были сформированы 3 группы. Результаты генетического тестирования сообщали пациентам на визите 2. **Приверженность немедикаментозной ГЛТ** оценивали с помощью анализа питания (суточное воспроизведение рациона питания, опросник с частичной полуколичественной оценкой питания), физической активности (Global

Physical Activity Questionnaire), динамики ИМТ и окружности талии. **Приверженность медикаментозной ГЛТ** оценивали с помощью устного опроса пациентов о принимаемой ГЛТ, данных липидного спектра (рисунок 3).

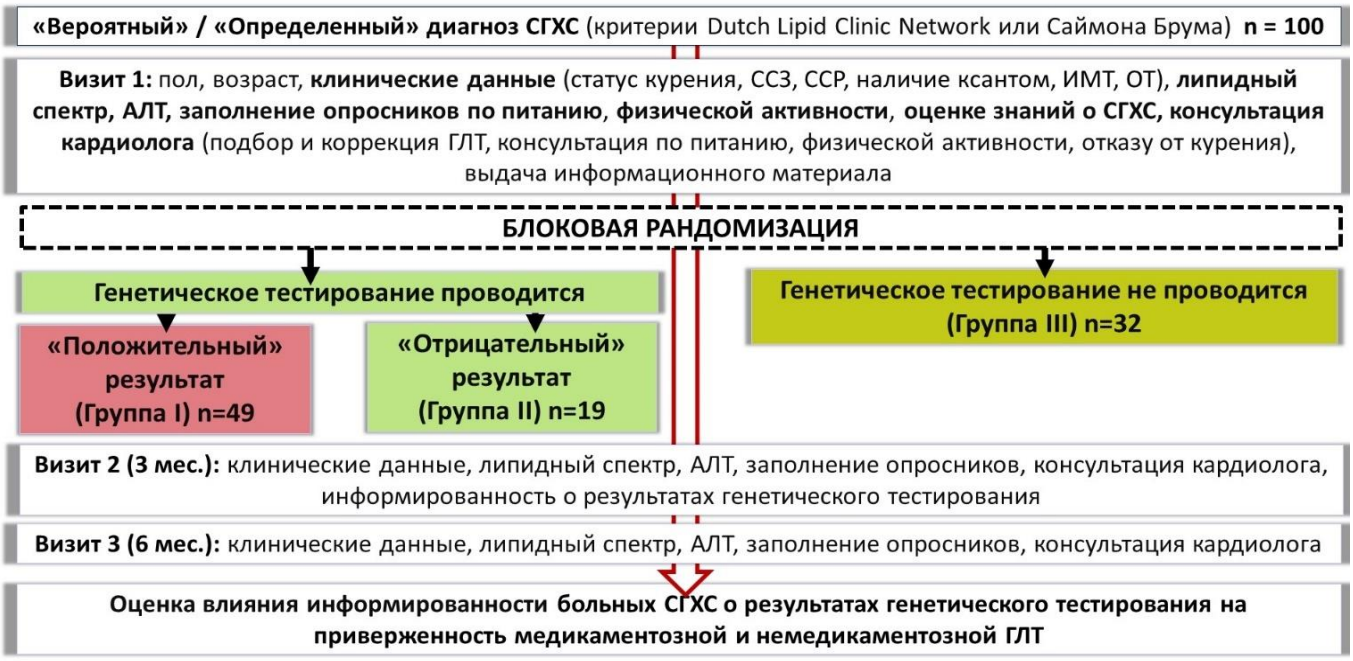


Рис.3 Дизайн субисследования GENMOTIV-FH.

Молекулярно-генетическое тестирование проводили с помощью диагностической панели для верификации наследственных атерогенных ГЛП (25 генов и 280 ВНП), разработанной в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (секвенирование нового поколения на приборе Nextseq 550 (Illumina, США)).

Оценка патогенности выявленных ВНП проведена на основании рекомендаций ACMG/AMP 2015г. и экспертной группы Clinical Genome Resource по СГХС. Выявленные ВНП подтверждены методом прямого секвенирования по Сенгеру на приборе Applied Biosystem 3500 DNA Genetic Analyzer (США).

Для определения полигенного вклада в уровень ХС ЛНП использовали ШГР на основе 57 ВНП, в уровень ТГ – ШГР на основе 40 ВНП. Высоким полигенным вкладом в уровень ХС ЛНП или ТГ считали балл по ШГР >80-го перцентиля распределения баллов генетического риска в представительной выборке ЭССЕ-Иваново, низким полигенным вкладом – балл <50-го перцентиля.

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, аланинаминотрансферазу, АпоВ определяли на автоанализаторе Abbott Architect 8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbott Diagnostic» (США).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 8.0 и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Непрерывные данные представлены в виде Me и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовали критерий Манна-Уитни, для дискретных параметров – точный критерий Фишера. Статистическая значимость различий в трех и более независимых группах оценена при помощи критерия Краскела-Уоллиса или точного критерия Фишера. Сравнение параметров внутри каждой группы в динамике проводили с помощью критерия Вилкоксона или критерия Мак-Немара. Применяли поправку на множественные сравнения методом Холма-Бонферрони. При сравнении ГЛП учет ковариат (пол, возраст, ИМТ, наличие АГ, СД, курения и продолжительность приема статинов) сделан при помощи моделей логистической регрессии. Проводили анализ статистической мощности исследований. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка информативности ранее разработанных диагностических критериев СДЛП. Учитывая неопределенную значимость ВНП, ассоциированных с аутосомно-доминантной формой СДЛП, у большинства пациентов с потенциальным диагнозом аутосомно-доминантной формы СДЛП (11 чел. из 18), данную группу в дальнейший анализ исследования не включали.

Из 33 лиц с гаплотипом ε2ε2 гена *APOE* АпоВ-алгоритм прошли 66,7% пациентов. Основной критерий алгоритма – уровень АпоВ <1,2 г/л (75 перцентиль распределения АроВ у лиц ≥20 лет из исследования NHANES III), не прошли 3 пациента, имеющие фенотипические проявления СДЛП. На представительной выборке лиц 25–64 лет Ивановской области показан существенно меньший уровень АпоВ (1,05 г/л (75 перцентиль)), чем в исследовании NHANES III. Анализ отдельных компонентов АпоВ-алгоритма показал низкую специфичность ряда его критериев для выявления лиц без гаплотипа ε2ε2 (таблица 1).

Уровень ТГ ≥1,5 ммоль/л обладал достаточной чувствительностью (78,6%) и специфичностью (65,4%) для выявления лиц с гаплотипом ε2ε2, соотношение ХС неЛВП/АпоВ имеет низкую специфичность для выявления лиц без гаплотипа ε2ε2.

Распространенность СДЛП. Распространенность носителей ε2ε2 в Ивановской области составила 0,8% (1 на 124 чел.) (95% ДИ: 0,45–1,32). При добавлении к ε2ε2 уровня

ТГ ≥1,5 ммоль/л распространенность СДЛП составила 0,6% (1 на 155 чел.) (95% ДИ: 0,33–1,12).

Таблица 1

Анализ чувствительности и специфичности биохимических критериев СДЛП на представительной выборке лиц Ивановской области (n=1748)

Название алгоритма/ критерия	Прошли алгоритм из числа носителей ε2ε2, n=14	Не прошли алгоритм среди лиц без ε2ε2, n=1734	Чувствительность, %	Специфичность, %
АпоВ-алгоритм				
АпоВ <1,2 г/л	14	202	100	11,6
ТГ ≥1,5 ммоль/л	11	1143	78,6	65,4
ТГ/АпоВ <10 ммоль/г	14	3	100	0,2
Общий ХС/АпоВ ≥6,2 ммоль/г	13	937	92,9	53,6
ХСнеЛВП/АпоВ				
ХС неЛВП/АпоВ ≥3,69 ммоль/г	14	20	100	1,1

Сравнение лиц с различными типами ГЛП друг с другом и лицами без нарушений липидного обмена. Ме возраста больных СДЛП, СГХС, полигенной и выраженной ГХС составила 54 [47; 61] года. Доля лиц мужского пола 40,0%. Статины принимали 47,2% пациентов. Различия по возрасту, ИМТ и частоте АГ представлены в таблице 2. Лица без нарушений липидного обмена были среднего возраста (52 [45; 59] года), доля лиц мужского пола 27,1%. Статины принимали 4,2% лиц.

Таблица 2

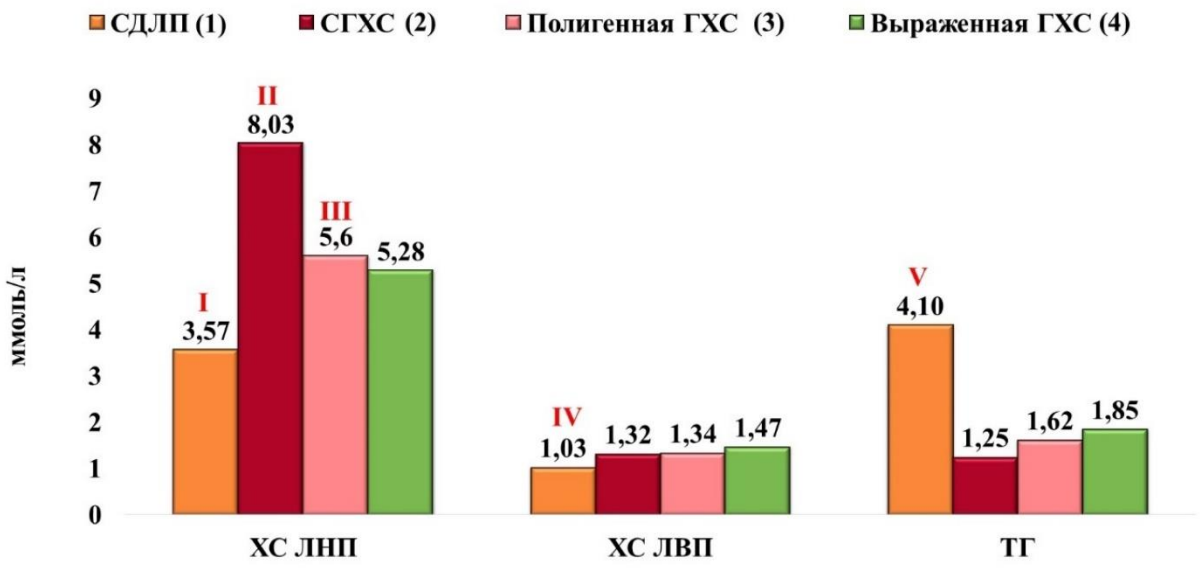
Достоверность различий по возрасту, ИМТ и частоте АГ у лиц с генетически детерминированными ГЛП и выраженной ГХС

Параметр	1–2	1–3	1–4	2–3	2–4	3–4
Возраст	0,887	**0,041**	**0,030**	**0,044**	**0,027**	0,372
ИМТ	**0,015**	0,535	0,813	**<0,001**	**0,005**	0,728
АГ	**0,046**	0,413	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,002**

Примечания: 1 – СДЛП; 2 – СГХС; 3 – полигенная ГХС; 4 – выраженная ГХС.

При сравнении показателей липидного спектра с учетом пола и возраста получено, что пациенты с СДЛП имеют самый высокий уровень ТГ (4,10 [2,42; 7,52] ммоль/л) и самый низкий уровень ХС ЛНП (3,57 [2,12; 4,66] ммоль/л) и ХС ЛВП (0,98 [0,79; 1,05] ммоль/л у мужчин и 1,12 [0,83; 1,47] ммоль/л у женщин) по сравнению с больными СГХС, полигенной и выраженной ГХС. Уровень ХС ЛНП выше у больных

СГХС по сравнению с больными СДЛП и полигенной ГХС, а при полигенной ГХС – по сравнению с выраженной ГХС (рисунок 4).



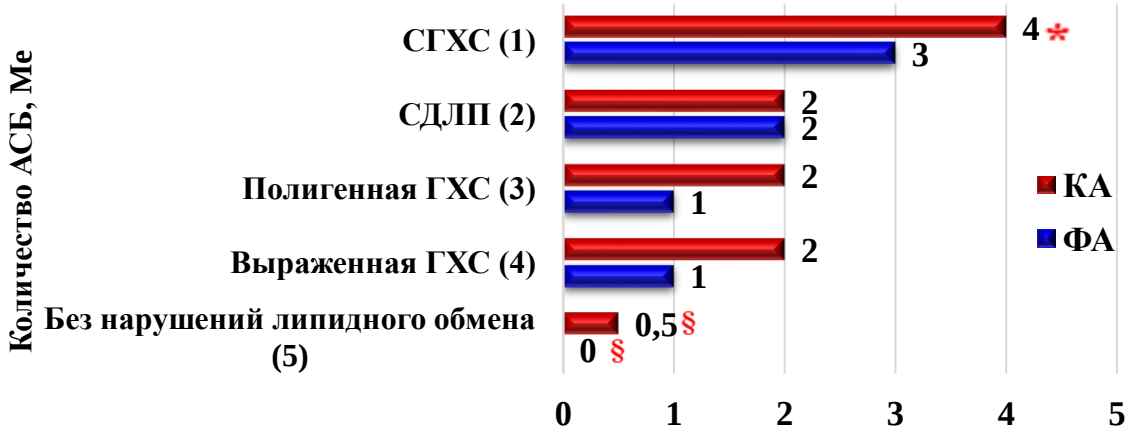
Примечания: I–p<0,001 (1–2), p=0,002 (1–3,4). II–p<0,001 (2–1,3,4). III–p=0,046 (3–4). IV–p=0,02 (1–2), p=0,01 (1–3), p<0,001 (1–4). V–p=0,02 (1–2), p=0,008 (1–3), p=0,001 (1–4).

Рис.4 Сравнение показателей липидного спектра у пациентов с СДЛП, СГХС, полигенной и выраженной ГХС.

При сравнении частоты и возраста постановки диагноза ИБС получено, что лица с СДЛП и СГХС имеют ранний дебют ИБС (40 [36; 46] лет и 44 [36,3; 52,8] года) и сопоставимую ее частоту (31,0% и 29,5% соответственно). Пациенты с СДЛП имеют ИБС чаще, чем лица с полигенной ГХС (31,0% против 6,1% соответственно, p=0,042). СГХС и СДЛП ассоциированы с большей частотой ИБС по сравнению с лицами без нарушений липидного обмена (p<0,001).

При сравнении ультразвуковых маркеров атеросклероза КА получено, что больные СГХС имеют большее количество АСБ (Me 4), большую выраженность суммарного стеноза (Me 106%) и суммарной высоты АСБ (Me 5,93 мм) по сравнению с больными СДЛП (p=0,018, p=0,020, p=0,025 соответственно), полигенной (p=0,018, p=0,005, p=0,028 соответственно) и выраженной ГХС (p=0,018, p=0,004, p=0,006 соответственно), при отсутствии различий по параметрам атеросклероза ФА (с учетом всех ковариат). Больные СДЛП, полигенной или выраженной ГХС не отличаются по выраженности атеросклероза КА и ФА (с учетом всех ковариат). У больных СДЛП,

семейной, полигенной или выраженной ГХС атеросклероз КА и ФА более выражен, чем у лиц без нарушений липидного обмена (рисунок 5).



Примечания: * p=0,018 при сравнении 1 с 2,3,4, § p<0,001 при сравнении 5 с 1,2,3,4.

Рис.5 Количество АСБ в КА и ФА.

Результаты субисследования GENMOTIV-FH. Ме возраста составила 48 [37; 59] лет. Доля лиц мужского пола – 46,0%. Ожирение имели 26,0%, АГ – 30,0%, СД – 6,0% лиц. Различий по основным параметрам не установлено (таблица 3), за исключением более высокой частоты СД у лиц из группы II, чем у лиц из группы I. «Определенный» диагноз СГХС имели 65,0% пациентов, высокий ССР – 62,0% лиц.

Таблица 3

Клиническая характеристика участников субисследования GENMOTIV-FH

Параметр	Группа I (положительный результат генетического тестирования, n=49)	Группа II (отрицательный результат генетического тестирования, n=19)	Группа III (генетическое тестирование не проводилось, n=32)
Мужской пол, n (%)	20 (40,8%)	11 (57,9%)	15 (46,9%)
Возраст, годы	48 [39; 58]	54 [41; 62]	48 [35; 59]
Возраст постановки диагноза СГХС, годы	41 [31; 51]	43 [39; 57]	42 [33; 52]
ИМТ, кг/м2	25,6 [23,7; 28,5]	27,3 [24,1; 34,0]	24,8 [22,6; 30,8]
Окружность талии, см	91,0 [83,0; 98,0]	96,0 [86,0; 105,0]	88,5 [79,0; 98,0]
Курение в анамнезе, n (%)	9 (18,37%)	8 (42,1%)	12 (37,5%)
Текущее курение, n (%)	5 (10,2%)	4 (21,1%)	7 (21,88%)
АГ, n (%)	13 (26,5%)	9 (47,4%)	8 (25,0%)
СД, n (%)	1 (2,0%) *	4 (21,1%) *	1 (3,13%)
ХС ЛНП, ммоль/л (до назначения ГЛТ)	8,33 [7,44; 9,21] n=42	6,74 [6,40; 7,79] n=11	7,77 [6,73; 8,80] n=31

Примечания: * p=0,019 между группой I и группой II.

Анализ фактического питания пациентов на протяжении участия в исследовании. Доля белка от суточной калорийности рациона составляла >14%, общего жира >30%, насыщенных жирных кислот >7%, доля общих углеводов была <56%, потребление ХС >200 мг/сут. Содержание пищевых волокон в рационе составляло <20 г/сут.

Анализ частичной полуколичественной оценки питания. На момент включения в исследование ежедневно потребляли овощи 47,9% пациентов, фрукты и ягоды – 39,1%. От визита 2 к визиту 3 среди всех участников исследования увеличилось ежедневное потребления овощей и фруктов (p=0,024). На всем протяжении участия в исследовании увеличилась доля лиц, употребляющих рыбу регулярно (p=0,042).

Оценка коррекции факторов риска ГЛТ. После сообщения положительного результата генетического тестирования пациентам из группы I интенсивность их физической нагрузки увеличилась на 29,6% (рисунок 6).

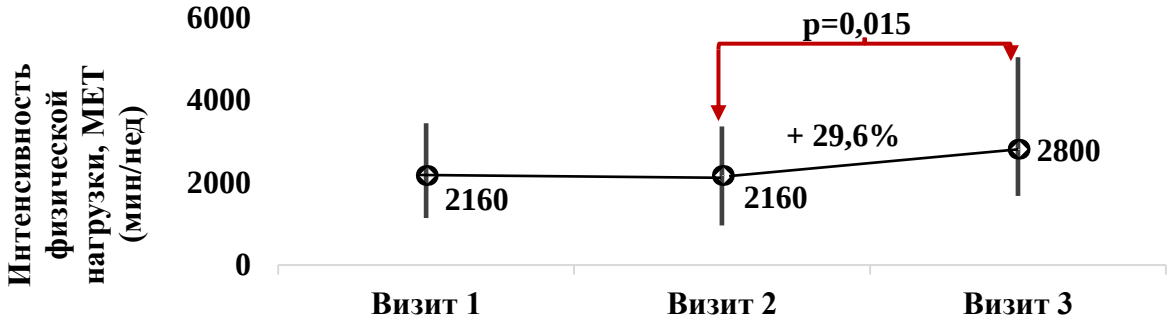


Рис.6 Изменение интенсивности физической нагрузки в группе I.

В группе II и III интенсивность физической нагрузки на протяжении участия в исследовании не изменилась. Различий между группами по динамике ИМТ и окружности талии выявлено не было.

Оценка знаний пациентов о СГХС. После сообщения положительного результата генетического тестирования в группе I увеличилась доля лиц, знающих о том, что при СГХС ХС ЛНП повышен с рождения (46,9% на визите 2 против 70,8% на визите 3, p=0,020). В других группах различий отмечено не было. Также в группе I увеличилась доля лиц, знающих свой целевой уровень ХС ЛНП (26,5% против 61,7% соответственно до и после сообщения результатов генетического тестирования, p=0,002). Группа I знала свой целевой уровень ХС ЛНП лучше, чем группа II к визиту 3 (61,7% против 17,6% соответственно, p=0,012). В группе III различия по знанию целевого уровня ХС ЛНП получены только между визитом 1 и визитом 3 (10,3% против 36,7%, p=0,039).

Влияние генетического тестирования на приверженность медикаментозной ГЛТ. После сообщения положительного результата генетического тестирования в группе I увеличилась доля лиц, принимающих комбинированную ГЛТ, включающую ингибитор PCSK9 (рисунок 8); выявлено значимое дополнительное снижение уровня ХС ЛНП до 1,5 [1,0; 2,6] ммоль/л на визите 3 против 2,7 [1,7; 3,5] ммоль/л на визите 2 (рисунок 9) и увеличение доли лиц, достигающих целевого уровня ХС ЛНП, за счет пациентов высокого ССР (рисунок 10). В других группах различий по достижению целевого уровня ХС ЛНП отмечено не было.

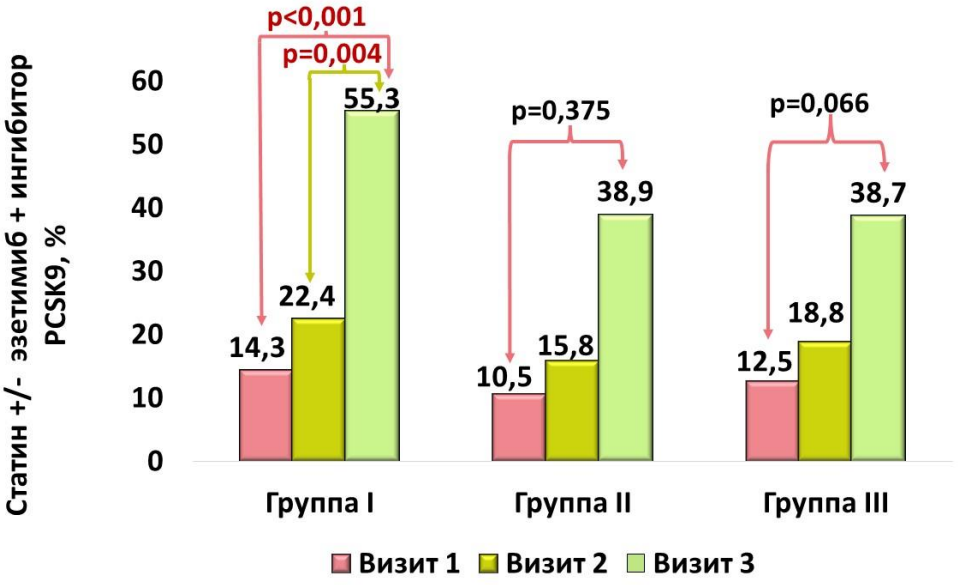
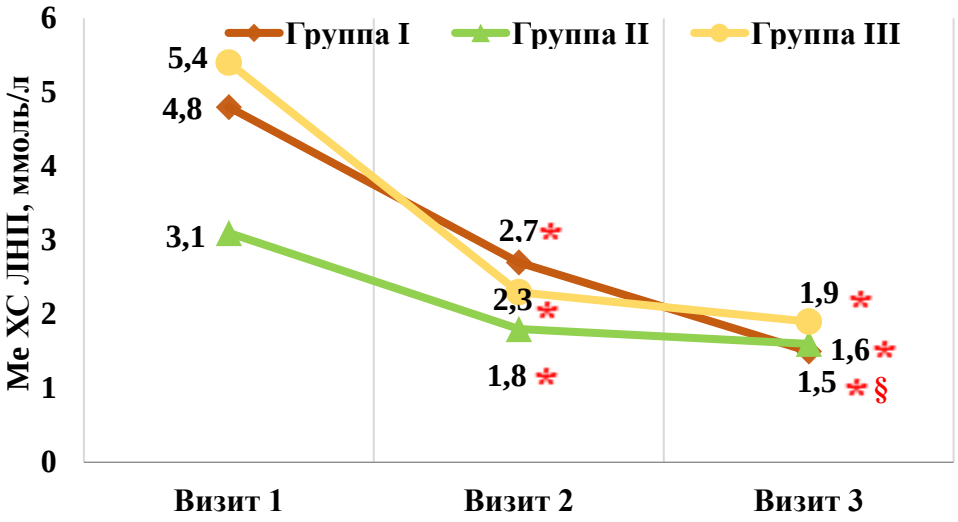


Рис.8 Доля лиц, принимающих комбинированную ГЛТ, включающую ингибитор PCSK9.



Примечания: * p<0,001 визит 1 против визита 2, визит 1 против визита 3, § p<0,001 визит 3 против визита 2 в группе I.

Рис.9 Динамика уровня ХС ЛНП от визита 1 к визиту 3.

Рис.10 Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП в группе I.

После сообщения отрицательного результата генетического тестирования группе II уменьшилась доля лиц, принимающих рекомендуемую ГЛТ (рисунок 11).

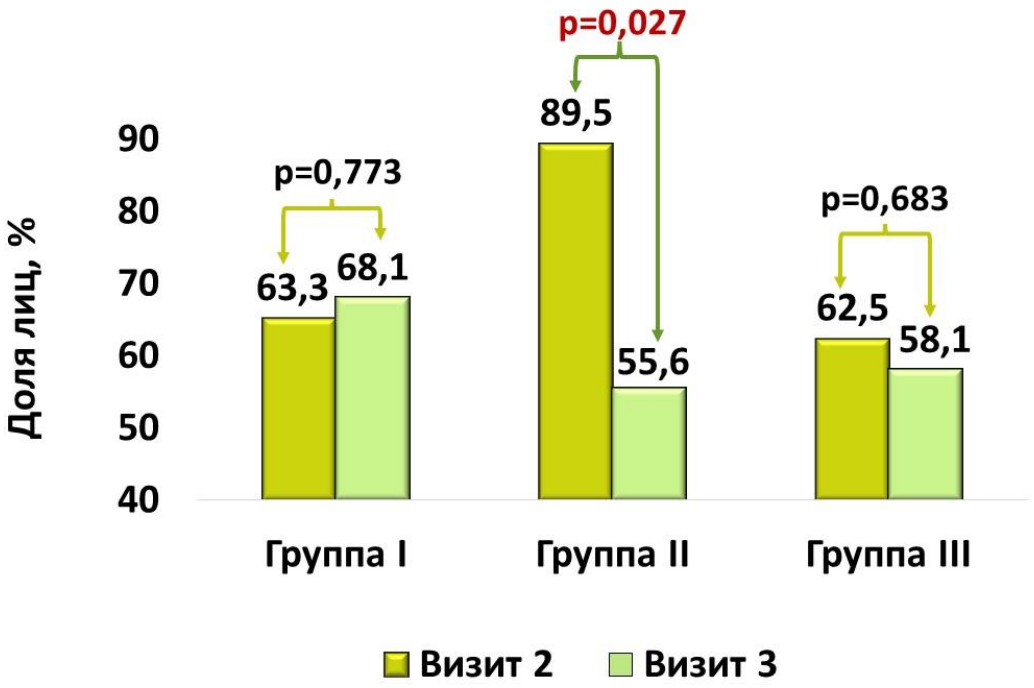


Рис.11 Доля лиц, принимающих рекомендуемую ГЛТ.

ВЫВОДЫ

1. По данным изучения представительной выборки лиц 25–64 лет одного из регионов Центральной России показано, что для выявления лиц с семейной дисбеталипопротеидемией наиболее целесообразным представляется сочетание гаплотипа ε2ε2 гена *APOE* и уровня триглицеридов ≥1,5 ммоль/л и не рекомендуется определение соотношения холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности, к аполипопротеину В в связи с низкой специфичностью. АпоВ-алгоритм для диагностики семейной дисбеталипопротеидемии требует коррекции с учетом национальных особенностей распределения уровня аполипопротеина В.

2. На примере представительной выборки из Ивановской области выявлена высокая распространенность семейной дисбеталипопротеидемии: 0,6% (1 на 155 чел.) (95% доверительный интервал: 0,33–1,12).

3. Лица с семейной дисбеталипопротеидемией по сравнению с лицами с семейной, полигенной или выраженной гиперхолестеринемиями имеют самый высокий уровень триглицеридов (4,10 [2,42; 7,52] ммоль/л, $p<0,05$) и самый низкий уровень холестерина липопротеидов как низкой (3,57 [2,12; 4,66] ммоль/л, $p<0,05$), так и высокой плотности (0,98 [0,79; 1,05] ммоль/л у мужчин и 1,12 [0,83; 1,47] ммоль/л у женщин, $p<0,05$). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности достоверно выше у больных семейной гиперхолестеринемией по сравнению с больными семейной дисбеталипопротеидемией или полигенной гиперхолестеринемией ($p<0,001$), а при полигенной гиперхолестеринемии – по сравнению с выраженной гиперхолестеринемией ($p=0,046$).

4. Пациенты с семейной дисбеталипопротеидемией и семейной гиперхолестеринемией имеют ранний дебют ишемической болезни сердца и, независимо от пола, возраста, индекса массы тела, статуса курения, наличия артериальной гипертонии, сахарного диабета и продолжительности терапии статинами, сопоставимую ее частоту. Семейная гиперхолестеринемия и семейная дисбеталипопротеидемия ассоциированы с большей частотой ишемической болезни сердца по сравнению с лицами без нарушений липидного обмена ($p<0,001$). Пациенты с семейной дисбеталипопротеидемией имеют ишемическую болезнь сердца чаще, чем лица с полигенной гиперхолестеринемией ($p=0,042$).

5. У больных семейной дисбеталипопротеидемией, семейной, полигенной или выраженной гиперхолестеринемиями как каротидный, так и феморальный атеросклероз более выражен, чем у лиц без нарушений липидного обмена ($p<0,001$).

6. Больные семейной дисбеталипопротеидемией, полигенной или выраженной гиперхолестеринемиями не различаются по выраженности каротидного и феморального атеросклероза. Для семейной гиперхолестеринемии характерно более пролонгированное атеросклеротическое поражение каротидных артерий (большее количество и суммарная высота атеросклеротических бляшек, больший суммарный стеноз каротидных артерий, $p<0,05$), при отсутствии различий по феморальному атеросклерозу, по сравнению с семейной дисбеталипопротеидемией, полигенной или выраженной гиперхолестеринемиями.

7. Нутриентный профиль пациентов с семейной гиперхолестеринемией характеризуется избыточным содержанием белков, общего жира и холестерина, при недостаточном содержании в нем углеводов и пищевых волокон. Наблюдение больных семейной гиперхолестеринемией у кардиолога с консультированием по вопросам гиполипидемического питания способствует увеличению доли лиц, употребляющих ежедневно овощи и фрукты ($p=0,024$) и регулярно рыбу ($p=0,042$). Генетическое тестирование на наличие семейной гиперхолестеринемии и знание пациентом его результата не способствует улучшению рациона питания.

8. Знание больных семейной гиперхолестеринемией о положительном результате генетического тестирования на семейную гиперхолестеринемию способствует увеличению интенсивности физической нагрузки на 29,6% ($p=0,015$).

9. У больных семейной гиперхолестеринемией знание о подтвержденном генетическом заболевании способствует лучшему пониманию этиологии семейной гиперхолестеринемии; лучшему запоминанию целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (26,5% против 61,7% соответственно до и после сообщения результатов генетического тестирования; $p=0,002$), в т.ч. по сравнению с лицами без выявленной генетической причины (17,6%, $p=0,012$); более частому приему комбинированной гиполипидемической терапии, включающей ингибитор PCSK9 (22,4% против 55,3% соответственно до и после сообщения результатов генетического тестирования, $p=0,004$); значимому снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ($p<0,001$), а также достижению его целевых значений у лиц высокого сердечно-сосудистого риска (15,6% против 54,8% соответственно до и после сообщения результатов генетического тестирования, $p=0,004$).

10. Знание об отрицательном результате генетического тестирования на СГХС снижает приверженность к приему назначенной медикаментозной гиполипидемической терапии (89,5% против 55,6% соответственно до и после сообщения результатов генетического тестирования, p=0,027).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При уровне триглицеридов ≥1,5 ммоль/л, низком уровне холестерина липопротеидов высокой плотности (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) и сопутствующих метаболических заболеваниях следует предположить наличие семейной дисбеталипопротеидемии и направить пациента на генетический анализ с целью исключения гаплотипа ε2ε2 гена *APOE*. При подтверждении семейной дисбеталипопротеидемии рекомендуется направить пациента на ультразвуковое исследование каротидных и феморальных артерий с целью оценки выраженности периферического атеросклероза и дальнейшей стратификации сердечно-сосудистого риска.

2. Соотношение холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности, к аполипопротеину В и АпоВ-алгоритм для диагностики семейной дисбеталипопротеидемии на представителях российской популяции в настоящее время использовать не рекомендуется.

3. Всем пациентам с повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности >4,9 ммоль/л, вне зависимости от этиологии гиперлипидемии, рекомендуется проведение ультразвукового исследования каротидных и феморальных артерий с целью оценки выраженности периферического атеросклероза и дальнейшей стратификации сердечно-сосудистого риска.

4. В клинической практике необходимо учитывать, что знание пациентом результатов генетического тестирования на наличие семейной гиперхолестеринемии способно повлиять на соблюдение пациентом врачебных рекомендаций. При отрицательном результате генетического тестирования на семейную гиперхолестеринемию требуется усиление мероприятий, направленных на сохранение приверженности к терапии.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования (Scopus, WoS):

1. **Блохина А.В.**, Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С., Михайлина В.И., Драпкина О.М. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 4–10.
2. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A., Sotnikova E., Zharikova A., **Blokhina A**., Limonova A., Ramensky V., Divashuk M., Kurilova O., Skirko O., Pokrovskaya M., Drapkina O., Zotova E., Petukhova A., Bukaeva A., Mikova V., Snigir E., Akinshina A., Mitrofanov S., Kashtanova D., Makarov V., Kukharchuk V., Boytsov S., Yudin S., Drapkina O. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia // Genes. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 1–17. doi:10.3390/genes12010066.
3. **Блохина А.В.,** Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 117–126.
4. Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С., Мешков А.Н., Ефимова И.А., Серебрянская З.З., **Блохина А.В.,** Борисова А.Л., Кондрацкая В.А., Лимонова А.С., Сметнев С.А., Скирко О.П., Шальнова С.А., Метельская В.А., Концевая А.В., Драпкина О.М. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк «НМИЦ ТПМ»: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 8. – С. 176–190.
5. **Блохина А.В.,** Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 808–815.
6. **Blokhina A.V.,** Ershova A.I., Zyatenkova E.V., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Klimushina M.V., Sotnikova E.A., Skirko O.P., Zharikova A.A., Doludin Y.V., Kharlap M.S., Drapkina O.M. Personalized approach in arrhythmology by genetic-based data: a case report // Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 19. – № 2. – P. 83–91. doi:10.2217/pme-2021-0090.
7. **Блохина А.В.,** Ершова А.И., Мешков А.Н., Ахмеджанов Н.М., Иванова А.А., Гусейнова К.А., Сметнев С.А., Литинская О.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Гиполипидемическая

терапия: современные возможности и реальная клиническая практика // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 8. – С. 48–58.

8. **Blokhina A.V.,** Ershova A.I., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Klimushina M.V., Zharikova A.A., Sotnikova E.A., Ramensky V.E., Drapkina O.M. Phenotypic vs. Genetic Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Case Report // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – № 9. – P. 1–9. doi:10.3389/fcvm.2022.982607.

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК:

9. Зятенкова Е.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Скирко О.П., Климушина М.В., **Блохина А.В**., Покровская М.С., Драпкина О.М. Комплексная оценка вариантов генов системы цитохромов, *APOE* и *SLCO1B1,* потенциально влияющих на действие статинов // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 71–73.
10. **Блохина А.В**., Ершова А.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Мясников Р.П., Куликова О.В., Зятенкова Е.В., Скирко О.П., Климушина М.В., Сотникова Е.А., Курилова О.В., Покровская М.С., Драпкина О.М. Персонализированный подход к подбору медикаментозной терапии у мультиморбидных пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 25–27.

Статья в рецензируемом научном журнале, не входящем в Перечень ВАК:

11. **Блохина А.В**., Ершова А.И., Зятенкова Е.В., Киселева А.В., Драпкина О.М. Персонализированный подход в терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска. Оценка варианта гена *SLCO1B1* // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 12. – С. 38–39.

Тезисы:

12. **Блохина А.В.,** Карамнова Н.С. Потребление пищевых жиров и риск общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и онкообразований. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». г. Москва, Россия, 15-17 мая 2019г. // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. – № 2. – С. 61.
13. **Блохина А.В.,** Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Сметнев С.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Осведомленность больных семейной гиперхолестеринемией об этиологии заболевания и их отношение к проведению генетического тестирования. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и

здоровье населения России». г. Москва, Россия, 25-27 мая 2021г. // Профилактическая медицина. - 2021. – Т. 24. – № 5.– С. 64.

14. **Блохина А.В.,** Ершова А.И., Мешков А.Н., ДрапкинаО.М. Опыт применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Материалы XXVIII Национального конгресса «Человек и лекарство». г. Москва, Россия, 5-8 апреля 2021г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 1S– С. 13.
15. **Блохина А.В.,** Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Распространенность семейной дисбеталипопротеидемии в Ивановской области. Материалы XXIX Национального конгресса «Человек и лекарство». г. Москва, Россия, 4-7 апреля 2022г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 2S.– С. 18.
16. **Блохина А.В.,** Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Киселева А.В., Куценко В.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Влияние информированности о результатах генетического тестирования на приверженность к гиполипидемической терапии: исследование GENMOTIV-FH. Российский национальный конгресс кардиологов, 2022. Казань, Россия, 29.09.2022–30.10.2022. Сборник тезисов конгресса, дата публикации на сайте РКО 24.08.2022. – С. 245.https://scardio.ru/content/activities/2022/Congress/event_theses.pdf.