

Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания

Виктория Алексеевна Корнева^{1*}, Татьяна Юрьевна Кузнецова¹,
Галина Петровна Тихова²

¹ Петрозаводский государственный университет. Россия 185001, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

² Институт леса Карельского научного центра РАН. Россия 185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11

Цель. Изучить диапазоны уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в зависимости от возраста и пола у больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС) на примере выборки пациентов, проживающих в Республике Карелия, а также их значение в диагностике СГХС и выявлении мутаций рецептора ЛПНП.

Материал и методы. Изучены показатели липидного спектра 219 пациентов (возраст $52,5 \pm 1,7$ лет; 38,3% мужчин) с гетерозиготной СГХС до начала липидснижающей терапии. У 102 пациентов диагностирована определенная СГХС. Показатели липидного спектра оценивались энзиматическим калориметрическим методом. Диагноз СГХС устанавливался согласно критериям The Dutch Lipid Clinic Network. Генетический анализ выполнен у 102 пациентов (46,6%); у 22 пациентов выявлена патогенная мутация в рецепторе ЛПНП. Группу контроля составили 539 человек с исключенным диагнозом СГХС (возраст $46,8 \pm 0,8$ лет; 53,8% мужчин).

Результаты. Определен уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), при котором возрастает частота мутаций рецептора ЛПНП у пациентов с определенной СГХС; она в 3 раза выше при уровне ХС ЛПНП $> 6,5$ ммоль/л. Выявлены следующие характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС: до 20 лет – $4,8-6,2$ ммоль/л; у лиц от 20 до 29 лет – $5,9-8,2$ ммоль/л; в возрастном диапазоне 30-39 лет верхнее значение выявленного уровня ХС ЛПНП достигало $9,6$ ммоль/л; у лиц от 40 до 49 лет наблюдалась стабилизация – «плато» уровня ХС ЛПНП (он значимо не менялся по сравнению с предыдущим десятилетием и составил $5,4-9,0$ ммоль/л). В возрасте 50-59 лет верхний предел выявляемого уровня ХС ЛПНП составил $11,4$ ммоль/л. Сходные показатели были выявлены и у пациентов в возрасте 60-69 лет. У лиц старше 70 лет с определенной СГХС верхний предел выявленного уровня ХС ЛПНП был выше, и составил $12,5$ ммоль/л. Тенденция к повышению с возрастом характеристических значений уровня ХС ЛПНП присутствует как у мужчин, так и у женщин с СГХС. Наблюдались характерные возрастные тренды для мужчин (возрастание с плато к возрасту 50 лет с последующим некоторым снижением после 60 лет) и женщин (плавное возрастание уровня ХС ЛПНП с возрастом).

Заключение. Получены характеристические значения уровней ХС ЛПНП для российской популяции пациентов с СГХС различного возраста и пола; проанализирована зависимость между уровнем ХС ЛПНП и выявляемостью мутации рецептора ЛПНП.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, мутации рецептора липопротеидов низкой плотности.

Для цитирования: Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):36-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-36-44>

Variability in Levels of Low-Density Lipoproteins Cholesterol in Patients with Familial Hypercholesterolemia Depending on Age and Sex and its Importance in the Diagnosis of this Disease

Victoria A. Korneva^{1*} Tatiana Yu. Kuznetsova¹, Galina P. Tihova²

¹ Petrozavodsk State University. Lenina prosp. 33, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185001 Russia

² Forest Research Institute of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences.
Pushkinskaya ul. 11, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910 Russia

Aim. To study the ranges of low density lipoprotein (LDL) cholesterol depending on the age and gender of patients with familial hypercholesterolemia (FHC) by an example of a sample of patients living in the Republic of Karelia.

Material and methods. Parameters of lipid spectrum of 219 patients (aged 52.5 ± 1.7 years; males 38.3%) with heterozygous FHC were studied before the start of statin therapy. Definite FHC was diagnosed in 102 patients. Lipid profile was estimated by enzymatic calorimetric method. The diagnosis of FHC was established according to the criteria of The Dutch Lipid Clinic Network. Genetic analysis was performed in 102 patients (46.6%); pathogenic mutation in the LDL receptor was identified in 21 patients. The control group consisted of 539 people with the excluded diagnosis of FHC (aged 46.8 ± 0.8 years; males 53.8%).

Results. We determined the level of LDL cholesterol (LDLC) associated with increased frequency of mutations of the LDL receptor in patients with definite FHC; mutation frequency was 3 times higher when LDLC level was more than 6.5 mmol/L. We revealed the following characteristic intervals of the LDLC levels in patients with a definite FHC: up to 20 years old – $4.8-6.2$ mmol/L; in patients of 20-29 years old – $5.9-8.2$ mmol/L; in the age range of 30-39 years the upper value of the LDLC levels reached 9.6 mmol/L; in individuals of 40-49 years old a stabilization, "plateau", was observed – LDLC level did not differ significantly compared to the previous decade, and was $5.4-9.0$ mmol/L. In the age range of 50-59 years the upper LDLC level was up to 11.4 mmol/L. Similar indicators were identified in patients aged 60-69 years. Patients older than 70 years with a definite FHC an upper level of LDLC was higher and reached 12.5 mmol/L.

Tendency to increase in the characteristic values of LDLC with age was observed both in men and in women. Specific age-related trends for men (an

increase from a plateau by the age of 50 years, with some decrease after 60 years) and women (smooth increase of LDLC levels with age) were demonstrated.

Conclusion. Characteristic values of LDLC levels for the Russian population of patients with FHC were shown; relationship between LDLC levels and detection of mutations of the LDL receptor was analyzed.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoproteins cholesterol, mutations of the receptor of low density lipoprotein.

For citation: Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tihova G.P. Variability in Levels of Low-Density Lipoproteins Cholesterol in Patients with Familial Hypercholesterolemia Depending on Age and Sex and its Importance in the Diagnosis of this Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1): 36-44 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-36-44>

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

Received / Поступила: 19.07.2016

Accepted / Принята в печать: 15.12.2016

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В результате этого у человека уровень холестерина ЛПНП значительно повышен с рождения. Это приводит к ускоренному развитию атеросклеротического поражения сосудов, преимущественно, коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом и даже детском возрасте [1]. СГХС была описана еще в 1938 г., однако количество зарубежных публикаций, посвященных СГХС, постоянно увеличивается, что отражает интерес к данной проблеме. Так, по данным Ray K. и соавт. практически каждую неделю появляется новая публикация по СГХС [2]. В нашей стране это заболевание, его распространенность, генетические и фенотипические особенности изучены гораздо меньше, отметить низкое выявление этого заболевания в России. Учитывая высокую распространенность гиперхолестеринемии в России [3, 4], в том числе и вторичного генеза, остро встает вопрос создания базы данных, прежде всего, показателей липопротеидов низкой плотности у пациентов с СГХС.

В ряде стран проведены когортные исследования с популяционной оценкой значений ХС ЛПНП у пациентов с СГХС и их родственников [5]. Следует отметить, что в России такие исследования практически не проводились, данные по оценке особенностей показателей липидного спектра у пациентов с СГХС немногочисленны [6, 7].

Цель: изучить диапазоны уровней ХС ЛПНП в зависимости от возраста и пола у больных СГХС на примере выборки пациентов, проживающих в Республике Карелия, а также их значение в диагностике СГХС и выявлении мутаций рецептора ЛПНП.

Материал и методы

Нами создан регистр пациентов с СГХС, проживающих в Республике Карелия (n=287). В регистр включались пациенты с выраженной дислипидемией, выявленные в течение 10 лет в различных регионах рес-

публики и направленные на консультацию на кафедру факультетской терапии ПетрГУ.

С целью получения характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП изучены показатели липидного спектра 219 пациентов с СГХС до начала липидснижающей терапии (мужчин 84; 38,3%; средний возраст $52,5 \pm 1,7$ лет), из них 102 пациента с определенной СГХС (47 мужчин; 46,1%; средний возраст $49,5 \pm 1,7$ лет), 26 пациентов с вероятной СГХС (11 мужчин; 42,3%; средний возраст $53,0 \pm 3,3$ лет) и 91 пациент с возможной СГХС (38 мужчин; 41,7%; средний возраст $51,6 \pm 1,5$ лет).

Диагноз СГХС устанавливался согласно критериям The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Диагноз «определенная» СГХС устанавливали в случае, если общее количество баллов было >8 , «вероятная» – если количество баллов было 6-8, «возможная» – если количество баллов составляло 3-5. Диагноз считался исключенным при сумме баллов <3 . При постановке диагноза учитывались общепринятые позиции о наличии семейного анамнеза, отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие ИБС или атеросклеротического поражения другого сосудистого бассейна у самого пациента, наличие родственника первой степени родства с гиперхолестеринемией, уровень ХС ЛПНП у самого пациента и наличие характерных стигм СГХС (сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы у лиц до 45 лет). Генетический анализ выполнен у 102 пациентов (46,6%), у 22 пациентов выявлена патогенная мутация в рецепторе ЛПНП.

Группу контроля составили 539 человек с исключенным диагнозом СГХС (средний возраст $46,8 \pm 0,8$ лет; 290 мужчин – 53,8%). В группу контроля вошли случайно отобранные пациенты различного возраста и пола, проходившие лечение на базе терапевтических и хирургических отделений ГБУЗ БСМП г. Петрозаводска.

Определение характеристических интервалов.

Поскольку распределения вероятности показателей в нашей выборке значимо отличались от нормального закона распределения, нижний и верхний предел характеристического интервала для каждого показателя

определялся как 2,5 и 97,5 процентиля, соответственно. При этом внутри построенного таким образом характеристического интервала было заключено 95% всей базовой выборки. Все расчеты проводились в программе Statistica 10 (Statsoft Inc.).

Для анализа данных использовались методы описательной статистики. Для проверки нулевой гипотезы в отношении значимости различия выборок нескольких подгрупп пациентов с распределением значений ХС ЛПНП применялся ранговый вариант ANOVA Kruskal-Wallis. Уровень значимости был принят равным 0,05 при мощности, равной 0,8. Точечная оценка отношения шансов (ОШ) рассчитывалась для нескольких порогов разбиения интервала значений уровня ХС ЛПНП как отношение шансов в подгруппе пациентов, уровень ХС ЛПНП которых равен или превышает пороговое значение, к шансам в подгруппе пациентов, уровень ХС ЛПНП которых меньше порогового значения ХС ЛПНП. Каждая точечная оценка ОШ сопровождалась соответствующей интервальной оценкой, определяемой стандартным алгоритмом расчета границ, соответствующего 95% доверительного интервала. Если не указано иначе, результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ ошибка среднего или медиана (25%;75%).

Результаты

Нами были проанализированы особенности характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС в зависимости от возраста и пола. Эта группа наиболее часто характеризуется тяжелыми проявлениями атеросклероза различной локализации, прежде всего, коронарной.

Характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной формой СГХС в зависимости от возраста

При анализе уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС (n=102), обнаружено, что по мере увеличения возраста пациентов увеличивается уровень ХС ЛПНП, который был выявлен до начала гиполипидемической терапии.

Так, у пациентов молодого возраста (до 20 лет) уровень ХС ЛПНП составил от 4,8 ммоль/л до 6,2 ммоль/л, у лиц от 20 до 29 лет эти показатели были от 5,9 ммоль/л до 8,2 ммоль/л. У пациентов в возрасте 30-39 лет верхнее значение уровня ЛПНП достигало 9,6 ммоль/л. В возрасте 40-49 лет наблюдалась некоторая стабилизация уровня ЛПНП, «плато» показатель значительно не менялся по сравнению с предыдущим десятилетием, и составил 5,4-9,0 ммоль/л). В возрасте 50-59 лет верхний предел уровня ХС ЛПНП составил 11,4 ммоль/л. Сходные показатели были и у пациентов в возрасте 60-69 лет. У лиц старше 70 лет с определенной СГХС верхний предел уровня ХС ЛПНП был выше, и составил 12,5 ммоль/л.

Изменения уровней ХС ЛПНП у лиц разного возраста могут свидетельствовать о том, что при диагностике СГХС важно обращать внимание не только на исходный уровень ХС ЛПНП, но и на возраст, в котором эти изменения были обнаружены.

Тенденция к повышению с возрастом характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП присутствует как у мужчин, так и у женщин с СГХС (табл. 1).

У женщин, также как и у мужчин наблюдалось увеличение уровней ХС ЛПНП в старших возрастных группах. В отличие от мужчин уровень ХС ЛПНП у женщин старше 60 лет больше отличался по сравнению с группой 50-59 лет. Таким образом, наблюдались характерные возрастные тренды для мужчин (возрастание с плато к возрасту 50 лет) и для женщин (плавное возрастание уровня ХС ЛПНП с возрастом).

Следует также отметить, что значения уровня ХС ЛПНП у пациентов с СГХС старше 50 лет было выше среди женщин по сравнению с мужчинами.

Характеристические интервалы уровней холестерина ЛПНП у пациентов-пробандов с СГХС и их родственников

Нами также были проанализированы характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у пробандов (индексных пациентов с определенной формой СГХС) и их родственников, данные представлены в табл. 2.

Table 1. LDL levels in patients with determined familial hypercholesterolemia different sex and age

Таблица 1. Уровни ХС ЛПНП у пациентов с определенной семейной гиперхолестеринемией различного пола и возраста

Возрастная группа	Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)		
	Общая группа	Мужчины (n=47)	Женщины (n=55)
<30 лет (n=14)	4,8-8,2	5,9-8,0	4,8-8,2
30-50 лет (n=28)	5,4-9,6	5,4-9,0	6,3-9,6
50-60 лет (n=29)	5,5-11,4	5,9-8,7	5,5-11,4
≥60 лет (n=31)	4,2-12,5	4,2-9,3	6,0-12,5
Различие между возрастными подгруппами пациентов статистически незначимо (p=0,20). Данные представлены в виде 2,5-97,5 процентиля ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности			

Table 2. Characteristic LDL Levels in probands and their relatives with determined familial hypercholesterolemia

Таблица 2. Характеристические значения ХС ЛПНП у пробандов и их родственников при определенной семейной гиперхолестеринемии

Параметр	Пробанды (n=69)	Родственники (n=33)
Возраст, лет (M±SD)	52,0±1,8	44,3 ± 3,5*
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,6-11,7	4,0-10,5*
• Мужчины	5,4-9,0	4,0-9,3*
• Женщины	6,0-12,5	4,8-10,5

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
 Для проверки гипотезы о статистической значимости различия использовался критерий Манна-Уитни
 Данные представлены в виде 2,5-97,5 процентиля
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Table 3. LDL level in probands with familial hypercholesterolemia and their families depending on the age

Таблица 3. Уровень ХС ЛПНП у пробандов с семейной гиперхолестеринемией и их родственников в зависимости от возраста

Возрастная группа	Общая группа	Пробанды (n=69)	Родственники (n=33)
< 20 лет	4,8-6,2	6,2	4,8-5,9
20-29 лет	5,95-8,2	7,0-8,0	6,0-8,2
30-39 лет	5,7-9,6	5,7-9,6	5,7-6,7
40-49 лет	5,4-9,0	5,4-9,0	6,7-9,0
50-59 лет	5,5-11,4	6,2-11,4	5,5-8,5
60-69 лет	4,2-11,7	5,6-11,7	4,2-10,5
≥ 70 лет	6,3-12,5	6,3-12,5	10,0

p>0,05 для всех
 Данные представлены в виде 2,5-97,5 процентиля

Различия между подгруппами мужчин оказались статистически значимыми (p=0,044), а у женщин – нет (p=0,068). Это возможно связано с малым объемом выборки (величина ошибки p близка к принятому уровню статистической значимости).

Характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у родственников больных СГХС были ниже, чем у пробандов (p=0,012). Однако полученные различия могут быть обусловлены также тем, что пробанды были старше (p=0,032). Характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у родственников больных СГХС, были ниже, чем у индексных пациентов как для мужчин, так и для женщин. Полученные результаты соответствует общепринятым взглядам на то, что уровень ХС ЛПНП, достаточный для диагностики СГХС, у родственников индексных пациентов более низкий.

Table 4. Subgroups of patients with determined familial hypercholesterolemia depending on the presence of LDL receptor gene mutations

Таблица 4. Подгруппы пациентов с определенной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от наличия мутации гена рецептора ЛПНП

Параметр	Носители мутации (n=21)	Не носители мутации (n=81)
Мужчины, n (%)	8 (38,1)	40 (42,1)
Возраст, лет	46 (28; 55)	53 (36; 63)
ОХС, ммоль/л	10,3 (8,9; 11,0)	9,1 (8,0; 10,2)*
ЛПНП, ммоль/л	7,6 (6,4; 8,4)	6,4 (5,4; 7,5)**
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,7)	1,3 (1,1; 1,6)
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,3; 1,8)	1,7 (1,2; 2,2)

*p<0,05; **p<0,01 по сравнению с группой носителей мутации
 Данные представлены в виде Me (2,5%; 97,5%)
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ОХС – общий холестерин,
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды

Как видно из представленных данных, уровень ХС ЛПНП у женщин как в группе пробандов, так и в группе родственников был выше по сравнению с мужчинами из указанных подгрупп (табл. 2).

Как у родственников пациентов, у которых была подтверждена СГХС, так и у индексных пациентов отмечалась возрастная динамика характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП (табл. 3).

Мутации рецептора ЛПНП и уровень липопротеидов низкой плотности

Нами был проанализирован относительный риск наличия мутаций рецептора ЛПНП у пациентов с определенной СГХС в зависимости от уровня ХС ЛПНП. Распределение по возрасту и полу, а также уровни ХС ЛПНП групп пациентов с определенной СГХС с наличием или отсутствием мутации рецептора ЛПНП представлены в табл. 4.

Как видно из представленных данных, значимых различий по полу, возрасту, уровням липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) между двумя подгруппами не было, но выявлены значимые различия по уровням ОХС и ХС ЛПНП.

Шансы наличия мутаций у пациентов с ХС ЛПНП>6,5 ммоль/л более чем в 3 раза выше, чем у пациентов с ХС ЛПНП<6,5 ммоль/л (табл. 5). Эти данные позволяют предположить, что уровень ХС ЛПНП, равный 6,5 ммоль/л является тем критическим значением, выше которого шансы наличия мутаций среди пациентов значительно превышают таковые среди пациентов с более низкими уровнями.

На рис. 1 представлено распределение пациентов по уровню ХС ЛПНП в подгруппе «носителей» и «не-

Table 5. The odds ratio for the presence of the LDL receptor gene mutations in patients with different LDL levels

Таблица 5. Отношение шансов наличия мутаций рецептора ЛПНП у пациентов с различными значениями ХС ЛПНП

ХС ЛПНП (ммоль/л)	ОШ	95% ДИ	p
6	4,04	1,11-14,68	0,03
6,5	4,47	1,58-12,62	0,005
7	3,78	1,42-10,08	0,008
8	2,53	0,91-7,02	0,07
8,5	3,28	0,95-11,32	0,06
6	4,04	1,11-14,68	0,03

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

носителей» мутации рецептора ЛПНП. Количество пациентов «носителей» мутации рецептора ЛПНП максимально при уровне ХС ЛПНП 6-6,5 ммоль/л, тогда как максимальное количество «носителей» данной мутации приходится на уровень ХС ЛПНП 8,5-9 ммоль/л.

Таким образом, уровень ХС ЛПНП, выше которого возрастает вероятность мутации рецептора ЛПНП, в России (по результатам обследования лиц, проживающих в Карелии), составляет 6,5 ммоль/л.

Шкала характеристических интервалов уровней холестерина липопротеидов низкой плотности

На основании полученных данных при обследовании наблюдаемых нами пациентов с СГХС (опреде-

ленной, возможной и вероятной) нами была разработана шкала характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП в зависимости от возраста пациента. Данная шкала при исключении вторичных причин гиперхолестеринемии дает возможность заподозрить СГХС (рис. 2). Нами было выполнено сопоставление характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП у пациентов с гетерозиготной СГХС разного возраста и пола с уровнем ХС ЛПНП у лиц без СГХС.

Так, исходя из предложенной шкалы можно видеть, что у пациентов моложе 40 лет уже при уровне ХС ЛПНП 4,3 ммоль/л можно задуматься о диагнозе СГХС при исключении вторичных причин гиперхолестеринемии. При уровне ХС ЛПНП от 3,8-4,2 ммоль/л наблюдалась «зона перекрытия» – в данном диапазоне выявлялись как пациенты с СГХС (все они были моложе 30 лет), так и пациенты с исключенным диагнозом СГХС.

Следует отметить, что классическая «отрезная» точка ХС ЛПНП 4,9 ммоль/л характерна для пациентов с СГХС в возрасте 40-59 лет. Наблюдалась небольшая «зона перекрытия» вторичной гиперхолестеринемии и возможной СГХС (при уровне ХС ЛПНП 4,6-4,8 ммоль/л). У пациентов в возрасте 60 и старше имеются достаточно большие зоны «перекрытия» показателей ХС ЛПНП (представлены светло-зеленым цветом), куда вошли пациенты как с исключенным диагнозом СГХС (вторичная ГХС), так и с подозрением на СГХС. Эта зона распространяется с уровня ХС ЛПНП 4,9-5,6 ммоль/л для лиц в возрасте 60 лет и старше. Фактически однозначно можно было говорить о диагнозе СГХС у наших пациентов в возрасте 40-59 лет, начиная с уровня ХС

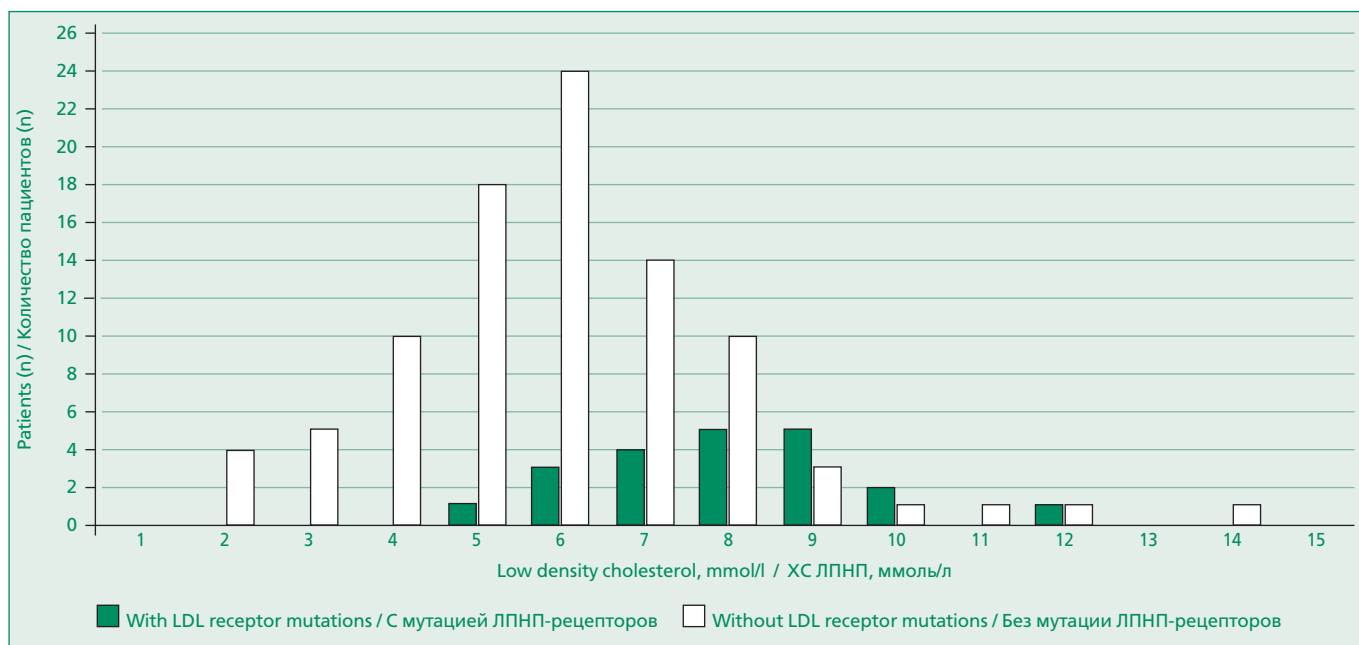


Figure 1. Distribution of LDL levels in patients with a mutation of the LDL-receptor and without it
 LDL - low-density lipoprotein cholesterol

Рисунок 1. Распределение значений ХС ЛПНП среди носителей мутаций рецептора ЛПНП и без таковой
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Variability in LDL Cholesterol in Familial Hypercholesterolemia
Вариабельность холестерина ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии

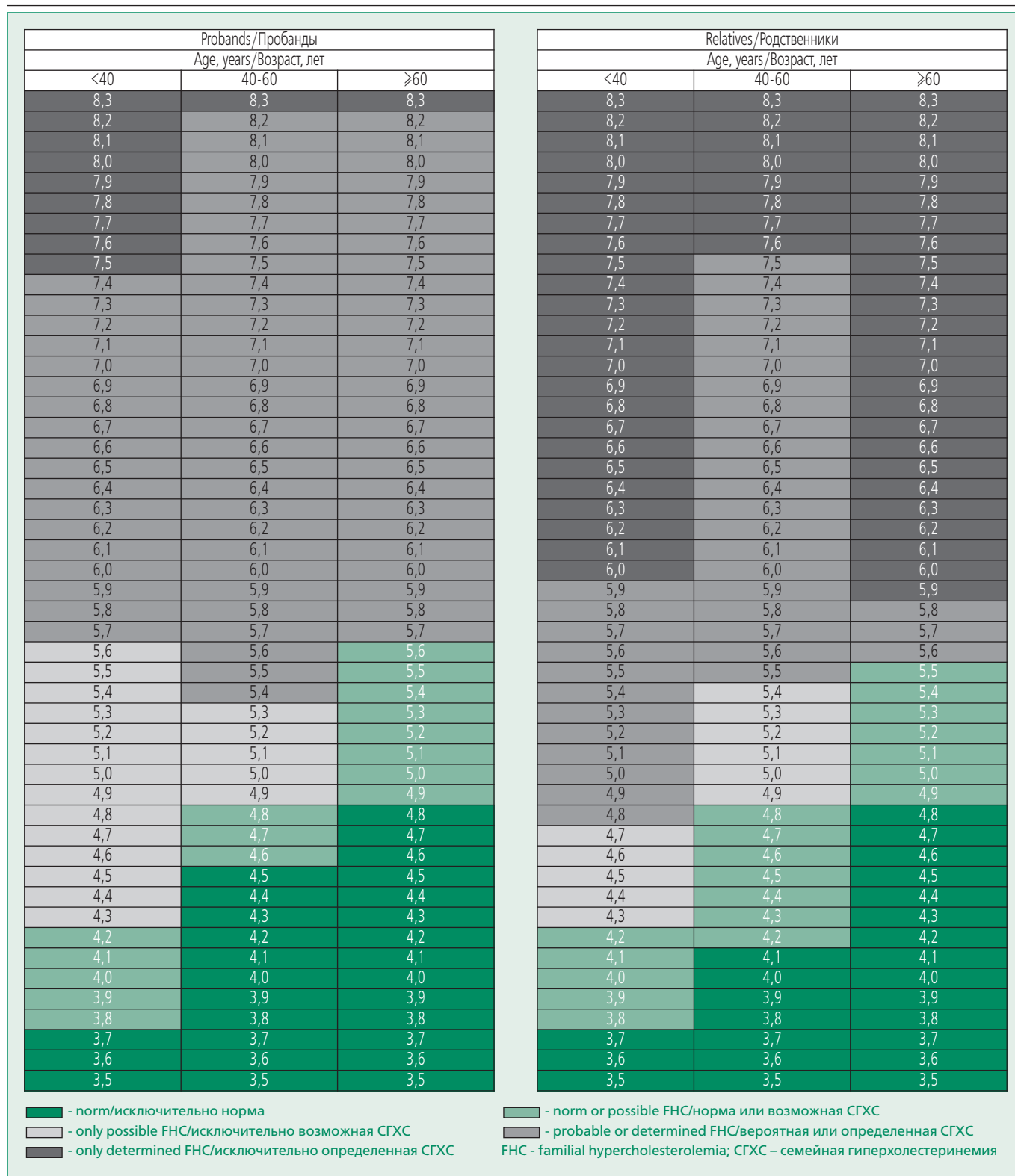


Figure 2. Scale characteristic LDL levels in patients with familial hypercholesterolemia and their family members of all ages
Рисунок 2. Шкала характеристических значений ХС ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и их родственников разного возраста

ЛПНП 4,9 ммоль/л, а у пациентов старше 60 лет – начиная с уровня 5,6 ммоль/л. Конечно, вторичная дислипидемия также может характеризоваться и более значительными уровнями ХС ЛПНП, но это уже более редкие случаи.

Показатели ХС ЛПНП у пробандов в возрасте до 40 лет характеризовались схожими диапазонами нормы и диапазоном сочетания нормы и возможной СГХС по сравнению с индексными пациентами. При более низком уровне ХС ЛПНП (4,8 ммоль) по сравнению с 5,7

Variability in LDL Cholesterol in Familial Hypercholesterolemia
Вариабельность холестерина ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии

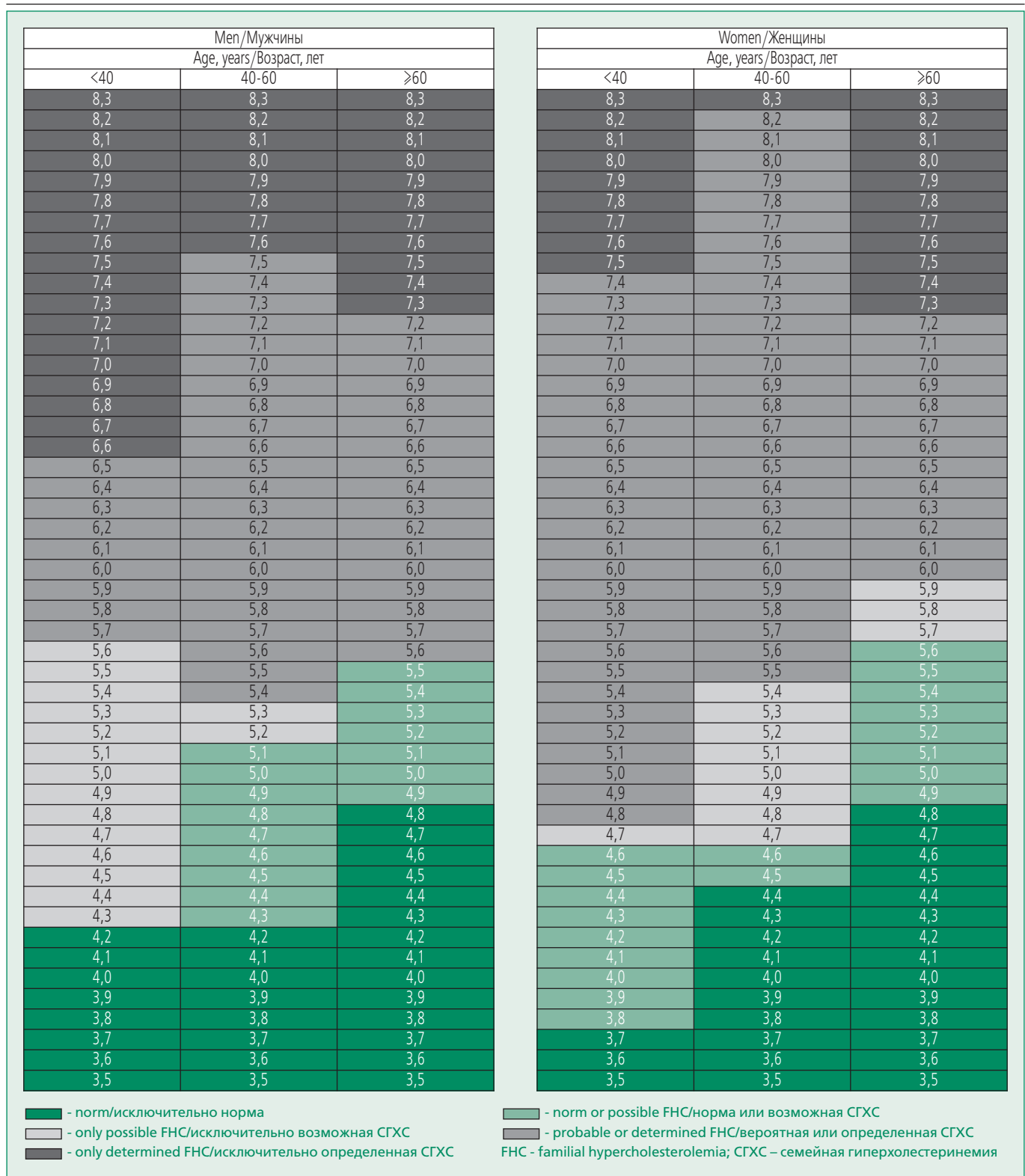


Figure 3. Scale characteristic LDL levels in patients with familial hypercholesterolemia, depending on the age and sex of patients
Рисунок 3. Шкала характеристических значений ХС ЛПНП у пациентов с СГХС в зависимости от возраста и пола пациентов

ммоль/л выявлялись пациенты с вероятной СГХС и с определенной СГХС (6 ммоль/л по сравнению с 7,5 ммоль/л у индексных пациентов). У родственников в возрасте 40-59 лет показатели ХС ЛПНП по сравнению с индексными пациентами характеризовались более

низкой границей «зоны перекрытия» – 4,2 ммоль/л по сравнению с 4,5 ммоль/л у пациентов. При более низком уровне ХС ЛПНП (7,6 ммоль/л) диагностировалась определенная СГХС по сравнению с пациентами (8,3 ммоль/л). У родственников старше 60 лет наблюдались

схожие показатели ХС ЛПНП, определенная СГХС диагностировалась при более низком уровне - 5,9 ммоль/л по сравнению с пациентами – 8,3 ммоль/л.

Уровни ЛПНП наших пациентов с возможной, вероятной, определенной СГХС у лиц разного пола представлена в виде шкалы (рис. 3).

Как видно из представленной шкалы, у мужчин до 40 лет уровень ХС ЛПНП, до которого распространяется диапазон нормы, в нашей группе контроля был выше, и составил 4,2 ммоль/л по сравнению с женщинами (3,7 ммоль/л), однако у женщин больше диапазон перекрытия уровней ХС ЛПНП, который характерен как для нормы, так и для возможной СГХС (3,8-4,6 ммоль/л). У лиц в возрасте 40-60 лет зона перекрытия, включающая вторичную гиперхолестеринемия, была более выражена у мужчин, и составляла 4,3-5,2 ммоль/л, в то время как у женщин – 4,5-4,6 ммоль/л. У лиц старше 60 лет значимых различий по группам СГХС (между мужчинами и женщинами) не было.

Необходимы дальнейшие исследования для создания базы данных показателей ХС ЛПНП у пациентов с СГХС в России, что позволит определиться с наиболее рациональной системой скрининга пациентов с СГХС и применяемых диагностических значений уровня ХС ЛПНП у разных категорий лиц.

Обсуждение

Ранняя диагностика СГХС является очень важной, поскольку это заболевание характеризуется развитием атеросклеротического процесса, зачастую в молодом возрасте. В то же время своевременно начатое лечение позволяет остановить прогрессирование заболевания и приблизить показатели продолжительности жизни пациентов с СГХС к общепопуляционным [2, 4]. Показатели липидного обмена подчиняются генетическому контролю, в связи с чем такие заболевания, как СГХС могут иметь этнические различия [5].

В большинстве существующих шкал для диагностики СГХС в качестве «отправного пункта» заложены так называемые «отрезные уровни» ХС ЛПНП. С применением этих уровней также связано и использование каскадного скрининга [8, 9]. В ряде случаев это приводит к ограниченности данной стратегии, поскольку может наблюдаться перекрытие отрезных уровней ХС ЛПНП между носителями мутации рецептора ЛПНП и непораженными родственниками. Величина этого перекрытия может отличаться в разных этнических группах. Так, например, для Нидерландов характерно значительное перекрытие этих уровней, в то время как в Японии оно минимально [9, 10]. Это различие в перекрытиях уровней может установить чувствительность отрезного уровня ХС ЛПНП в диагностике СГХС в стране, и может быть связано с тяжестью мутаций рецептора ЛПНП, преобладающих в данном регионе. Использование отрезного

уровня ХС ЛПНП может хорошо работать для выявления пациентов с СГХС в одних странах (прежде всего в тех, где присутствуют одна или несколько тяжелых мутаций, общих для большинства населения – Финляндия, Южная Африка), и не работать в других, для которых характерно генетическое многообразие [5, 11-13]. Поэтому возможность применения конкретного уровня ХС ЛПНП в качестве отрезной точки и наиболее эффективная стратегия скрининга СГХС могут отличаться в разных странах.

Важный вопрос, который также обсуждается сегодня – какова роль генетического метода при постановке диагноза СГХС. Прежде всего – это проведение каскадного скрининга и подтверждение диагноза СГХС у родственников.

Однако было показано, что концентрация ХС ЛПНП отличается у носителей и неносителей мутации рецептора ЛПНП среди пациентов с СГХС. При этом уровень ХС ЛПНП, выше которого увеличивается число пациентов с мутациями рецептора ЛПНП, имеет этнические различия и отличается в различных популяциях. Так, в Западной Австрии уровень ХС ЛПНП 5,9 ммоль/л предсказывает наличие патогенной мутации у индексного пациента с максимальной чувствительностью и специфичностью, в то же время у пациентов с СГХС из Бразилии этот уровень составляет 6,5 ммоль/л [2]. В нашем исследовании частота мутаций у пациентов с ХС ЛПНП более 6,5 ммоль/л почти в 3 раза выше, чем у пациентов с ХС ЛПНП менее 6,5 ммоль/л. В данной точке $OR=3,4$ (1,4; 8,1), величина статистически значима, $p=0,006$.

При анализе гендерных особенностей характеристических интервалов показателей ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС были выявлены сходные особенности с динамикой гендерных показателей общего холестерина у лиц без СГХС, которые оценивались в российской популяции [14]. Распределение значений холестерина по возрасту и полу демонстрировало характерные возрастные тренды для мужчин (возрастание с плато к возрасту 45 лет с последующим некоторым снижением после 60 лет) и женщин (плавное возрастание уровня холестерина с возрастом).

В большинстве шкал, используемых на сегодняшний день для диагностики СГХС, применяются возраст-ассоциированные уровни ХС ЛПНП, однако эти показатели могут также отличаться в различных этнических группах. В связи с этим необходимо создание национальной базы данных уровней ХС ЛПНП и, возможно, других показателей липидного спектра у пациентов с СГХС.

Заключение

Таким образом, нами получены характеристические интервалы уровней холестерина ЛПНП для пациентов

с гетерозиготной СГХС из России. Нами также проанализирована частота мутации рецептора ЛПНП в российской популяции в зависимости от уровня холестерина ЛПНП (при уровне ХС ЛПНП более 6,5 ммоль/л частота выявления мутации рецептора ЛПНП повышается в 3 раза).

Ограничения. Наше исследование носит пилотный описательный характер и обладает возможными ограничениями обсервационных экологических исследований, проводимых в клинических условиях ограниченной популяции. Малая частота встречаемости изучаемых признаков не позволяет вывести исследование по данной проблематике на уровень рандомизированного клинического испытания, но полученные пилотные результаты позволяют сформулировать гипотезы, которые в дальнейшем необходимо подтвердить или опровергнуть.

В предложенных шкалах молодые пациенты в связи с малочисленностью выборки объединены в группу «до 40 лет». Следует отметить, что полученный результат отражает не только особенности конкретной выбор-

ки пациентов, но и особенности популяции пациентов с гетерозиготной СГХС в целом: молодых пациентов является очень мало, несмотря на проведение каскадного скрининга в ряде семей, что может свидетельствовать о необходимом исследовании на перспективу – исследование популяции младше 20 лет отдельно и более детально, особенно в педиатрической практике.

Наше исследование не претендует на окончательность выводов и устойчивость границ найденных интервалов, но позволяет сделать это в первом приближении, чтобы, по мере накопления новых данных, уточнять и совершенствовать их.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):309-25.
- Ray K.K., Hovingh G.K. Familial hypercholesterolemia: a common disease. *Eur Heart J.* 2016;37:1395-7.
- Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2012;11(3):82-6. (In Russ.) [Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2012;11(3):82-6].
- Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. Consensus statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2015;2(19):5-16. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2015;2(19):5-16].
- Huijgen R., Hutten B.A., 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.
- Malyshev P.P., Rozkova T.A., Solovyeva E.Yu., et al. Phenotypical features of heterozygous form of familial hypercholesterolemia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2007;9:34-8. (In Russ.) [Малышев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., и др. Фенотипические особенности гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. *Терапевтический Архив.* 2007;9:34-8].
- Lipoveckij B.M. Familial hypercholesterolemia in parents and children: frequency of inheritance, clinical manifestations, the severity of atherogenic shift. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2003;2:30-4. (In Russ.) [Липовецкий Б.М. Семейная гиперхолестеринемия у родителей и детей: частота наследования, клинические проявления, выраженность атерогенного сдвига. *Российский Кардиологический Журнал.* 2003;2:30-4].
- Wald D.S., Bestwick J.P., Wald N.J. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:599.
- Starr B., Hadfield S. G., Hutten B.A., et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:791-803.
- Mabuchi H., Higashikata T., Nohara A., et al. Cutoff point separating affected and unaffected familial hypercholesterolemic patients validated by LDL-receptor gene mutations. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:35-40.
- Leitersdorf E., Van der Westhuyzen D.R., Coetzee G.A., Hobbs H.H. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. *J Clin Invest.* 1989;84:954-961.
- Vuorio A.F., Turtola H., Piilahti K.M., et al. Familial hypercholesterolemia in the Finnish north Karelia. A molecular, clinical, and genealogical study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3127-38.
- Lahtinen A., Havulinna A., Jula A., et al. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis.* 2015;238:64-9.
- Igonina N.A., Zhuravleva E.A., Kondrasheva E.A., et al. The cholesterol level in Russian adults aged 20-70 years. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2012;4:69-73. (In Russ.) [Иголина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А., Торшина И.Г., Чашихина Е.В., Макарова Т.А., Копалева Л.Б., Сысоева С.Н. Уровень холестерина в популяции взрослого населения РФ 20-70 лет. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2012;4:69-73].

About the Authors:

Victoria A. Korneva - MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University
Tatiana Y. Kuznetsova - MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University
Galina P. Tihova - Leading Mathematician, Forest Research Institute of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

Корнева Виктория Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ПетрГУ
Кузнецова Татьяна Юрьевна – д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ПетрГУ
Тихова Галина Петровна – ведущий математик, Институт леса, Карельский научный центр РАН