

На правах рукописи

КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Казань – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Галявич Альберт Сарварович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бубнова Марина Геннадьевна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Дупляков Дмитрий Викторович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова»

Сергиенко Игорь Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ года в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г.Казань, ул.Бутлерова, д.49

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г.Казань, ул.Бутлерова, д.49Б и на сайте организации (<http://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «__» _____ года

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Хасанова Г.Р.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются серьезной проблемой медицины и остаются актуальными в большинстве стран мира. ССЗ часто встречаются у молодых людей, что приводит к непропорционально большому количеству потерянных лет жизни. В структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации болезни системы кровообращения составили в 2020 г. – 15,5% случаев по сравнению с 2005 г. – 13,3% случаев. В структуре смертности болезни системы кровообращения составляют 38,2% случаев, смертность среди мужчин – 32,5% случаев, женщин – 23,3% случаев (Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022 году и задачах на 2023 год, 2023).

В связи с изменением образа жизни и увеличением сердечно-сосудистых факторов риска, таких как дислипидемия (ДЛП), ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, за последние 50 лет во всем мире произошел рост заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, инсультом (Mohebi R. et al., 2022).

Исследования, проведенные рядом ученых, установили связь концентрации общего холестерина (ОХ) крови и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) с риском развития ССЗ (Бурлуцкая А.В. и др., 2020; Миттова В.О. и др., 2021; Ежов М.В. и др., 2023). Наиболее часто ассоциируемым клиническим последствием дислипидемии является увеличение вероятности развития ССЗ, которое связано с повышенным уровнем ОХ, ХС-ЛНП, триглицеридов (ТГ) и липопротеида (а) (ЛП(а)), а также сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) (Berberich A.J. et al., 2022). По данным международных исследований глобальное бремя дислипидемий увеличилось за последние 30 лет (Pirillo A. et al., 2021).

Ключевыми методами улучшения прогноза пациентов с нарушениями липидного обмена являются модификация образа жизни и, при наличии

показаний, медикаментозная терапия. Эффективность и безопасность лекарственных препаратов имеют индивидуальные различия, некоторые из которых также ассоциированы с генетическими факторами.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время накоплено большое количество данных о влиянии наследственных нарушений липидного обмена на развитие ИБС. Ведущая роль в патогенезе семейной гиперхолестеринемии (СГХС) отводится патогенным вариантам генов рецептора липопротеидов низкой плотности (*ЛНП-Р*), аполипопротеина В (*АПОВ*), пропротеин-конвертазы субтилин/кексин типа 9 (*ПКСК9*). Для выявления потенциальных пациентов с СГХС применяются специально разработанные шкалы Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) и S. Broome. Пациенты с патогенным вариантом гена *ЛНП-Р* обычно имеют в два раза повышенный уровень ХС-ЛНП и в два раза повышенный риск развития ИБС по сравнению с общей популяцией (Чубыкина У.В. и др., 2019). Патогенные варианты гена *АПОВ* являются причиной около 5-10% случаев СГХС (Henderson R. et al., 2016; Шевко В.Г. и др., 2020). Моногенные гиперхолестеринемии отличаются по сердечно-сосудистому риску: у пациентов с вариантами гена *ЛНП-Р* самый высокий, с вариантами гена *АПОВ* — средний, по сравнению с общепопуляционным (Page M.M. et al., 2020). *ПКСК9* играет важную роль в развитии атеросклероза (Tang Z. et al., 2019; Чаулин А.М. и др., 2021), уровни *ПКСК9*, как правило, выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых лиц, при учете сопутствующих факторов. Было высказано предположение, что уровни *ПКСК9* в плазме крови могут быть сильным предиктором кальцификации коронарных артерий (Alonso R. et al., 2016; Алиева Р.Б. и др., 2019).

Установлено также возможное влияние изоформ гена аполипопротеина Е (*АПОЕ*) на метаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами, в этиологии дислипидемии. Высокие уровни *АПОЕ* связаны со смертностью от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, тогда как низкие уровни *АПОЕ* - с деменцией (Marais A.D., 2019).

Убедительные данные крупномасштабных рандомизированных исследований показали, что эффективное лечение дислипидемии может снизить смертность от всех причин и смертность от ИБС (Mohamed-Yassin M.S. et al., 2021).

Исследований, содержащих комплексный анализ данных клинического, лабораторного и генетического обследования, позволяющих оценивать особенности течения и прогноза атеросклероза (АС) и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ) у пациентов с приобретенными и наследуемыми нарушениями липидного обмена на сегодняшний день недостаточно. Также существует дефицит информации о диагностической значимости критериев скрининга DLCN и S. Broome для выявления семейной гиперхолестеринемии в половозрастном аспекте, а также у подгрупп пациентов с вариантами генов *ЛНП-Р* или *АПОВ*.

Таким образом, анализ частоты выявления факторов риска развития АССЗ, клинико-генетических характеристик пациентов с нарушениями липидного обмена, а также разработка комплексных подходов к скринингу, диагностике, лечению и длительному наблюдению за пациентами представляются актуальной проблемой.

Цель исследования

На основании выявленных клинических и генетических характеристик пациентов с наследуемыми и приобретенными нарушениями липидного обмена разработать подходы к скринингу, прогнозированию течения атеросклероза и снижению риска сердечно-сосудистых событий.

Задачи исследования

1. Определить структуру и гендерно-возрастные особенности различных видов дислипидемий на основании клинико-генетического обследования пациентов.
2. Изучить степень влияния факторов риска на развитие атеросклероза и/или АССЗ у пациентов с нарушениями липидного обмена.

3. Оценить диагностическую значимость общепринятых критериев скрининга для выявления семейной гиперхолестеринемии и возможность их дифференцированного применения в различных подгруппах пациентов с нарушениями липидного обмена.
4. Выявить особенности клинических характеристик и лабораторных параметров пациентов с патогенными вариантами генов *ЛНП-Р*, *АПОВ* или *ПКСК9*.
5. Провести оценку диагностической значимости общепринятых критериев скрининга для выявления семейной гиперхолестеринемии и возможность их дифференцированного применения у пациентов с вариантами генов *ЛНП-Р* и *АПОВ*.
6. Осуществить анализ распространенности гомозиготного и гетерозиготного носительства изоформ *АПОЕ*: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ и связи клинических и лабораторных параметров с вариантами гена *АПОЕ* среди пациентов с дислипидемией.
7. Определить особенности клинических характеристик у пациентов с нарушениями липидного обмена и вариантами генов *АПОВ*, *ПКСК9* и *АПОЕ* вероятно доброкачественного или неясного клинического значения.
8. Выявить наиболее часто встречающиеся варианты генов *ЛНП-Р*, *ПКСК9*, *АПОВ*, *АПОЕ* среди пациентов с дислипидемией.

Научная новизна

У пациентов с дислипидемией описана высокая частота встречаемости АС БЦА (70,24%), факторами риска которого явились мужской пол, возраст, наличие изоформы *АПОЕ* $\epsilon 4$. Доказано, что атеросклероз брахиоцефальных артерий (АС БЦА) ассоциирован с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Показана прогностическая значимость для клинической оценки вероятности СГХС коронарного шунтирования (КШ), ранней ИБС в семейном анамнезе, АС БЦА, уровней ОХ, ХС-ЛНП. Не подтверждено диагностическое

значение следующих критериев скрининга на СГХС: ксантомы, липоидные дуги роговиц, другие варианты ИБС помимо многососудистого поражения коронарных артерий.

Доказано, что основные составляющие критериев скрининга на СГХС имеют различное прогностическое значение в приложении к идентифицированным генетическим вариантам *АПОВ* или *ЛНП-Р*. С патогенными вариантами гена *ЛНП-Р* наиболее значимо связаны следующие: уровень ОХ, ХС-ЛНП, ранняя ИБС в семейном анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий. Генетические варианты *АПОВ* ассоциированы с уровнем ХС-ЛНП, мозговым инсультом (МИ) атеротромботического характера или ИБС в семейном анамнезе, липоидными дугами роговиц. Показано, что для оценки вероятности СГХС может быть применима лишь часть критериев DLCN и S.Boome. На основании полученных данных предложен алгоритм дифференцированного подхода к выявлению СГХС у пациентов с нарушениями липидного обмена в зависимости от пола, и у женщин – от наступления менопаузы.

Установлена взаимосвязь изоформ гена *АПОЕ* ϵ_2 , ϵ_4 с уровнями показателей липидного спектра крови в зависимости от пола и возраста, определены атерогенные изоформы *АПОЕ*, продемонстрирована меньшая значимость ϵ_2 в отношении развития АССЗ.

Определены 53 не описанных ранее варианта генов *АПОВ*, *ПКСК9*, *АПОЕ*, которые потенциально способны оказывать влияние на прогноз пациентов с дислипидемией; данные внесены в мировую базу ClinVar.

На основании молекулярно-генетического обследования пациентов с нарушениями липидного обмена получены данные о распределении генотипов и частотах встречаемости аллелей генов *ЛНП-Р*, *АПОВ*, *ПКСК9*, изоформ *АПОЕ*.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенных исследований выявлены наиболее значимые показатели, ассоциированные с высоким риском АССЗ. Ими оказались

клинические, лабораторные, анамнестические, инструментальные и молекулярно-генетические факторы, прогностическая значимость которых зависят от пола, анамнеза, результатов клинического и лабораторного обследования пациентов с нарушениями липидного обмена.

Выявление прогностически значимых факторов риска развития АССЗ у пациентов с дислипидемией позволит уточнить риск неблагоприятного исхода заболевания.

Учитывая большую распространенность наследуемых и ненаследуемых нарушений липидного обмена целесообразно использование предложенных принципиально новых алгоритмов для выделения среди пациентов с дислипидемией групп риска развития раннего и/или быстро прогрессирующего атеросклероза.

Применение разработанной индивидуально-ориентированной стратегии выявления пациентов с предполагаемой СГХС способствует раннему определению лиц, требующих углубленного обследования, особой терапевтической тактики и динамического наблюдения. В случае лабораторного подтверждения СГХС необходимо проведение каскадного скрининга членов семьи с целью идентификации пациентов и своевременной разработки мер профилактики АССЗ.

Организация службы липидологической помощи на базе крупных многопрофильных клиник расширяет возможности диагностики нарушений липидного обмена, выявления наследуемых вариантов, подбора терапии, коррекции дозировок препаратов, проведения образовательных мероприятий среди пациентов и членов их семей, повышения компетенции специалистов здравоохранения (врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, врачей узких специальностей, средний медицинский персонал), методической и научной работы, проведения экспертиз.

Применение дополненного алгоритма амбулаторного наблюдения за пациентами с нарушениями липидного обмена позволяет более четко

ориентироваться в маршрутизации пациентов и объеме диагностических процедур.

Внедрение структурированной методики «Школы больных с нарушениями липидного обмена» на базе центра липидологии, с возможностями очного и он-лайн обучения, а также ведение регионального регистра пациентов с первичной и вторичной дислипидемией, способствует повышению приверженности пациентов к лечению и достижению целевых уровней ХС-ЛНП.

Применение диагностических, прогностических, лечебных и организационных мероприятий позволит существенно улучшить прогноз пациентов с нарушениями липидного обмена.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы определена принципами доказательной медицины и организована в соответствии с поставленными целями и задачами. В дизайне исследования использован системный подход с применением клинических, лабораторных и статистических методов. Обзор научной литературы, посвященной теме исследования, проведен на основе изучения российских и зарубежных печатных и электронных источников информации.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с нарушениями липидного обмена наиболее частым проявлением атеросклероза является атеросклероз брахиоцефальных артерий, ассоциированный с различными вариантами ишемической болезни сердца, наличием гаплотипа $\epsilon 4$ гена *АПОЕ*.
2. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией клинические проявления заболевания и их выраженность переменны и зависят от пола, у женщин - от наступления менопаузы, а также от гена, патогенный вариант которого обусловил заболевание (*ЛНП-Р* или *АПОВ*).
3. Наличие патогенного варианта гена *ЛНП-Р* ассоциировано с многососудистым поражением коронарных артерий, ранней ишемической

болезнью сердца у родственников первой линии родства, повышением уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и общего холестерина; присутствие патогенного варианта гена *АПОВ* сопряжено с мозговым инсультом или ранней ИБС в семейном анамнезе, мужским полом, липоидными дугами роговиц, повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности.

4. Наличие гаплотипа $\epsilon 2$ гена *АПОЕ* ассоциировано с повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина не-липопротеидов высокой плотности выше популяционных, однако не связано с увеличением рисков развития атеросклероза брахиоцефальных артерий или атеросклеротического сердечнососудистого заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и рекомендации получены на большом клиническом материале (1233 пациента, у 421 из них проведен генетический анализ); применены современные диагностические методы, результаты подвергнуты детальному статистическому анализу и сопоставлены с доступными литературными данными.

Результаты исследований были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2022, Москва, 2023), XV Всероссийской ежегодной научно-практической конференции врачей медико-санитарных частей Министерства внутренних дел Российской Федерации «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике» (Казань, 2022), Межрегиональном конгрессе «Атеросклероз и ассоциированные заболевания» (Казань, 2023), Межрегиональном конгрессе «На пути к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Казань, 2023), Казанском эндокринологическом форуме (Казань, 2023), Межрегиональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение» (Казань, 2023) и обсуждены на расширенных заседаниях кафедры кардиологии и кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава

России, научно-проблемной комиссии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертации используются в лекционном материале и проведении практических занятий кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России для подготовки студентов, ординаторов, врачей по первичной подготовке, в рамках повышения квалификации и непрерывного медицинского образования, а также применяются в практической работе поликлиники и Центра липидологии взрослых (на базе ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани), поликлиники ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» и амбулаторно-поликлинического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр».

Разработано и издано учебное пособие «Семейная гиперхолестеринемия. Вопросы диагностики и лечения» для ординаторов, обучающихся по специальностям «Терапия», «Кардиология». Получены свидетельства о государственной регистрации: База данных пациентов с нарушениями липидного обмена (свидетельство о государственной регистрации № 2023622061 от 22 июня 2023) и База данных пациентов с гипертриглицеридемией (2023622971 от 29 августа 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 13 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 10 – в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; два свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Личное участие в разработке проблемы

Автором проведено планирование работы, формирование исследуемой когорты пациентов, сбор анамнестических, клинических, лабораторных данных, анализ результатов исследований. Автором создана база данных для

статистической обработки материала, проведен анализ и научная интерпретация полученных данных, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

Объем и структура работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, который включает 431 отечественных и зарубежных публикаций. Работа изложена на 285 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 таблицами и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведен анализ причин и характера нарушений липидного обмена пациентов Центра липидологии взрослых: 1233 человека 18-84 лет, в том числе 777 женщин (63,02%) и 456 мужчин (36,98%). Показания к направлению в центр липидологии взрослых: семейная история внезапной сердечной смерти или раннего АССЗ, раннее АССЗ, выраженные (ОХ более 7,5 ммоль/л, ХС-ЛНП более 4,9 ммоль/л) или рефрактерные к лечению нарушения липидного обмена.

Обследование пациентов с дислипидемией включало осмотр врача-кардиолога-липидолога (с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), вероятности СГХС по британской шкале S.Broome и критериям голландских липидных клиник DLCN, биохимический анализ крови, оценку тиреоидного статуса, гликированного гемоглобина, экстракраниальное дуплексное сканирование, по показаниям – эхокардиографию. Диагностику дислипидемии и коррекцию проводили согласно действующим клиническим рекомендациям.

Образцы биоматериала у 421 пациентов с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing (NGS)) для идентификации изоформ гена *APOE*, а также

генов, ассоциированных с СГХС (ЛНП-Р, АПОВ, ПКСК9). Исследование проведено в лаборатории Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета. Биоинформатический анализ данных проводился в лаборатории Health in Code, Испания. Генетические варианты описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org), при интерпретации результатов использовали данные базы ClinVar [www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/].

Блок-схема исследования представлена на рисунке 1.

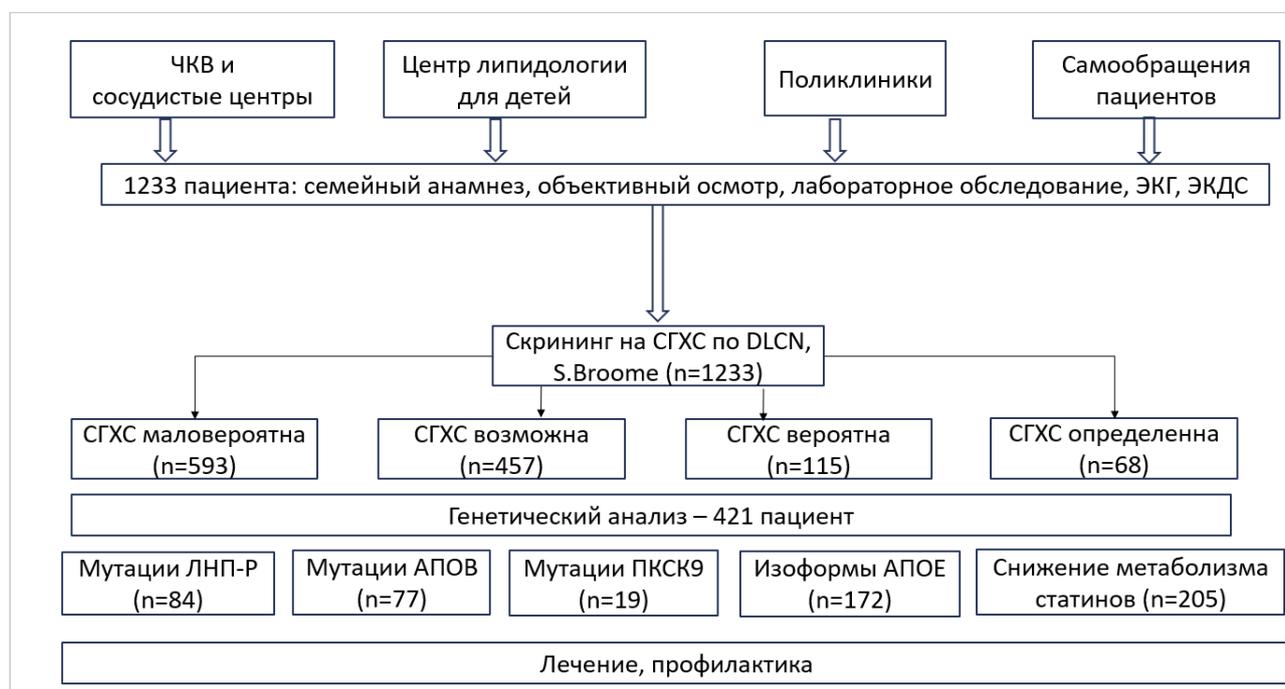


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Также проанализирована нормативно-правовая база документов, регламентирующих динамическое и диспансерное наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена.

Исследование проведено в рамках реализации проекта «Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у пациентов трудоспособного возраста и членов их семей с целью снижения смертности от болезней системы кровообращения». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России №2 от 9 декабря 2019

года; все пациенты до включения в программу подписали информированное добровольное согласие на участие.

Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики. Характер распределения данных оценивался с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$) и Шапиро-Уилка (применяется при $n < 50$). В случае соответствия нормальному распределению описание и анализ выполнялись параметрическими методами. При распределении, отличном от нормального, описание и анализ выполнялись непараметрическими методами. При параметрическом распределении количественные переменные были выражены в средних арифметических величинах (M) и стандартных отклонениях (SD), границах 95% доверительного интервала (95% ДИ). При непараметрическом распределении данные были выражены в виде Me ($Q1$; $Q3$), где Me – медиана, $Q1$ – 25% квартиль, $Q3$ – 75% квартиль. При проведении статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп по одному количественному признаку, при сравнении качественных данных применяли χ^2 и точный критерий Фишера, отношения шансов и относительный риск). За критерий значимости была взята $p < 0,05$. При оценке липидного профиля пациентов наблюдалось непараметрическое распределение данных.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-демографические характеристики пациентов с нарушениями липидного обмена, результаты скрининга на СГХС и генетического тестирования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Демографические и клинические характеристики пациентов исследуемой группы

Показатель	Абс.	%
Пол (м)	456	37,0
Пол (ж)	777	63,0
ИМТ: <25 кг/м ²	451	36,6
25-29,9 кг/ м ²	596	48,3
30-34,9 кг/м ²	151	12,2
35-40 кг/м ²	31	2,5
>40 кг/м ²	4	0,3
АС БЦА	866	70,7
Гипертоническая болезнь	459	37,2
АССЗ	237	19,2
ИБС	236	19,1
в т.ч. острый инфаркт миокарда (ОИМ)	121	9,8
стентирование коронарной артерии	82	6,7
КШ	49	4,0
МИ	38	3,1
СД 2 типа	95	7,7
Гипотиреоз	82	6,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	22	1,8
Онкопатология в анамнезе	20	1,6
Аутоиммунное заболевание	11	0,9
Семейный анамнез - ИБС	316	25,7
Семейный анамнез - МИ	201	16,3
Ксантомы	51	4,1
Ксантелазмы	81	6,6
Липоидные дуги	153	13,0
Менопауза	582	47,2
Употребление алкоголя	196	16,0
Курение	380	30,8
Низкая физическая активность	755	61,2
СГХС, лабораторно подтвержденная	127	10,3
Изоформы АПОЕ	172	42,2
Варианты гена ПКСК9	19	5,0

Распределение пациентов на группы заболеваний или состояний по Международной статистической классификации болезней и проблем,

связанных со здоровьем, продемонстрировало следующее: гиперхолестеринемия (E78.0) диагностирована у 892 пациентов (72,34%), гипертриглицеридемия (E78.1) – у 76 (6,16%), смешанная гиперлипидемия (E78.2) – у 265 пациентов (21,49%).

Повышенный уровень триглицеридов выявлен у 341 (27,66%) пациента 18-81 года: у 220 женщин (64,5%) и у 121 мужчины (35,5%). Легкая степень гипертриглицеридемии (ГТГ) выявлена в 42,5% случаев, умеренная – в 42,5%, тяжелая – в 7,6%, крайне тяжелая – в 7,3%. При распределении пациентов по группам, исходя из уровня ТГ, в каждой группе женщин оказалось больше, чем мужчин ($p < 0,0001$).

Смешанная ГТГ диагностирована у 265 пациентов (77,7%), изолированная – у 76 (22,3%). У 15,3% пациентов с ГТГ диагностирован сахарный диабет (средний гликозилированный гемоглобин $8,58 \pm 1,88\%$); относительный риск (RR) = 1,86 (95% ДИ: 1,49 – 2,30, $p < 0,0001$).

Среди пациентов с нормальным уровнем ТГ избыточная масса тела или ожирение выявлены у 64,2% пациентов, среди пациентов с ГТГ – у 86,8% (ОШ=1,59; 95% ДИ: 1,29 – 1,96). Относительный риск ГТГ у пациентов с избыточной массой тела составил 1,45 (95% ДИ: 1,16 – 1,8), при ожирении 1 степени – 1,98 (95% ДИ: 1,52 – 2,59), при ожирении 2 степени - 2,57 (95% ДИ: 1,75 – 3,78), при ожирении 3 степени - 1,16 (95% ДИ: 0,21 – 6,38).

Изоформы *АПОЕ* ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 были выявлены у 49 (14,37%) пациентов с ГТГ. Наиболее распространенным вариантом гена *АПОЕ* оказался *p.Arg176Cys*, наличие которого ассоциировано с замедленным превращением липопротеинов промежуточной плотности в ЛНП, что приводит к снижению холестерина в плазме и увеличению уровня ТГ.

В числе **пациентов с СД** женщин в 1,71 раза больше, по сравнению с группой без СД (95% ДИ: 1,07 – 2,74; $p = 0,025$). Доля пациентов до 50 лет в группе СД 2 типа составила 15,8% (15 человек), тогда как в группе пациентов без СД 2 типа – 37,7% (429 человек), $p < 0,001$.

АС БЦА в группе пациентов с СД 2 типа диагностирован в 2,54 раза чаще, чем у пациентов без СД (95% ДИ: 1,42 – 4,55; $p=0,001$). Обе группы пациентов не различались по доле лиц с лабораторно подтвержденной СГХС (5,3% против 9,9%, $p=0,137$). В группе пациентов с СД в 3,09 раза реже верифицирован полиморфизм гена *АПОЕ* (ОШ = 0,32; 95% ДИ: 0,13 – 0,81; $p=0,011$).

Гипотиреоз диагностирован у 82 пациентов (6,65%); женщин в 3,03 раза больше в группе пациентов с гипотиреозом, по сравнению с группой пациентов без гипотиреоза (95% ДИ: 1,69 – 5,45; $p < 0,001$).

Доля лиц с АССЗ в группе пациентов с гипотиреозом, по сравнению с группой пациентов без гипотиреоза, была меньше в 2,17 раза (ОШ = 0,46; 95% ДИ: 0,22 – 0,97; $p=0,036$), с ИБС – в 2,19 раза (ОШ = 0,46; 95% ДИ: 0,22 – 0,96; $p=0,034$), с ОИМ – в 9,43 раза (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,02 – 0,77; $p=0,007$), со стентированием коронарных артерий – в 12,73 раза (ОШ = 0,08; 95% ДИ: 0,01 – 1,28; $p=0,012$).

Полиморфизм гена *АПОЕ* в 3,53 раза реже был идентифицирован у пациентов без гипотиреоза (ОШ = 0,28; 95% ДИ: 0,09 – 0,91; $p=0,014$).

АС БЦА диагностирован у 866 пациентов с нарушениями липидного обмена (70,24%). Доли женщин в группе пациентов с АС БЦА в 1,35 раза меньше, чем среди лиц без АС БЦА (ОШ = 0,74; 95% ДИ: 0,57 – 0,97; $p=0,025$); мужчин без АС – 32%, с АС БЦА – 38,8% ($p=0,03$). В группе пациентов с АС БЦА доля пациентов с избыточной массой тела или ожирением выше, чем в группе пациентов без АС БЦА (67,6% против 53,5%, $p < 0,001$).

Среди пациентов с АС БЦА чаще, чем в группе пациентов без АС БЦА, встречались КШ (ОШ=10,01; 95% ДИ: 2,42 – 41,48; $p < 0,001$), ИБС (ОШ=5,32; 95% ДИ: 3,30 – 8,58; $p < 0,001$), МИ (ОШ=4,85; 95% ДИ: 1,48 – 15,89; $p=0,004$), ОИМ (ОШ=4,08; 95% ДИ: 2,22 – 7,50; $p < 0,001$), стентирование коронарных артерий (ОШ=3,58; 95% ДИ: 1,77 – 7,24; $p < 0,001$), ГБ (ОШ=1,74; 95% ДИ: 1,34 – 2,27; $p < 0,001$). Пациенты с АС БЦА чаще страдали СД 2 типа (ОШ=2,54; 95% ДИ: 1,42 – 4,55; $p=0,001$).

В группе пациентов с дислипидемией и АС БЦА чаще, чем у пациентов без АС БЦА, выявлены ксантелазмы (ОШ=2,27; 95% ДИ: 1,24 – 4,17; $p=0,007$), ксантомы (ОШ=2,24; 95% ДИ: 1,04 – 4,81; $p=0,035$), липоидные дуги роговиц (ОШ=1,62; 95% ДИ: 1,08 – 2,44; $p=0,020$).

Ранняя ИБС в семейном анамнезе пациентов с АС БЦА встречалась реже, чем у пациентов без АС БЦА (ОШ = 0,64; 95% ДИ: 0,49 – 0,84; $p=0,001$), по частоте МИ в семейном анамнезе обе группы оказались сопоставимыми.

Пациенты с АС БЦА чаще, чем пациенты без АС БЦА, указывали на употребление алкоголя (ОШ=1,47; 95% ДИ: 1,03 – 2,12; $p=0,035$) и на курение (ОШ=1,72; 95% ДИ: 1,29 – 2,28; $p < 0,001$).

Группы достоверно различались по доле пациентов с полиморфизмом *АПОЕ*: в группе АС БЦА эта доля была выше (ОШ=2,21; 95% ДИ: 1,45 – 3,37; $p=0,001$).

Прогностическая модель определения связи АС БЦА с комплексом данных о пациенте продемонстрировала следующее: АС БЦА ассоциирован с МИ (ОШ=6,14; 95% ДИ: 1,312-28,79, $p=0,020$), коронарным шунтированием (ОШ=5,83; 95% ДИ: 1,31-25,82; $p=0,021$), вариантами гена *АПОЕ* (ОШ=2,69; 95% ДИ: 1,69-4,30, $p < 0,001$), стентированием коронарных артерий (ОШ=2,31; 95% ДИ: 1,08-5,07; $p=0,020$), возрастом (ОШ=1,10 на 1 год; 95% ДИ: 1,01-1,12; $p=0,038$), женским полом (ОШ=0,44; 95% ДИ: 0,32-0,61; $p < 0,001$). Полученная регрессионная модель статистически значима ($p < 0,001$), объясняет 31,1% наблюдаемой дисперсии показателя. Площадь под ROC-кривой составила $0,79 \pm 0,01$ с 95% ДИ: 0,77 – 0,82. АС прогнозировалось при значении логистической функции $P \geq 0,72$. Чувствительность модели составила 68,4%, специфичность – 75,5%.

В числе пациентов с **ИБС** 58,9% мужчин; доля женщин в группе пациентов с ИБС в 3,07 раза меньше доли женщин в группе пациентов без ИБС (ОШ = 0,33; 95% ДИ: 0,24 – 0,44; $p < 0,001$).

У пациентов с ИБС чаще диагностирован АС БЦА (ОШ=5,53; 95% ДИ: 3,43 – 8,91; $p < 0,001$), у них чаще выявлены ксантомы (ОШ=2,41; 95% ДИ: 1,33

– 4,36; $p=0,003$). У пациентов с нарушениями липидного обмена и ИБС в 1,83 раза чаще, чем у пациентов без ИБС, выявлены липоидные дуги роговицы (ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,32 – 0,93; $p=0,024$); в 2,29 раза чаще диагностирован гипотиреоз (ОШ=0,44; 95% ДИ: 0,21 – 0,92; $p=0,025$); в 2,72 раза чаще пациенты указывали на МИ в семейном анамнезе (ОШ = 0,37; 95% ДИ: 0,22 – 0,61, $p < 0,001$).

Прогностическая модель определения вероятности ИБС у пациентов с нарушениями липидного обмена продемонстрировала следующее. Факторами, ассоциированными с ИБС у пациентов с нарушениями липидного обмена, оказались: АС БЦА (ОШ=3,43; 95% ДИ: 2,01 – 5,84, $p < 0,001$), мужской пол (ОШ=3,17; 95% ДИ: 2,12 – 4,73, $p < 0,001$), курение (ОШ=1,88; 95% ДИ: 1,31 – 2,69, $p=0,001$), ранняя ИБС в семейном анамнезе (ОШ=1,49; 95% ДИ: 1,01 – 2,19, $p=0,043$), возраст (ОШ=1,02 на 1 год; 95% ДИ: 1,01 – 1,04, $p=0,012$), менопауза у женщин (ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,04 – 0,77, $p=0,020$), МИ в семейном анамнезе (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,29 – 0,92, $p=0,023$), низкая физическая активность (ОШ=0,65; 95% ДИ: 0,46 – 0,90, $p=0,011$). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$) и объясняет 23,5% наблюдаемой дисперсии показателя. Площадь под ROC-кривой составила $0,78 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,74 – 0,82; $p < 0,001$). Показатель прогнозировался при значении логистической функции $P \geq 0,24$. Чувствительность модели составила 63,1%, специфичность – 79,6%.

В числе пациентов, перенесших *стентирование коронарной артерии*, 74,4% мужчин. В данной группе пациентов женщин в 5,56 раза меньше, по сравнению с группой пациентов без стентирования (ОШ = 0,18; 95% ДИ: 0,11 – 0,30; $p=0,006$).

В группе пациентов со стентированием коронарных артерий в анамнезе чаще диагностирован АС БЦА (ОШ=3,58; 95% ДИ: 1,77 – 7,24; $p < 0,001$) и реже выявлены следующие характеристики: ГБ – 2,05 раза (ОШ = 0,49; 95% ДИ: 0,29 – 0,83; $p=0,006$), липоидные дуги роговицы – в 11,45 раза (ОШ = 0,09; 95% ДИ: 0,01 – 0,63; $p=0,002$), МИ в семейном анамнезе – 5,47 раза (ОШ = 0,18; 95% ДИ: 0,06 – 0,59; $p=0,001$).

Пациенты со стентированием коронарных артерий чаще указывали на курение (ОШ=4,11, 95% ДИ: 2,58 – 6,54; $p < 0,001$), на употребление алкоголя (ОШ=3,27, 95% ДИ: 2,00 – 5,35; $p < 0,001$), и в 2,37 раза реже – на низкую физическую активность (ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,27 – 0,67; $p < 0,001$), по сравнению с группой пациентов без стентирования.

Прогностическая модель для определения связи стентирования коронарных артерий у пациентов с нарушениями липидного обмена и комплекса клинико-демографических данных продемонстрировала следующее: негативное прогностическое влияние оказывали АС БЦА (ОШ=2,38; 95% ДИ: 1,13 – 4,98, $p=0,022$), курение (ОШ=1,98; 95% ДИ: 1,12 – 3,50, $p=0,019$); позитивное – женский пол (ОШ=0,16, 95% ДИ: 0,07 – 0,35, $p < 0,001$), МИ в семейном анамнезе (ОШ=0,26, 95% ДИ: 0,08 – 0,86, $p=0,027$), низкая физическая активность (ОШ=0,55, 95% ДИ: 0,32-0,95, $p=0,033$). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 20,9% наблюдаемой дисперсии показателя. Площадь под ROC-кривой составила $0,81 \pm 0,03$ (95% ДИ: 0,74 – 0,88). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,053. Чувствительность и специфичность модели составили 87,1% и 68,0%, соответственно.

ОИМ перенес 121 пациент (9,81%) с нарушениями липидного обмена. В группе пациентов с нарушениями липидного обмена и ОИМ женщин было меньше, чем в группе пациентов без ОИМ (ОШ = 0,20; 95% ДИ: 0,13 – 0,31; $p < 0,001$).

Среди пациентов с ОИМ чаще диагностирован АС БЦА (ОШ=4,08; 95% ДИ: 2,22 – 7,50; $p < 0,001$), чаще пациенты указывали на употребление алкоголя (ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,88 – 4,36; $p < 0,001$), на курение (ОШ=3,42; 95% ДИ: 2,33 – 5,01; $p < 0,001$). В этой же группе пациентов (с ОИМ в анамнезе) реже выявлены следующие клинические характеристики: гипотиреоз – в 9,43 раза

(ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,02 – 0,77; $p=0,007$), липоидные дуги роговицы – в 8,77 раза (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,03 – 0,47; $p < 0,001$), МИ у родственников первой линии родства – в 4,96 раза (ОШ = 0,20; 95% ДИ: 0,08 – 0,50; $p < 0,001$), ГБ – в 1,58 раза (ОШ = 0,63; 95% ДИ: 0,42 – 0,96; $p=0,029$). Доля пациентов с низкой физической активностью в числе пациентов с ОИМ в 1,97 раза ниже, чем в группе пациентов без ОИМ (ОШ = 0,51; 95% ДИ: 0,35 – 0,74; $p < 0,001$).

У пациентов с ОИМ, по сравнению с группой пациентов без ОИМ, также чаще были выявлены варианты генов, ассоциированных с СГХС (ОШ=1,91, 95% ДИ: 1,12 – 3,24; $p=0,016$), генетические варианты *ЛНП-Р* (ОШ=2,14; 95% ДИ: 1,18 – 3,87; $p=0,010$), варианты гена *ПКСК9* (ОШ=3,38, 95% ДИ: 1,19 – 9,55; $p=0,015$).

Согласно прогностической модели, повышение вероятности ОИМ ассоциировано с АС БЦА (ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,55 – 5,64, $p=0,001$), ксантелазмами (ОШ=2,82; 95% ДИ: 1,09 – 7,30, $p=0,033$), СД 2 типа (ОШ=2,24; 95% ДИ: 1,08 – 4,65, $p=0,031$), курением (ОШ=2,03; 95% ДИ: 1,24 – 3,31, $p=0,005$). Вероятность ОИМ ниже у пациентов женского пола (ОШ=0,19; 95% ДИ: 0,10 – 0,37, $p < 0,001$), пациентов с липоидными дугами роговицы (ОШ=0,21; 95% ДИ: 0,05 – 0,88, $p=0,033$), с МИ в семейном анамнезе (ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,11 – 0,69, $p=0,006$). Полученная регрессионная модель статистически значима ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,7% наблюдаемой дисперсии показателя. Площадь под ROC-кривой составила $0,83 \pm 0,03$ (95% ДИ: 0,77 – 0,88). Показатель прогнозировался при значении логистической функции $P \geq 0,117$. Чувствительность модели составила 80,4%, специфичность – 74,0%.

Коронарное шунтирование перенесли 49 пациентов (3,97%) с нарушениями липидного обмена. В числе пациентов с КШ в анамнезе женщин в 6,33 раза меньше, чем доля женщин в группе пациентов без КШ (ОШ = 0,16; 95% ДИ: 0,08 – 0,31; $p < 0,001$).

У пациентов с КШ чаще диагностирован АС БЦА (ОШ=10,01, 95% ДИ: 2,42 – 41,48; $p < 0,001$), чаще выявлены ксантомы (ОШ=7,15, 95% ДИ: 3,34 –

15,31; $p < 0,001$); пациенты с КШ чаще указывали на употребление алкоголя (ОШ=3,07, 95% ДИ: 1,66 – 5,66; $p < 0,001$), а также курение (ОШ=4,98, 95% ДИ: 2,70 – 9,16; $p < 0,001$).

В группе пациентов с КШ в анамнезе липоидные дуги роговицы были диагностированы в 6,64 раза реже, чем в группе без КШ, (ОШ = 0,15; 95% ДИ: 0,02 – 1,10; $p=0,032$), в 9,76 раза реже пациенты указывали на МИ в семейном анамнезе (ОШ = 0,10; 95% ДИ: 0,01 – 0,75; $p=0,006$).

В группе пациентов с КШ варианты генов, ассоциированных с СГХС, выявлены чаще, чем в группе без КШ (ОШ=6,29, 95% ДИ: 3,40 – 11,65; $p < 0,001$), в их числе – генетические варианты *ЛНП-Р* (ОШ=7,96, 95% ДИ: 4,17 – 15,17; $p < 0,001$), *АРОВ* – (ОШ=3,94; 95% ДИ: 1,83 – 8,47; $p < 0,001$); также выявлен полиморфизм гена *АРОЕ* (ОШ=2,59, 95% ДИ: 1,37 – 4,94; $p=0,003$).

Согласно прогностической модели, показателями, значимыми для оценки вероятности многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с нарушениями липидного обмена, оказались следующие: ксантомы (ОШ=32,88, 95% ДИ: 9,96 – 108,42, $p < 0,001$), АС БЦА (ОШ=7,51, 95% ДИ: 1,39 – 40,69, $p=0,019$), курение (ОШ=3,24, 95% ДИ: 1,48 – 7,09, $p=0,003$), уровень ХС-ЛНП (ОШ=1,31 при увеличении ХС-ЛНП на 1 ммоль/л, 95% ДИ: 1,06 – 1,62, $p=0,012$), возраст (ОШ=1,04 на 1 год, 95% ДИ: 1,01 – 1,09, $p=0,014$), женский пол (ОШ=0,10, 95% ДИ: 0,03 – 0,30, $p < 0,001$). Полученная регрессионная модель статистически значима ($p < 0,001$) и объясняет 31,8% наблюдаемой дисперсии показателя. Площадь под ROC-кривой составила $0,90 \pm 0,03$ (95% ДИ: 0,84 – 0,97; $p < 0,001$). Параметр прогнозировался при значении логистической функции $P \geq 0,05$. Чувствительность модели составила 89,7%, специфичность – 81,7%.

Мозговой инсульт (МИ) по атеротромботическому типу в анамнезе у 38 пациентов с нарушениями липидного обмена (3,08%); в их числе 44,7% мужчин и 55,3% – женщин. У пациентов с МИ в анамнезе чаще диагностирован АС БЦА, по сравнению с группой без МИ (ОШ=4,85, 95% ДИ: 1,48 – 15,89; $p=0,004$), чаще – ГБ (ОШ=2,14, 95% ДИ: 1,11 – 4,09; $p=0,019$), чаще – ИБС

(ОШ=93,45, 95% ДИ: 22,32 – 391,36; $p < 0,001$), чаще пациенты подтверждали курение (ОШ=2,07, 95% ДИ: 1,08 – 3,96; $p=0,025$).

Согласно прогностической модели, МИ у пациентов с нарушениями липидного обмена ассоциирован с АС БЦА (ОШ=7,14; 95% ДИ: 1,68 – 30,24; $p=0,008$), курением (ОШ=2,21; 95% ДИ: 1,08 – 4,52; $p=0,03$), ХС-неЛВП (ОШ=0,70; 95% ДИ: 0,57 – 0,87; $p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 10,5% наблюдаемой дисперсии показателя. Площадь под ROC-кривой составила $0,75 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,65 – 0,84; $p < 0,001$). МИ прогнозировался при значении логистической функции $P \geq 0,028$. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 63,6%, соответственно.

Варианты генов ЛНП-Р, АПОВ и ПКСК9 выявлены у 176 пациентов, у 127 из них – патогенные варианты, ассоциированные с развитием моногенных ДЛП. Пациенты с СГХС чаще переносили КШ (ОШ=6,29, 95% ДИ: 3,40 – 11,65, $p < 0,001$), ОИМ (ОШ=1,91, 95% ДИ: 1,12 – 3,24, $p=0,016$), у них чаще были выявлены ксантомы (ОШ=3,51, 95% ДИ: 1,81 – 6,79, $p < 0,001$), чаще пациенты указывали на раннюю ИБС в семейном анамнезе (ОШ=3,00, 95% ДИ: 2,04 – 4,44, $p < 0,001$). ГБ в группе пациентов с СГХС была диагностирована в 2,13 раза реже, чем в группе пациентов без СГХС (ОШ = 0,47; 95% ДИ: 0,30 – 0,73, $p < 0,001$).

У 517 (41,9%) пациентов семейный анамнез отягощен ранними ССЗ у родственников первой линии родства. Наиболее значимые факторы, ассоциированные с СГХС и патогенными вариантами генов *ЛНП-Р* и *АПОВ*, представлены в таблице 2.

Среди пациентов с вариантами гена *ЛНП-Р* больше доля пациентов с КШ (ОШ=7,96; 95% ДИ: 4,17 – 15,17; $p < 0,001$), пациентов с ксантомами (ОШ=3,16; 95% ДИ: 1,48 – 6,74; $p=0,002$), с отягощенным ранней ИБС семейным анамнезом (ОШ=3,09; 95% ДИ: 1,97 – 4,86; $p < 0,001$), пациентов, перенесших ОИМ (ОШ=2,14; 95% ДИ: 1,18 – 3,87; $p=0,010$). Идентифицировано 35 вариантов гена *ЛНП-Р*, наиболее частым вариантом оказался

NP_000518.1:p.Cys302Trp (NM_000527.4:c.906C>G; NC_000019.9:g.11218156C>G); данный вариант верифицирован у 11 пациентов (13,09%).

Таблица 2 - Предикторы, ассоциированные с СГХС, патогенными вариантами генов *ЛНП-Р* и *АПОВ* у пациентов с дислипидемией

Все СГХС		Патогенные варианты гена <i>ЛНП-Р</i>		Патогенные варианты гена <i>АПОВ</i>	
Предиктор	ОШ (95% ДИ; p)	Предиктор	ОШ (95% ДИ; p)	Предиктор	ОШ (95% ДИ; p)
КШ	7,05 (3,18 – 15,63; p < 0,001)	КШ	9,37 (3,99 – 21,99; p < 0,001)	МИ в семейном анамнезе	3,69 (1,70 – 7,99; p = 0,001)
ИБС в семейном анамнезе	3,27 (2,08 – 5,14; p < 0,001)	ИБС в семейном анамнезе	3,11 (1,84 – 5,24; p < 0,001)	Липоидные дуги роговицы	2,76 (1,09 – 6,99; p = 0,032)
АС БЦА	1,83 (1,07 – 3,13; p = 0,028)	ХС-ЛНП	1,51 на 1 ммоль/л (1,21 – 1,89; p < 0,001)	ИБС в семейном анамнезе	2,34 (1,11 – 4,91; p = 0,025)
МИ в семейном анамнезе	1,80 (1,02 – 3,20; p = 0,044)	ОХ	1,27 на 1 ммоль/л (1,08 – 1,49; p = 0,003)	ХС-ЛНП	1,46 на 1 ммоль/л (1,19 – 1,78; p < 0,001)
ХС-ЛНП	1,43 на 1 ммоль/л (1,17 – 1,75; p < 0,001)	–	–	Женский пол	0,32 (0,16 – 0,67; p = 0,003)
ОХ	1,19 на 1 ммоль/л (1,04 – 1,38; p = 0,012)	–	–	–	–

В числе пациентов с *вариантами гена АПОВ, ассоциированными с СГХС*, доля мужчин составила 55,6%, тогда как в группе без мутаций *АПОВ* – 36,4% (p = 0,019); доля женщин в группе *АПОВ* ниже в 2,18 раза, чем в группе пациентов без мутаций *АПОВ* (ОШ = 0,46; 95% ДИ: 0,24 – 0,89; p=0,019). Среди лиц с вариантами гена *АПОВ* больше пациентов с ксантомами (ОШ=3,59; 95% ДИ: 1,04 – 9,00; p=0,033); пациентов, перенесших КШ (ОШ=3,20; 95% ДИ: 1,09 – 9,44; p=0,026), пациентов с МИ в семейном анамнезе (ОШ=2,67, 95% ДИ: 1,31 – 5,43; p=0,005). По доле пациентов с ксантелазмами и липоидными дугами

роговицы группы с *АПОВ* и без *АПОВ* не различались. Доля пациенток в менопаузе среди лиц с патогенными вариантами *АПОВ* составила 38,9% против 47,5% ($p=0,041$).

У пациентов с ДЛП идентифицировано 30 патогенных вариантов гена *АПОВ*, наиболее частым из них оказался вариант NP_000375.2:p.Arg3527Gln (NM_000384.2:c.10580G>A; NC_000002.11:g.21229160C>T), верифицированный у 10 пациентов (12,99%).

Варианты *ПКСК9* выявлены у 19 человек. Все генетические варианты *ПКСК9*, идентифицированные у пациентов, были неясного клинического значения, вероятно, доброкачественные. Патогенных вариантов гена *ПКСК9* не выявлено. Количество пациентов-женщин среди пациентов с вариантами гена *ПКСК9* в 3,77 раза меньше, чем среди пациентов без них (ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,10 – 0,70; $p=0,004$). В группе пациентов с вариантами гена *ПКСК9* чаще встречались перенесшие ОИМ (26,3% против 9,6%, $p=0,015$; ОШ=3,38; 95% ДИ: 1,19 – 9,55; $p=0,015$). Доля женщин, находящихся в менопаузе среди пациентов с вариантами гена *ПКСК9* составила 21,1%, среди пациентов без вариантов гена – 47,6% ($p=0,016$). Доля пациентов, чья ежедневная физическая активность расценена как низкая, составила 26,3% и 61,8% соответственно (ОШ=0,22; 95% ДИ: 0,08 – 0,62; $p=0,002$).

У 22 пациентов выявлены варианты гена *АПОВ* *неясного клинического значения (АПОВ-НКЗ)*, у 19- *вероятно, доброкачественная мутация АПОВ (ВДМ-АПОВ)*. Клинические характеристики пациентов представлены на рисунке 2 (представлены лишь те характеристики, по которым группы пациентов достоверно различались).

Идентифицированы 53 не описанных ранее варианта генов *АПОВ*, *ПКСК9* и *АПОЕ*. За пациентами с мутациями неопределенного клинического значения, а также членами их семей проводится динамическое наблюдение.

Патогенные СГХС-ассоциированными варианты генов идентифицированы у 52 мужчин (46,28% от всех пациентов с СГХС и 11,40%

– от общего числа мужчин). Мужчины с СГХС достоверно моложе мужчин без СГХС (46 ± 10 (44-49) лет против 50 ± 12 (49-52) года, $p=0,021$)

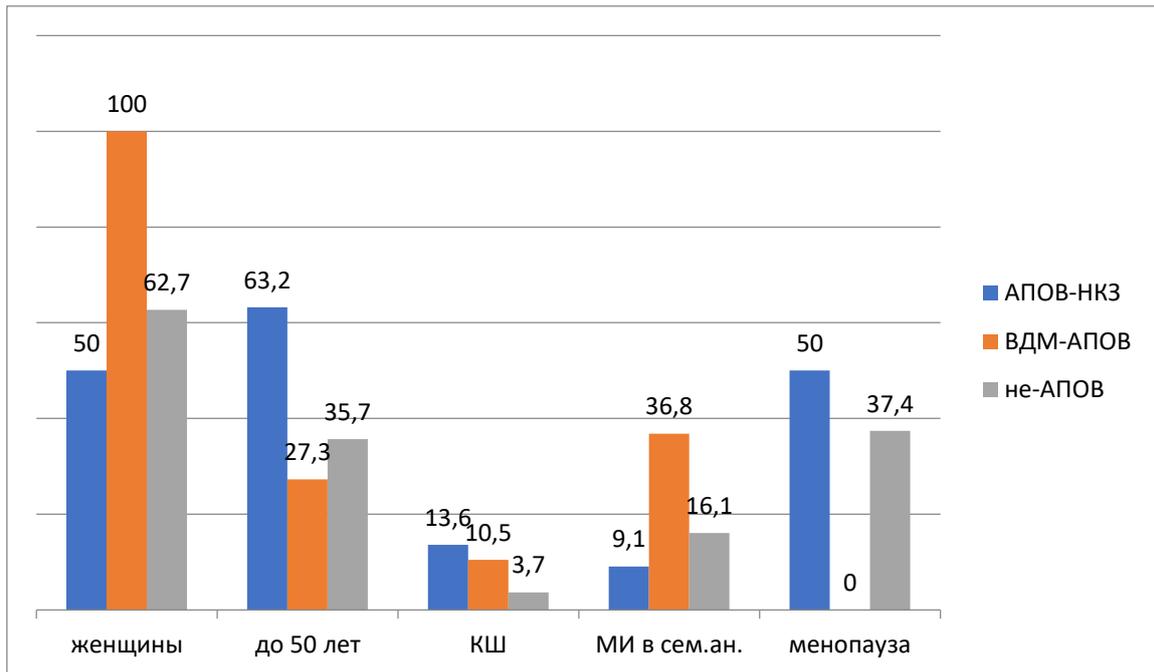


Рисунок 2 - Клинические характеристики пациентов с нарушениями липидного обмена и вариантами гена *АПОВ* неясного клинического значения (НКЗ) или вероятно, доброкачественной мутации (ВДМ) гена *АПОВ*

Мужчины с СГХС чаще переносили КШ (ОШ=4,34; 95% ДИ: 2,03 – 9,26; $p < 0,001$), чаще указывали на ИБС в семейном анамнезе (ОШ=5,37; 95% ДИ: 2,93 – 9,84; $p < 0,001$). Согласно прогностической модели выделены клинические характеристики, ассоциированные с СГХС у мужчин с нарушениями липидного обмена (таблица 3).

Пациентки до менопаузы с СГХС чаще, чем пациентки без СГХС, указывали на ИБС в семейном анамнезе (ОШ=3,29; 95% ДИ: 1,31 – 8,29; $p=0,008$).

Пациентки в менопаузе с верифицированной СГХС были достоверно моложе (57 лет (52-61) против 61 год (56-67), $p = 0,001$). В группе пациенток с СГХС чаще, чем у пациенток в менопаузе, но без СГХС, было проведено КШ (ОШ=7,77; 95% ДИ: 1,86 – 32,57; $p=0,016$), чаще пациентки переносили ОИМ (ОШ=3,33; 95% ДИ: 1,19 – 9,37; $p=0,016$), пациентки чаще указывали на ИБС в

семейном анамнезе (ОШ=2,88; 95% ДИ: 1,39 – 5,97; p=0,003); у них чаще были выявлены ксантомы (ОШ=3,98; 95% ДИ: 1,68 – 9,45; p<0,001).

Таблица 3 - Клинические данные, ассоциированные с СГХС у пациентов с ДЛП

Мужчины		Женщины до менопаузы		Женщины в менопаузе	
Предиктор	ОШ (95% ДИ; p)	Предиктор	ОШ (95% ДИ; p)	Предиктор	ОШ (95% ДИ; p)
Предикторы, ассоциированные с СГХС					
ИБС в семейном анамнезе	6,26 (3,16 – 12,40; p< 0,001)	ИБС в семейном анамнезе	3,31 (1,26 – 8,69; p = 0,015)	ИБС в семейном анамнезе	6,52 (2,33 – 18,28; p< 0,001)
КШ	4,05 (1,65 – 9,91; p = 0,002)	ХС-ЛНП	1,77 (1,28 – 2,45; p = 0,001)	МИ в семейном анамнезе	6,04 (1,97 – 18,45; p = 0,002)
ХС-ЛНП	1,78 на 1 ммоль/л (1,43 – 2,21; p< 0,001)	–	–	Ксантомы	4,24 (1,22 – 14,75; p = 0,023)
–	–	–	–	ОХ	1,79 на 1 ммоль/л (1,39 – 2,31; p< 0,001)
Предикторы, ассоциированные с патогенным вариантом гена <i>ЛНП-Р</i>					
КШ	6,78 (2,62 – 17,51; p< 0,001)	ХС-ЛНП	1,83 на 1 ммоль/л (1,30 – 2,58; p = 0,001)	ИБС в семейном анамнезе	4,09 (1,17 – 14,33; p = 0,028)
ИБС в семейном анамнезе	5,96 (2,67 – 13,30; p< 0,001)	–	–	ХС-ЛНП	2,38 на 1 ммоль/л (1,61 – 3,53; p< 0,001)
ХС-ЛНП	1,98 на 1 ммоль/л (1,54 – 2,54; p< 0,001)	–	–	–	–
Предикторы, ассоциированные с патогенным вариантом гена <i>АПОВ</i>					
КШ	4,74 (1,99 – 11,27; p< 0,001)	–	–	Ксантомы	9,42 (3,22 – 27,55; p< 0,001)
ХС-ЛНП	1,26 на 1 ммоль/л (1,04 – 1,54; p=0,22)	–	–	МИ в семейном анамнезе	4,12 (1,47 – 11,52; p = 0,007)
–	–	–	–	ХС-ЛНП	1,46 на 1 ммоль/л (1,07 – 1,99; p = 0,017)

Мужчины с патогенными вариантами гена ЛНП-Р чаще переносили КШ (ОШ=6,68; 95% ДИ: 3,04 – 14,69; $p<0,001$), чаще указывали на раннюю ИБС у родственников первой линии родства (ОШ=4,69; 95% ДИ: 2,38 – 9,25; $p<0,001$), у них чаще были выявлены ксантелазмы (ОШ=3,96; 95% ДИ: 1,21 – 12,95; $p=0,014$) при сравнении с группой мужчин без мутаций ЛНП-Р.

Группы женщин в пременопаузе с патогенными вариантами гена ЛНП-Р и женщины без мутаций ЛНП-Р достоверно различались по наличию ранней ИБС в семейном анамнезе. В числе пациенток с мутациями ЛНП-Р, находящихся в пременопаузе, женщин с ранней ИБС в семейном анамнезе было больше, чем в группе пациенток без мутаций (ОШ=2,84; 95% ДИ: 1,05 – 7,70; $p=0,034$).

У женщин с генетическими вариантами ЛНП-Р, находящихся в менопаузе, чаще встречался ОИМ, чем в группе пациенток без ЛНП-Р (ОШ=4,88; 95% ДИ: 1,27 – 18,78; $p=0,011$), пациентки чаще указывали на ИБС в семейном анамнезе (ОШ=5,32; 95% ДИ: 1,79 – 15,74; $p<0,001$); у них чаще были диагностированы ксантомы (ОШ=6,03; 95% ДИ: 1,55 – 23,52; $p=0,03$).

Среди **мужчин с патогенными вариантами гена АПОВ** больше лиц, перенесших КШ (ОШ=4,89; 95% ДИ: 2,11 – 11,29; $p<0,001$), чаще диагностированы ИБС (ОШ=3,19; 95% ДИ: 1,64 – 6,18; $p<0,001$), ОИМ (ОШ=2,93; 95% ДИ: 1,44 – 5,96; $p=0,002$), стентирование коронарных артерий (ОШ=2,23; 95% ДИ: 0,99 – 5,02; $p=0,048$).

Группы женщин до наступления менопаузы, у которых идентифицирован патогенный вариант гена АПОВ, по клиническим характеристикам не отличались от группы женщин с нарушениями липидного обмена, но без мутаций АПОВ.

В группе **женщин с патогенной мутацией АПОВ, находящихся в менопаузе,** больше доля пациенток, перенесших стентирование коронарных артерий (ОШ=5,96; 95% ДИ: 1,50 – 23,64; $p=0,004$); у них чаще были выявлены ксантомы (ОШ=4,38; 95% ДИ: 1,83 – 10,47; $p<0,001$); пациентки чаще

указывали на МИ в семейном анамнезе (ОШ=2,88; 95% ДИ: 1,40 – 5,89; $p=0,003$), чем в группе пациенток без *АПОВ*.

Разработан алгоритм дифференцированного подхода к диагностике СГХС у пациентов с нарушениями липидного обмена в зависимости от пола, и у женщин в зависимости от статуса менопаузы (рисунок 3).

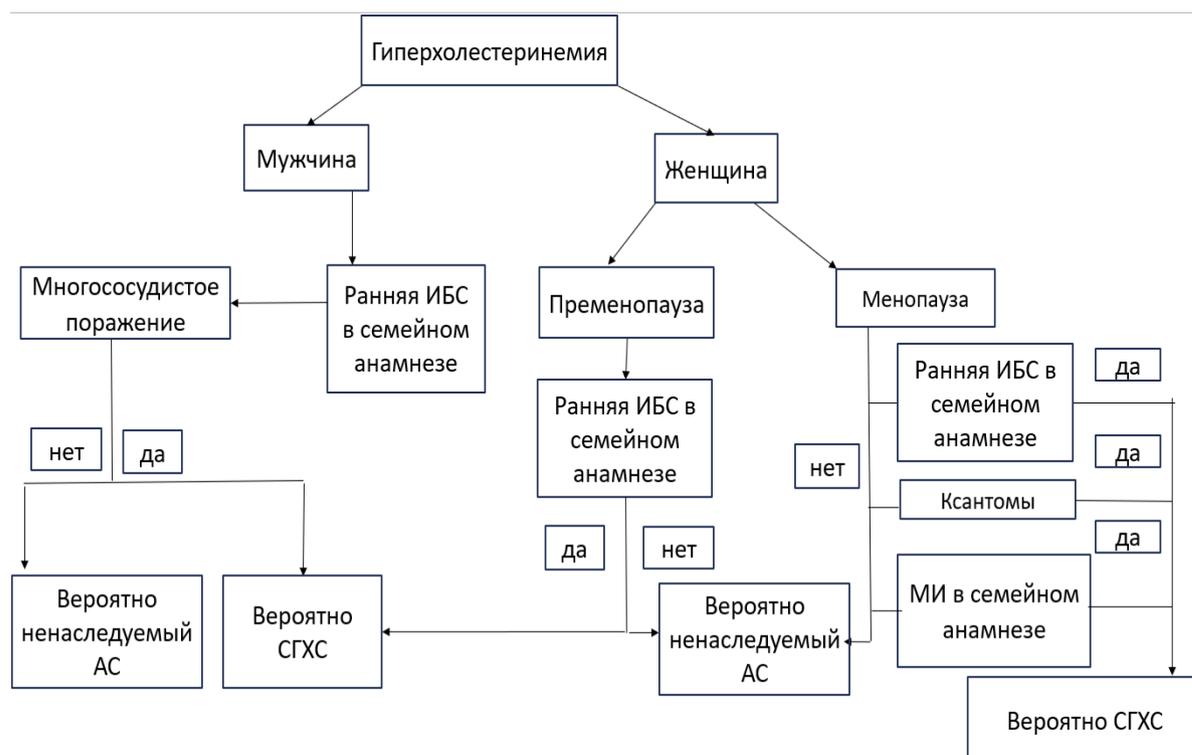


Рисунок 3 - Алгоритм дифференцированного подхода к диагностике СГХС у пациентов с нарушениями липидного обмена

Изоформы гена *АПОЕ* ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 выявлены у 172 пациентов (13,95%): у 82 мужчин (47,7%) и 90 женщин (52,3%). Пациенты с изучаемыми изоформами гена *АПОЕ* чаще переносили КШ (ОШ=2,59; 95% ДИ: 1,37 – 4,94; $p=0,003$), у них чаще диагностирован АС БЦА (ОШ=2,21; 95% ДИ: 1,45 – 3,37; $p<0,001$), пациенты чаще указывали на наличие в семейном анамнезе ранней ИБС (ОШ=1,59; 95% ДИ: 1,13 – 2,25; $p = 0,008$); у них чаще диагностированы АССЗ (ОШ=1,47; 95% ДИ: 1,00 – 2,16; $p=0,048$). В этой группе пациентов чаще верифицирована СГХС (ОШ=6,72; 95% ДИ: 4,47 – 10,11; $p<0,001$).

Выявлены следующие гаплотипы гена *APOE*: E2/E2 – 5 чел (2,91%) и E2/E3 – 24 (13,95%), E2/E4 – 10 чел (5,81%), E3/E4 – 127 (73,84%) и E4/E4 – 12 (6,98%).

У пациентов с гаплотипами E2/E4, E3/E4, E4/E4 гена *APOE* по сравнению с пациентами без указанных гаплотипов чаще диагностирован АС БЦА (83,9% против 69%, $p = 0,001$), пациенты чаще переносили КШ (7,91% против 3,5%, $p < 0,001$), чаще указывали на наличие у родственников первой линии родства ИБС (33,8% против 24,7%, $p = 0,012$). Данные гаплотипы гена *APOE* чаще ассоциировались с СГХС (ОШ=5,19; 95% ДИ: 3,37 – 8,01, $p < 0,001$); у пациентов чаще верифицированы патогенные варианты гена *LHPL-P* (ОШ=5,64; 95% ДИ: 3,47 – 9,17; $p < 0,001$), варианты гена *APOV* (ОШ= 3,85; 95% ДИ: 2,25 – 6,57 $p < 0,001$).

Пациенты с гаплотипами *APOE* E2/E2 и E2/E3 чаще указывали на раннюю ИБС в семейном анамнезе (35% против 25,4%, $p = 0,033$). В этой группе пациентов чаще, чем в числе пациентов без полиморфизма гена *APOE*, верифицирована СГХС (ОШ=6,29 раза, 95% ДИ: 3,22 – 12,30; $p < 0,001$); идентифицированы патогенные варианты гена *LHPL-P* (ОШ= 6,68; 95% ДИ: 3,26 – 13,68; $p < 0,001$).

Всего идентифицировано 10 вариантов гена *APOE*. Наиболее распространенным вариантом у пациентов с ДЛП оказался NP_000032.1:p.Cys130Arg (NM_000041.3:c.388T>C, NC_000019.9:g.45411941T>C), идентифицированный у 125 пациентов (72,67%).

В соответствии с моделью оказания помощи пациентам с наследуемыми нарушениями липидного обмена в 2018 году в Республике Татарстан были созданы **два взаимодействующих центра** липидологии – центр липидологии взрослых (на базе ГАУЗ «ГКБ№7 им. М. Н. Садыкова» г. Казань) и центр липидологии для детей (на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»). Основными функциями центров являются диагностика нарушений липидного обмена, выявление наследуемых вариантов, подбор терапии, коррекция дозировок

препаратов, образовательные мероприятия среди пациентов и членов их семей, повышение компетенции специалистов здравоохранения (врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, врачей узких специальностей, средний медицинский персонал), методическая и научная работа, проведение экспертиз.

До обращения в центр липидологии взрослых липидснижающую терапию получали 384 пациента (31,14%): розувастатин принимали 247 пациентов (64,35%), аторвастатин – 129 (33,59%), питавастатин – 4 (1,04%), симвастатин – 4 (1,04%) и лишь 2 пациента находились на комбинированной терапии (0,52%).

Всем пациентам подобрана липидснижающая терапия. Достижение целевых значений ХС-ЛНП у комплаентных пациентов на комбинированной пероральной терапии составило 89,7%, на трехкомпонентной терапии с включением ингибиторов ПКСК9 – 95%.

Для более четкого ориентирования в профиле специалистов, осуществляющих наблюдение за пациентами различных категорий сердечно-сосудистого риска, а также объеме и кратности диагностических процедур все рекомендации объединены в один алгоритм. По опыту, применение структурированных данных помогает адресно маршрутизировать пациента с целью сохранения преемственности в его лечении, контроля эффективности терапии и снижения темпов прогрессирования атеросклероза.

Разработана структурированная программа ***Школы пациентов с дислипидемией*** из 9 занятий. Школа ориентирована на пациентов и членов их семей и предназначена для предупреждения развития и/или прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание в программе Школы уделено повышению приверженности к лечению и мотивировки пациентов в достижении целевых значений липидного профиля, обучению принципам немедикаментозного лечения выявленных нарушений липидного обмена, сопровождению модификации образа жизни и формированию модели здорового образа жизни, что позволит снизить риск развития сердечно-сосудистого заболевания, включая фатальное.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто встречающимися вариантами нарушений липидного обмена являются гиперхолестеринемия (72,34%), реже – смешанная гиперлипидемия (21,49%) и гипертриглицеридемия (6,16%); у 10,98% пациентов верифицирована СГХС. Пациенты с СГХС - чаще мужчины, с повышенным уровнем ОХ, ХС-ЛНП, ХС-нелВП, ОИМ, КШ, ксантомами, отягощенным по ИБС семейным анамнезом. Патогенные варианты гена *ЛНП-Р* идентифицированы в 8,54%, *АПОВ* – в 6,09%, *ПКСК9* – в 3,66% случаев. У 27,66% пациентов диагностирована ГТГ, ассоциированная с СД, повышенной массой тела или ожирением, наличием изоформ *АПОЕ* ϵ 2, ϵ 4 и не влияющая на развитие АССЗ. В 31,22% случае у пациентов выявлены состояния или заболевания, сопровождающиеся нарушением липидного обмена (сахарный диабет, гипотиреоз, избыточная масса тела или ожирение); у 34,78% из них верифицирована СГХС.
2. В группе пациентов с ДЛП выявлены следующие факторы риска развития:
 - для АС БЦА - наличие вариантов гена *АПОЕ* (ОШ=2,50; 95% ДИ: 1,32-4,75, $p < 0,001$), ГБ (ОШ=1,74; 95% ДИ: 1,34 – 2,27, $p < 0,001$), мужской пол (ОШ=1,36; 95% ДИ: 1,05 – 1,76; $p=0,025$), возраст (ОШ=1,1 на 1 год; 95% ДИ: 1,08-1,12; $p=0,038$);
 - для АССЗ – мужской пол (ОШ=3,13, 95% ДИ: 1,89-3,66; $p < 0,001$), курение (ОШ=1,82, 95% ДИ: 2,56-5,98; $p=0,001$), возраст (ОШ=1,02, 95% ДИ: 2,46-4,78; $p=0,011$);
 - для ИБС - АС БЦА (ОШ=3,43; 95% ДИ: 2,01-5,84; $p < 0,001$), мужской пол (ОШ=3,17; 95% ДИ: 2,12-4,73; $p < 0,001$), курение (ОШ=1,88; 95% ДИ: 1,31-2,69; $p=0,001$), ИБС в семейном анамнезе (ОШ=1,49; 95% ДИ: 1,01-2,19; $p=0,043$), возраст (ОШ=1,02; 95% ДИ: 1,01-1,04; $p=0,012$);
 - для ОИМ - мужской пол (ОШ=4,98; 95% ДИ: 3,26-7,44; $p < 0,001$), АС БЦА (ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,55-5,64; $p=0,001$), СД 2 типа (ОШ=2,24; 95% ДИ: 1,08-4,65; $p=0,031$), курение (ОШ=2,03, 95% ДИ: 1,24-3,13; $p=0,005$);

- для КШ - АС БЦА (ОШ=7,51; 95% ДИ: 1,39-40,69; $p=0,019$), мужской пол (ОШ=6,31; 95% ДИ: 3,20 – 12,52; $p<0,001$), курение (ОШ=3,24; 95% ДИ: 1,48-7,09; $p=0,003$), ХС-ЛНП (ОШ=1,31 на 1 ммоль/л, 95% ДИ: 1,06-1,62; $p=0,012$), возраст (ОШ=1,04 на 1 год, 95% ДИ: 1,01-1,08; $p=0,014$);
 - для стентирования коронарных артерий - мужской пол (ОШ=5,56; 95% ДИ: 3,34 – 9,26; $p<0,01$), АС БЦА (ОШ=2,38; 95% ДИ: 1,13-4,98; $p=0,022$), курение (ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,12-3,50; $p=0,019$).
3. Диагностическая значимость критериев DLCN и S.Broome для выявления потенциальной СГХС различна для разных подгрупп пациентов с ДЛП. Достоверно ассоциированными с СГХС являются:
- у мужчин – ранняя ИБС в семейном анамнезе (ОШ=6,26; 95% ДИ: 3,16-12,40; $p<0,001$), коронарное шунтирование (ОШ=4,05; 95% ДИ: 1,65-9,91; $p=0,002$), повышенный уровень ХС-ЛНП (ОШ=1,78 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,43-2,21; $p<0,001$);
 - у женщин в менопаузе – ранняя ИБС в семейном анамнезе (ОШ=6,52; 95% ДИ: 2,33-18,24; $p<0,001$), МИ в семейном анамнезе (ОШ=6,04; 95% ДИ: 1,97-18,45; $p=0,002$), наличие ксантом (ОШ=4,24; 95% ДИ: 1,22-14,75; $p=0,023$), уровень ОХ (ОШ=1,79 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,39-2,31; $p < 0,001$);
 - у женщин до наступления менопаузы – ранняя ИБС в семейном анамнезе (ОШ=3,31; 95% ДИ: 1,26-8,69; $p=0,015$), уровень ХС-ЛНП (ОШ=1,77 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,28-2,45; $p=0,001$).
4. У пациентов с нарушениями липидного обмена с патогенными вариантами гена *ЛНП-Р* ассоциированы: перенесенное КШ (ОШ 9,37; 95% ДИ: 3,99-21,99; $p < 0,001$), ранняя ИБС в семейном анамнезе (ОШ=3,11; 95% ДИ: 1,84-5,24; $p < 0,001$), повышенный уровень ХС-ЛНП (ОШ=1,51 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,21-1,89; $p < 0,001$), повышенный уровень ОХ (ОШ=1,27 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,08-1,49; $p=0,003$). МИ в семейном анамнезе (ОШ=3,69; 95% ДИ: 1,70-7,99; $p=0,001$), липоидные дуги роговицы (ОШ=2,76; 95% ДИ: 1,09-6,99; $p=0,032$), ИБС в семейном

анамнезе (ОШ=2,34; 95% ДИ: 1,11-4,91; $p=0,025$), повышенный уровень ХС-ЛНП (ОШ=1,46 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,19-1,78; $p < 0,001$) связаны с вариантом гена *АПОВ*, ассоциированным с СГХС. Уровень ХСВ-нелВП, превышающий референсные значения, может быть обусловлен мутацией гена *ПКСК9* (ОШ=1,41 на 1 ммоль/л, 95% ДИ: 2,48-3,96; $p < 0,001$).

5. Диагностически значимыми критериями скрининга для выявления семейной гиперхолестеринемии, обусловленной вариантами гена *ЛНП-Р*, у пациентов с ДЛП являются:

- у мужчин - КШ (ОШ=6,78; 95% ДИ: 2,62-17,51; $p < 0,001$), ранняя ИБС в семейном анамнезе (ОШ=5,96; 95% ДИ: 2,67-13,30; $p < 0,001$), повышенный уровень ХС-ЛНП (ОШ=1,98 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,54-2,54; $p < 0,001$);
- у женщин до менопаузы - уровень ХС-ЛНП, превышающий референсные значения (ОШ=1,83 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,30-2,58; $p=0,001$);
- у женщин в менопаузе - ранняя ИБС в семейном анамнезе (ОШ=4,09; 95% ДИ: 1,17-14,33; $p=0,028$), повышенный уровень ХС-ЛНП (ОШ=2,38 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,61 – 3,53; $p < 0,001$).

6. Клинические данные, связанные с СГХС-ассоциированными вариантами *АПОВ* у пациентов с нарушениями липидного обмена:

- у мужчин - КШ (ОШ=4,74; 95% ДИ: 1,99-11,27; $p < 0,001$), ХС-ЛНП (ОШ=1,26 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,04-1,54; $p=0,022$);
- у женщин до менопаузы статистически значимых связей не выявлено;
- у женщин в менопаузе - ксантомы (ОШ=9,42; 95% ДИ: 3,22-27,56; $p < 0,001$), МИ в семейном анамнезе (ОШ=4,12; 95% ДИ: 1,47-11,52; $p=0,007$), уровень ХС-ЛНП (ОШ=1,46 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,07-1,99; $p=0,017$).

У пациентов с ДЛП не идентифицированы патогенные генетические варианты *ПКСК9*.

7. Изоформы *АПОЕ* e_2 , e_3 , e_4 идентифицированы у 18,29% пациентов с дислипидемией. Наиболее распространенным аллелем *АПОЕ* оказался e_3

- (70,56%), менее распространенными – $\epsilon 2$ (18,22%) и $\epsilon 4$ (11,22%). С гаплотипом $\epsilon 4$ гена *АПОЕ* ассоциировано наличие у пациента АС БЦА (ОШ=2,92; 95% ДИ: 1,57-5,45; $p=0,001$), ранней ИБС в семейном анамнезе (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,19-3,19; $p=0,008$), повышенного уровня ХС-ЛНП (ОШ=1,43 на 1 ммоль/л; 95% ДИ: 1,21-1,69; $p < 0,001$). Пациенты с изоформами $\epsilon 4$ моложе; у них выше уровень ОХ, ХС-ЛНП, ХС-нелВЛП, чаще диагностированы АС БЦА, многососудистое поражение коронарных артерий, чаще встречается ИБС в семейном анамнезе; в их числе больше доля пациентов с лабораторно подтвержденной СГХС (ОШ=5,19; 95% ДИ: 3,37-8,01; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без $\epsilon 4$. Среди пациентов с гаплотипом $\epsilon 2$ больше мужчин; у них более высокий уровень ОХ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВЛП, ХС-нелВЛП; пациенты чаще указывают на ИБС в семейном анамнезе; вероятность верификации СГХС выше, чем у пациентов без $\epsilon 2$ (ОШ=6,29; 95% ДИ: 3,22-12,30; $p < 0,001$).
8. Варианты гена *АПОВ-НКЗ* идентифицированы у 5,23% пациентов с дислипидемией. В их числе больше, чем среди пациентов без *АПОВ-НКЗ*, лиц, перенесших КШ (ОШ=4,16, 95% ДИ: 1,13-15,36; $p=0,032$), чаще выявлены липоидные дуги роговиц (ОШ=3,38; 95% ДИ: 1,15-9,73; $p=0,027$). Генетические варианты ВДМ-*АПОВ* установлены у 4,51% пациентов с дислипидемией и ассоциированы с АС БЦА (ОШ=4,39; 95% ДИ 1,17-16,68; $p=0,03$), МИ в семейном анамнезе (ОШ=2,96, 95% ДИ: 1,05-8,37; $p=0,041$).
9. Наиболее частый генетический вариант *ЛНП-Р* у пациентов с дислипидемией (13,09%) - $p.Cys302Trp$ – мутация, не относящаяся к мажорным мутациям России. Наиболее частый вариант гена *АПОВ* (12,99%) $p.Arg3527Gln$, мутация *PKCK9* - $p.Leu22del$ (42,11%), гена *АПОЕ* - $p.Cys130Arg$ (72,67%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления пациентов с СГХС предлагается использовать разработанный индивидуально-ориентированный алгоритм скрининга,

предназначенный для амбулаторной работы терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов и врачей смежных специальностей.

2. Для расширения возможностей диагностики нарушений липидного обмена, выявления наследуемых вариантов, подбора терапии, коррекции дозировок препаратов, проведения образовательных мероприятий среди пациентов и членов их семей, повышения компетенции специалистов здравоохранения целесообразна организация службы липидологической помощи населению.
3. Рекомендуется использовать расширенную схему диспансерного наблюдения пациентов с нарушениями липидного обмена в зависимости от категории их риска сердечно-сосудистых осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование позволило выявить и оценить взаимосвязь клинических и генетических характеристик пациентов с нарушениями липидного обмена, определить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие и прогрессирование атеросклероза и атеросклеротических заболеваний. Наиболее перспективной задачей дальнейших исследований является изучение клинико-прогностического значения семейной гипертриглицеридемии, углубленного изучения фармакогенетики липидснижающей терапии. Целесообразным представляется разработка критериев скрининга на наследуемые дислипидемии с учетом их клинико-генетических особенностей для раннего выявления и снижения риска сердечнососудистых осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан / Д. И.

- Садыкова, А. И. Зиатдинов, З. Ф. Ким [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – Т.1, №42. – С.52–58. (ВАК К1)
2. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в ограниченной категории трудящихся мужчин / З. Ф. Ким, М. Н. Садыков, А. М. Делян [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т.11, вып.5. – С.48-51. (ВАК К2)
 3. Кожные проявления вторичной дислипидемии: клинический случай. / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Л. М. Нуриева, Н. И. Баязова // Российский кардиологический журнал.- 2022. – Т.27, №9. – С.130-133. (ВАК К1, SCOPUS Q4)
 4. Клиническая характеристика пациентов с нарушениями липидного обмена в амбулаторной практике врача-липидолога / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15(6). – С.44–49. (ВАК К2, SCOPUS Q4)
 5. Возможности липидных клиник в выявлении пациентов с семейной гиперхолестеринемией. / З. Ф. Ким, А.С. Галявич, Д. И. Садыкова, Л. М. Нуриева // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, №2. – С.70-74. (ВАК К1, SCOPUS Q4)
 6. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. /У. В. Чубыкина, М. В. Ежов, Т. А. Рожкова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. - 2023. - №1 - С.5-18. (ВАК К1)
 7. Организация диспансерно-динамического наблюдения пациентов с дислипидемией: опыт Республики Татарстан. / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. - №26(5). – С.17-22. (ВАК К1, SCOPUS Q4)
 8. Клинико-генетические варианты гипертриглицеридемий в практике врача-липидолога / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2023. - Т. 104. - №3. - С. 350-357. (ВАК К1, SCOPUS Q4)

9. Клинико-лабораторные характеристики женщин – пациентов амбулаторного приема липидолога / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова, Л. М. Нуриева // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.27-36. (ВАК К2, SCOPUS Q4)
10. COMPLAINTS OF PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: 5 YEARS OF REGISTRY OF RENESSANS. / У. В. Чубыкина, М. В. Ежов, Т. А. Рожкова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. - №18(3). – С.35–48. (ВАК К1, SCOPUS Q4)
11. Гипертриглицеридемия и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания / Л. М. Нуриева, З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.104-110. (ВАК К2, SCOPUS Q4)
12. Прогностическая значимость диагностических критериев семейной гиперхолестеринемии у мужчин и женщин с дислипидемией. / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова, Л. М. Нуриева // Российский кардиологический журнал. – 2023. - 28(4S). – С.33-37. (ВАК К1, SCOPUS Q4)
13. Клинические характеристики носителей патогенных мутаций LDLR и АПОВ. / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – 29 5686. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5686> (ВАК К1, SCOPUS Q4)

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622061 Российская Федерация. База данных пациентов с нарушениями липидного обмена: № 2023622061: заявл. 02.06.2023: опубл. 22.06.2023 / З. Ф. Ким, А. С. Галявич, Д. И. Садыкова, Л. М. Нуриева; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622971 Российская Федерация. База данных пациентов с нарушениями липидного обмена: № 2023622971: заявл. 05.07.2023: опубл. 29.08.2023 / З. Ф. Ким, А.С. Галявич, Д. И. Садыкова, Л. М. Нуриева; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – атеросклероз

АС БЦА – атеросклероз брахиоцефальных артерий

АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание

АЛОВ – ген аполипопротеина В

АПОЕ – аполипопротеин Е

ГБ – гипертоническая болезнь

ГТГ – гипертриглицеридемия

ДИ – доверительный интервал

ДЛП – дислипидемии

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КШ – коронарное шунтирование

ЛНП-Р – ген рецептора липопротеидов низкой плотности

ЛП(а) – липопротеид (а)

МИ – мозговой инсульт

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПКСК9 – ген пропротеин-конвертазы субтилин/кексин типа 9

СД – сахарный диабет 2 типа

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС-нелВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности

DLCN – Dutch Lipid Clinic Network

HGVS – the Human Genome Variation Society

NGS – Next Generation Sequencing

SCORE – Systemic Coronary Risk Estimation