

Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестеринемия

Зайченко М.^{1,2}, Мешков А. Н.², Киселева А. В.², Ершова А. И.², Сотникова Е. А.², Жарикова А. А.^{2,3}, Вяткин Ю. В.^{2,3}, Михайлина В. И.², Букаева А. А.², Покровская М. С.², Раменский В. Е.^{2,3}, Драпкина О. М.²

¹ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Долгопрудный; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Оценить полигенный вклад в уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и общего ХС у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (СГХС) с помощью шкал генетического риска (ШГР); исследовать возможность предсказания направительного диагноза СГХС среди носителей патогенных вариантов на основе данных ШГР.

Материал и методы. В исследовании были использованы результаты генетического тестирования популяционной выборки из Ивановской области (n=1673) и пациентов ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с диагнозом СГХС (n=353). Исследование включало три различных ШГР для ХС ЛНП и три ШГР для общего ХС.

Результаты. В рамках исследования оценена возможность использования ШГР для российской популяции: процент объясненной дисперсии для ШГР ХС ЛНП составил от 4,54 до 6,23%, для общего ХС — от 2,74 до 5,98%. Было показано, что значения ШГР значимо (p<0,001) различаются между тремя группами: популяционной выборкой из Ивановской области, пациентами с клиническим диагнозом СГХС, являющимися носителями и носителями известных патогенных вариантов в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*. Значения ШГР также можно использовать для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом СГХС и для выявления лиц с полигенной гиперхолестеринемией.

Заключение. Впервые были исследованы предсказательные возможности ШГР для ХС ЛНП и общего ХС среди российских пациентов с СГХС.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, шкалы генетического риска, популяционное исследование, холестерин липопротеинов низкой плотности, общий холестерин.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Государственного задания "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы".

Поступила 31/10-2024

Рецензия получена 06/11-2024

Принята к публикации 10/12-2024



Для цитирования: Зайченко М., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Сотникова Е. А., Жарикова А. А., Вяткин Ю. В., Михайлина В. И., Букаева А. А., Покровская М. С., Раменский В. Е., Драпкина О. М. Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестеринемия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4251. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4251. EDN UYQMBM



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marija.zaichenoka@gmail.com

[Зайченко М.* — аспирант Физтех-школы биологической и медицинской физики, аспирант лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А. В. — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клинической, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Жарикова А. А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Вяткин Ю. В. — программист лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, с.н.с., ORCID: 0000-0002-9056-8796, Михайлина В. И. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Букаева А. А. — н.с. лаборатории клинической, ORCID: 0000-0002-5932-1744, Покровская М. С. — к.б.н., в.н.с. лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Раменский В. Е. — к.ф.-м.н., в.н.с., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, доцент факультета биоинженерии и биоинформатики, руководитель научной группы "ИИ в биоинформатике и медицине" Института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia

Zaychenoka M.^{1,2}, Meshkov A. N.², Kiseleva A. V.², Ershova A. I.², Sotnikova E. A.², Zharikova A. A.^{2,3}, Vyatkin Yu. V.^{2,3}, Mikhailina V. I.², Bukaeva A. A.², Pokrovskaya M. S.², Ramenskiy V. E.^{2,3}, Drapkina O. M.²

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University). Dolgoprudny; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the polygenic contribution to low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) levels in patients with familial hypercholesterolemia (FH) based on polygenic risk scores (PRS), as well as to examine the potential of predicting referential FH diagnosis in non-carriers of pathogenic variants.

Material and methods. The study used the results of genetic testing of a population sample from the Ivanovo Oblast (n=1673) and patients of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine with a diagnosis of FH (n=353). The study included three different PRSs for LDL-C and three PRSs for TC.

Results. The study evaluated the PRS feasibility for the Russian population: the percentage of variance explained by PRS ranged from 4,54% to 6,23% for LDL-C and from 2,74% to 5,98% for TC. Significant (p<0,001) differences in PRS values were shown for three groups as follows: a population sample from the Ivanovo Oblast, patients with clinical FH diagnosis who are carriers and non-carriers of known pathogenic variants in the *LDLR*, *APOB* and *PCSK9* genes. PRS data can be used for differential diagnostics of patients with clinical diagnosis of FH to unveil individuals with polygenic hypercholesterolemia.

Conclusion. For the first time, the predictive power of PRS for LDL-C and TC in the Russian FH patients has been studied.

Keywords: familial hypercholesterolemia, polygenic risk scores, population study, low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol.

Relationships and Activities. The work was supported by the State Assignment "Development of a model for predicting the penetrance and

expressivity of causal variants of hereditary monogenic cardiovascular diseases".

Zaychenoka M.* ORCID: 0000-0002-2798-9811, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Mikhailina V. I. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Bukaeva A. A. ORCID: 0000-0002-5932-1744, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ramenskiy V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
marija.zaichenoka@gmail.com

Received: 31/10-2024
Revision Received: 06/11-2024
Accepted: 10/12-2024

For citation: Zaychenoka M., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Sotnikova E. A., Zharikova A. A., Vyatkin Yu. V., Mikhailina V. I., Bukaeva A. A., Pokrovskaya M. S., Ramenskiy V. E., Drapkina O. M. Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4251. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4251. EDN UYQMBM

ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России (из Ивановской области — ЭССЕ-Иваново), АУС — площадь под ROC-кривой, GWAS — genome-wide association study (полногеномный поиск ассоциаций), R² — коэффициент детерминации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Шкалы генетического риска (ШГР) позволяют оценить вклад в развитие фенотипа вариантов с малым эффектом.
- ШГР для холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и общего ХС предположительно могут быть использованы для дифференциальной диагностики больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС).

Что добавляют результаты исследования?

- Распределения ШГР для уровней ХС липопротеинов низкой плотности и общего ХС значительно различаются для среднестатистической популяции и выборки пациентов с гетерозиготной СГХС.
- Значения ШГР позволяют предсказывать наличие клинического диагноза "гетерозиготная СГХС" среди носителей патогенных вариантов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Polygenic risk scores (PRSs) allow evaluating the contribution of variants with small effects to phenotype.
- PRS for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) possibly may be used for differential diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) patients.

What might this study add?

- PRS distributions for LDL-C and TC significantly differ between the general population and heterozygous FH patients.
- PRS data allow predicting the heterozygous familial hypercholesterolemia in the non-carriers of pathogenic variants.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным заболеванием, сопровождающимся повышением уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и ранним развитием атеросклероза и его осложнений [1].

Различают гетерозиготную и гомозиготную формы заболевания, вызываемого преимущественно вариантами нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* [2]. Распространенность СГХС в разных регионах Российской Федерации составляет от 1/108 до 1/173 человека [3]. Среди пациентов с клинически диагностированной гетерозиготной СГХС удается идентифицировать ВНП, являющиеся причиной заболевания в 40-70% случаев [4]. В остальных случаях заболевание имеет полигенную природу [5]. Показано, что прогноз у лиц с клиническим диагнозом гетерозиготная СГХС и выявленными причинными вариантами в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* хуже, чем у лиц с полигенным механизмом развития гиперхолестеринемии (ГХС) [6].

Оценить вклад частых ВНП в развитие фенотипа сложно, т.к. эти ВНП по отдельности вносят лишь небольшой вклад в итоговый фенотип [7]. Полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) позволяет определить вклад индивидуальных ВНП и на основе результатов GWAS разрабатывать шкалы генетического риска (ШГР) [8], которые позволяют количественно оценить полигенный вклад в развитие фенотипа [9].

В литературе описано множество различных ШГР, для которых показана связь с ГХС. Trinder M, et al. (2020) [10] в своем исследовании разработали ШГР из 28 ВНП и показали для нее значимую ассоциацию с уровнем ХС ЛНП и риском раннего развития атеросклероза в когорте из пациентов с ГХС. Khera AV, et al. (2018) [11] показали, что индивидуумы, попадающие в 8% самых высоких значений ШГР для ишемической болезни сердца (ИБС) из >6000000 ВНП, подвержены риску ее развития, схожему с риском при наличии моногенного ВНП, связанного с СГХС. Wu H, et al. (2021) [12] в своей работе представили ШГР из >8000 ВНП для ХС ЛНП для больных СГХС и показали, что у носителей известных патогенных ВНП в генах, связанных с СГХС, значения ШГР значимо ниже, чем у неносителей.

Целью настоящей работы была оценка полигенного вклада в уровни ХС ЛНП и общего ХС у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготная СГХС с помощью шкал генетического риска (ШГР), а также исследование возможности предсказания направительного диагноза СГХС среди неносителей патогенных вариантов на основе данных ШГР.

Материал и методы

Выборка. В исследовании использовались две выборки:

1. Выборка из участников эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России) из Ивановской области (ЭССЕ-Иваново), состоящая из 1673 человек в возрасте 24-66 лет [13].

2. Выборка больных СГХС, состоящая из 353 человек в возрасте 18-78 лет, наблюдаемых в рамках регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии) в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России [14]. Диагноз был поставлен согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network, рекомендациям Европейского общества по атеросклерозу [14].

Сбор и хранение биообразцов выполняли согласно регламенту биобанкирования в Биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [15, 16].

Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (номера протоколов 07-03/12 от 03.07.2012 и 04-04/17 от 06.06.2017). Все участники дали письменное информированное согласие.

Генетический анализ. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из цельной крови проводилось с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Для оценки качества и определения концентрации выделенной ДНК использовали флуориметр Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка библиотек для секвенирования ДНК была проведена с помощью набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария).

Для каждого участника исследования было проведено секвенирование следующего поколения. Для секвенирования ДНК участников выборки ЭССЕ-Иваново была использована таргетная панель, включающая 242 гена и 2042 ВНП [13]. Секвенирование было проведено на приборе NextSeq550 (Illumina, США) с получением парноконцевых прочтений длиной 75 или 150 п.н. Все этапы секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителей.

Биоинформатический и статистический анализ. Парноконцевые прочтения в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh38. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [13] основанного на GATK 3.8 [17]. Аннотацию ВНП и коротких инсерций и делеций осуществляли с помощью ENSEMBL Variant Effect Predictor (v. 100) [18] и базы данных ClinVar [19]. Из выборок были удалены родственные образцы на основе анализа пакетом PLINK v. 1.90 [20]. Из пары родственников оставляли старшего по возрасту.

Для расчета ШГР использовались данные GWAS по ХС ЛНП и общему ХС из публикаций Willer CJ, et al. (2013) [21] и Selvaraj MS, et al. (2022) [22] и данные ШГР Xu Y, et al. (2023) [23]. Шкалы Willer CJ, et al. (2013) [21] широко используются в литературе для изучения сердечно-сосудистых заболеваний. Шкалы Selvaraj MS, et al. (2022) [22] разработаны на основе самого большого GWAS на основе данных полногеномного секвенирования — использовано >66000 образцов. Шкалы

Xu Y, et al. (2023) [23] взяты из первого атласа ШГР для мульти-омиксных данных. Для расчета ШГР использовались варианты из оригинального исследования, идентифицированные в выборках. В случае Willer CJ, et al. (2013) [21] были идентифицированы все варианты, для шкал Selvaraj MS, et al. (2022) [22] и Xu Y, et al. (2023) [23] было идентифицировано от 9 до 18%. ШГР рассчитывали с помощью собственного скрипта, который на основе данных о рисковом аллеле и оценке эффекта рискового аллеля производил расчет значения шкалы как суммы произведений оценок эффекта и количества рисковых аллелей. Статистический анализ проводили, используя среду R 4.1.2 с открытым исходным кодом. Для дальнейшей работы значения ШГР приводили к среднему 0 и стандартному отклонению 1, используя Z-стандартизацию. Для оценки качества ШГР использовали коэффициент детерминации (R^2), полученный из линейной регрессии. Оценка предсказательной возможности бинарных признаков была проведена на основе значений площади под ROC-кривой (AUC), полученных из логистической регрессии. Различия между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров оценивали, используя тест Манна-Уитни-Вилкоксона; между тремя независимыми выборками — тест Краскела-Уоллиса, для категориальных признаков — критерий χ^2 . Уровень статистической значимости равнялся 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика участников представлена в таблице 1. Выборка пациентов с СГХС

содержала меньшую долю мужчин и была значимо старше выборки ЭССЕ-Иваново. Очевидно, что уровни ХС ЛНП и общего ХС значимо различались между выборками.

Перед дальнейшим анализом была проведена оценка применимости данных ШГР к выборке ЭССЕ-Иваново. Для этого оценивали силу ассоциации значений ШГР с соответствующими фенотипами (ХС ЛНП, общий ХС) и рассчитывали значения R^2 (таблица 2). Полученные значения R^2 варьировались от 2,74% для общего ХС [23] до 6,23% для

Таблица 1
Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	ЭССЕ-Иваново (n=1673)	СГХС (n=353)	p
Мужской пол, n (%)	624 (37,3)	99 (28,0)	<0,001
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	50 [40; 57]	58 [50; 63]	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	3,50 [2,73; 4,30]	5,52 [4,63; 6,52]	<0,001
Общий ХС, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	5,65 [4,87; 6,45]	7,9 [6,75; 8,87]	<0,001

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России (из Ивановской области — ЭССЕ-Иваново).

Таблица 2
Оценка применимости ШГР к российской популяции

ШГР	Фенотип	Количество ВВП	R^2 , %	95% ДИ R^2	p
Willer CJ, et al. (2013) [21]	ХС ЛНП	57	4,54	[2,81; 6,68]	$6,85 \times 10^{-21}$
	Общий ХС	73	5,98	[4,01; 8,31]	$3,40 \times 10^{-28}$
Selvaraj MS, et al. (2022) [22]	ХС ЛНП	48	6,23	[4,31; 8,56]	$2,37 \times 10^{-28}$
	Общий ХС	51	4,45	[2,81; 6,36]	$3,27 \times 10^{-21}$
Xu Y, et al. (2023) [23]	ХС ЛНП	35	5,09	[3,34; 7,21]	$2,68 \times 10^{-23}$
	Общий ХС	34	2,74	[1,46; 4,41]	$1,53 \times 10^{-13}$

Примечание: ВВП — варианты нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, R^2 — коэффициент детерминации.

Таблица 3
Сравнение клинических характеристик между пациентами с патогенным ВВП и без него

Показатель	Пациенты с патогенным ВВП	Пациенты без патогенного ВВП	p
Мужчин, n (%)	40 (34,5)	59 (24,9)	0,07
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	52 [41; 62]	58 [53; 64]	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	6,24 [4,76; 7,65]	5,45 [4,58; 6,17]	<0,001
Общий ХС, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	8,08 [6,72; 9,90]	7,79 [6,79; 8,54]	0,007
Ишемическая болезнь сердца, %	28,2	36,7	0,149
Инфаркт, %	19,8	8,6	0,012
Липоидная дуга, %	25,7	14,2	0,018
Ксантомы сухожилий, %	55,0	20,2	<0,001
Баллы согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network, Me [Q25; Q75]	11 [6; 15]	6 [3; 8]	<0,001

Примечание: ВВП — варианты нуклеотидной последовательности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица 4
Использование данных ШГР как предиктора клинического диагноза СГХС в условиях отсутствия патогенных ВНП в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*

ШГР	Фенотип	AUC	p
Willer CJ, et al. (2013) [21]	ХС ЛНП	0,66	$1,49 \times 10^{-9}$
	Общий ХС	0,76	$2,34 \times 10^{-27}$
Selvaraj MS, et al. (2022) [22]	ХС ЛНП	0,70	$1,01 \times 10^{-15}$
	Общий ХС	0,69	$1,61 \times 10^{-14}$
Xu Y, et al. (2023) [23]	ХС ЛНП	0,64	$4,45 \times 10^{-7}$
	Общий ХС	0,72	$6,29 \times 10^{-5}$

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, AUC — площадь под ROC-кривой.

ХС ЛНП [22]. Для всех ШГР в таблице 2 показаны значимые ассоциации ($p < 0,05$).

В дальнейшем анализе в качестве ковариат во всех моделях использовали пол и возраст. Выборки ЭССЕ-Иваново и выборка пациентов с СГХС были объединены для дальнейшего анализа, первая использовалась в качестве контрольной. В выборке пациентов с СГХС были определены носители ($n=116$, 32,8%) и неносители ($n=237$, 67,2%) патогенных ВНП в генах *APOB*, *LDLR* и *PCSK9*. Носителей патогенных ВНП в указанных генах в выборке ЭССЕ-Иваново выявлено не было. Сравнение пациентов с патогенным ВНП и без него по клиническим характеристикам показало, что у пациентов без патогенного ВНП обнаружены значимо более низкие уровни ХС ЛНП и общего ХС, реже наблюдались

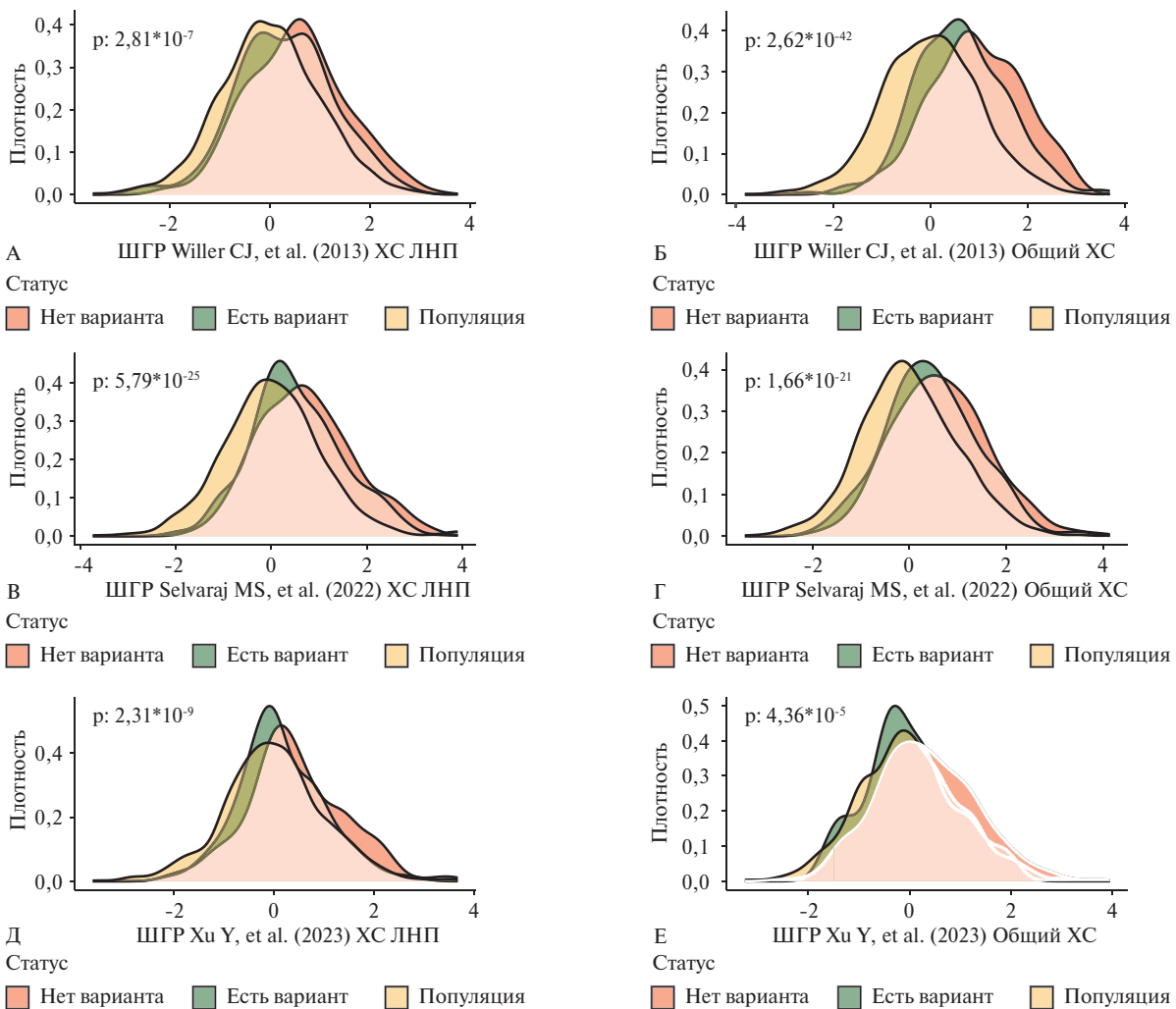


Рис. 1 Сравнение распределений значений ШГР между контрольной группой (ЭССЕ-Иваново) и пациентами с СГХС (с патогенным ВНП и без него). Для каждой ШГР приведены р-значения теста Краскела-Уоллиса. А) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для ХС ЛНП; Б) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для общего ХС; В) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для ХС ЛНП; Г) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для общего ХС; Д) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для ХС ЛНП; Е) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для общего ХС.

Примечание: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России (из Ивановской области — ЭССЕ-Иваново). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

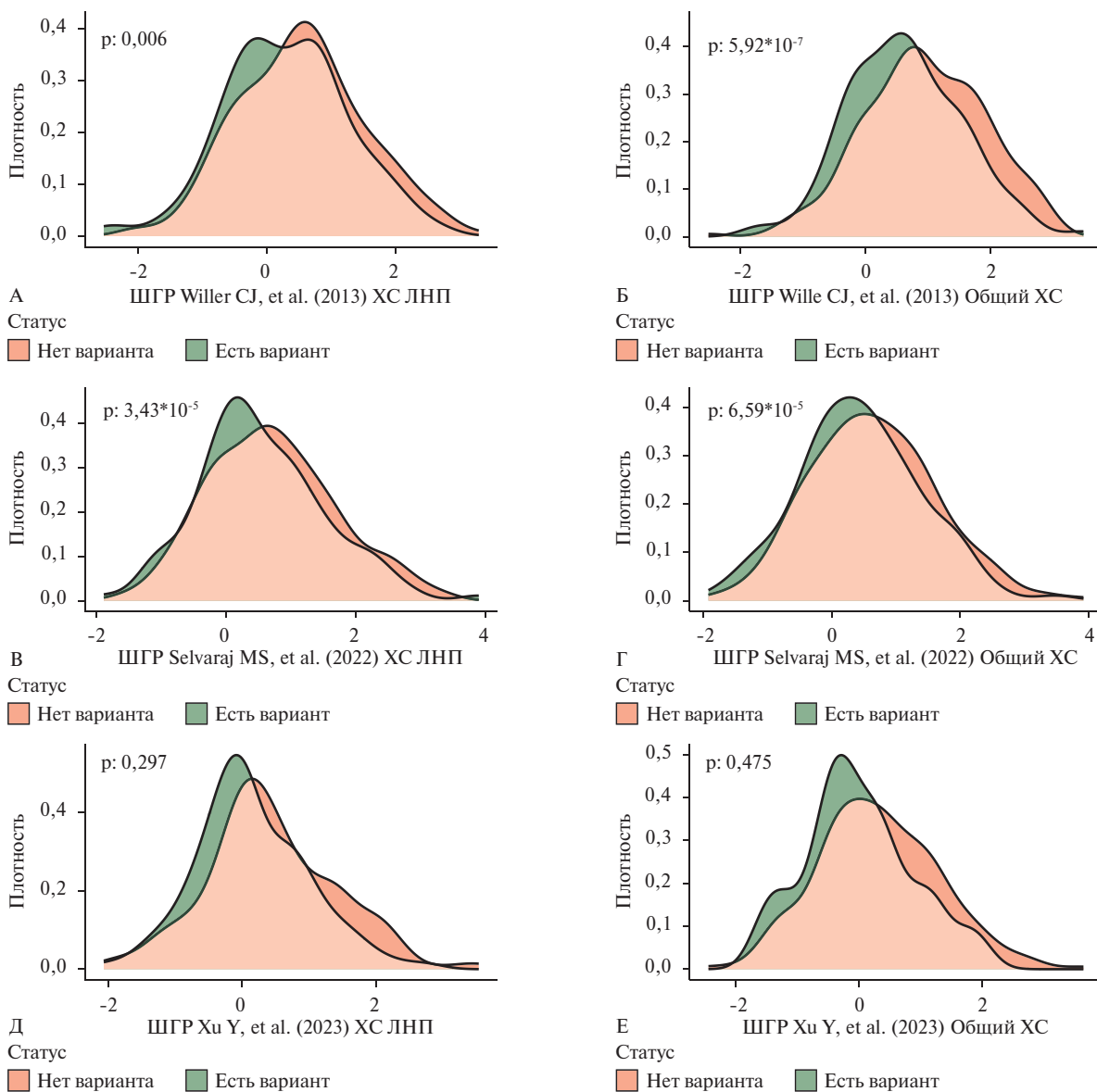


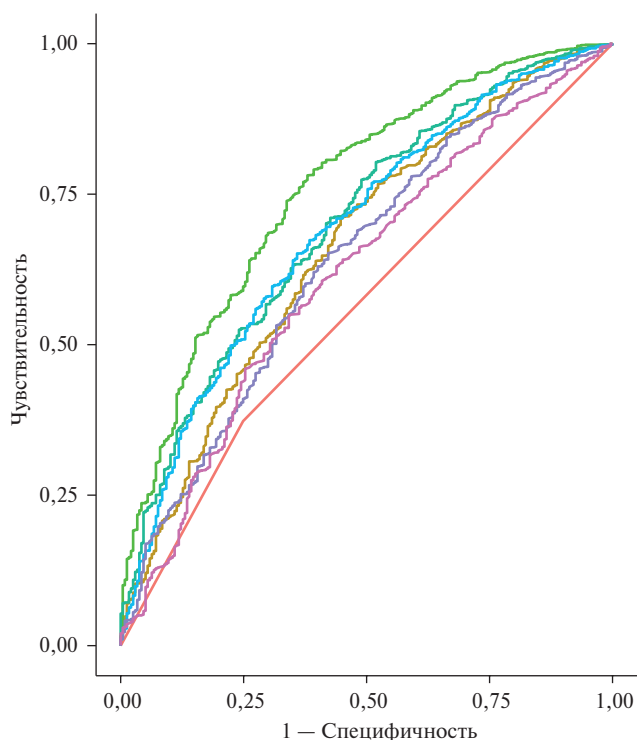
Рис. 2 Сравнение распределений значений ШГР между двумя группами пациентов с СГХС — носителями патогенных ВВП и без них. Для каждой ШГР приведены р-значения теста Манна-Уитни-Вилкоксона. А) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для XC ЛНП; Б) ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21] для общего XC; В) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для XC ЛНП; Г) ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) [22] для общего XC; Д) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для XC ЛНП; Е) ШГР Xu Y, et al. (2023) [23] для общего XC.

Примечание: ВВП — варианты нуклеотидной последовательности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, XC — холестерин, ШГР — шкала генетического риска. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

липоидная дуга и ксантомы сухожилий, у меньшей доли пациентов случался инфаркт миокарда, а также они набирали меньше баллов согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network. Более того, пациенты без патогенного ВВП были значимо старше. При этом доля мужчин и частота выявления ИБС в обеих выборках значимо не различались (таблица 3). Было проведено сравнение распределений значений ШГР в популяции, среди пациентов с СГХС с патогенным ВВП, и среди пациентов с СГХС без патогенного ВВП тестом Краскела-Уоллиса. Оказалось, что для всех ШГР значения значимо различались хотя бы для двух групп (рисунок 1). В среднем наименьшие

значения были достигнуты в выборке ЭССЕ-Иваново, затем в выборке пациентов с клиническим диагнозом СГХС — носителями патогенных ВВП. Наивысшие значения в большинстве случаев достигались в выборке пациентов с клиническим диагнозом СГХС, которые не являлись носителями патогенных ВВП в генах *APOB*, *LDLR* и *PCSK9*.

Для распределений значений ШГР между выборками пациентов с СГХС с патогенным ВВП и без него было проведено сравнение тестом Манна-Уитни-Вилкоксона. Для всех ШГР, кроме предложенной Selvaraj MS, et al. (2022) [22], было показано значимое различие ($p < 0,05$) между значениями ШГР



Модель

- Только ковариаты
- ШГР Willer CJ, et al. (2013) ХС ЛНП
- ШГР Willer CJ, et al. (2013) Общий ХС
- ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) ХС ЛНП
- ШГР Selvaraj MS, et al. (2022) Общий ХС
- ШГР Xu Y, et al. (2023) ХС ЛНП
- ШГР Xu Y, et al. (2023) Общий ХС

Рис. 3 ROC-кривые для моделей предсказания клинического диагноза СГХС среди неносителей патогенных вариантов с учетом ШГР Willer CJ, et al. (2013) [21], Selvaraj MS, et al. (2022) [22], Xu Y, et al. (2023) [23].

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

в двух группах (рисунок 2). Рисунок 2 получен из рисунка 1 путем удаления распределений значений ШГР для Иваново для улучшения наглядности.

На основании полученных результатов можно предположить, что для неносителей известных патогенных вариантов в генах *APOB*, *LDLR* и *PCSK9* наличие клинического диагноза СГХС можно предсказывать с помощью модели на основе значений ШГР. Для этого были использованы выборки ЭССЕ-Иваново ($n=1673$) и выборка пациентов с клиническим диагнозом СГХС, не являющихся носителями патогенных ВНП ($n=237$). В качестве ковариаты использовали пол участников исследования. АУС нулевой модели (без учета ШГР) составил 0,56. Все шкалы позволили создать модели, позволяющие значимо лучше предсказать наличие клинического диагноза СГХС среди неносителей

патогенного варианта, чем модель, использующая только данные пола (таблица 4, рисунок 3).

Обсуждение

В настоящем исследовании оценены применимость ШГР, связанных с уровнями общего ХС и ХС ЛНП, к российской популяции, а также возможность использования результатов расчета ШГР для предсказания наличия направительного диагноза гетерозиготной СГХС, обусловленной полигенной ГХС.

Вопрос применимости ШГР, разработанных на популяции, отличной от исследуемой, до сих пор остается открытым [24]. В настоящем исследовании была проведена оценка применимости 6 различных ШГР для популяционных данных из Ивановской области (ЭССЕ-Иваново) основываясь на показателе R^2 . Значения R^2 не превышали 6,23% для ХС ЛНП и 5,98% для общего ХС. Данные результаты оказались несколько ниже, чем заявленные авторами двух шкал [23] и чем данные из литературы [25]. Этот факт связан как с тем, что ШГР применялись к популяции, отличной от той, на которой их разрабатывали (европейская [21, 23] или мультиэтническая [22]), так и с тем, что в случаях шкал Selvaraj MS, et al. (2022) [22] и Xu Y, et al. (2023) [23] в выборке была идентифицирована лишь часть из ВНП из оригинальных исследований (от 9 до 18%).

Для трех групп в исследовании — популяционная выборка ЭССЕ-Иваново, пациенты с клиническим диагнозом СГХС носители и неносители патогенных ВНП в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* — было показано значимое различие в значениях всех исследуемых ШГР. В рамках исследования на российской выборке удалось подтвердить выводы работы Wu H, et al. [12]: четыре из шести ШГР значимо различаются по распределению значений между носителями и неносителями патогенных ВНП в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*. Важным дополнением нашей работы к исследованию Wu H, et al. (2021) [12] является использование ШГР для общего ХС, помимо ШГР для ХС ЛНП. В рамках работы было показано, что для пациентов с выявленным патогенным ВНП наблюдаются как более высокие значения ХС ЛНП и общего ХС, так и более высокая частота наличия ксантом и липоидных дуг, чем среди пациентов без выявленного ВНП. Данные находки подтверждают результаты работы Khan TZ, et al. (2020) [26]. Отсутствие значимых различий в частоте случаев ИБС может быть объяснено тем, что выборка пациентов с патогенным ВНП была значимо младше выборки пациентов без патогенного ВНП. Ограничением настоящего исследования является невозможность оценить влияние классических факторов риска сердечно-сосудистых событий на клиническое течение СГХС ввиду отсутствия данных [27]. Более того, было показано, что данные ШГР позволяют построить предиктор направительного диагноза гетерозиготная

СГХС, обусловленного полигенной ГХС, что может быть полезно для более точной оценки сердечно-сосудистого риска у таких пациентов. Известно, что в мировой практике данные ШГР часто используют для постановки диагноза "полигенная ГХС" среди людей с клиническим диагнозом СГХС, у которых патогенные ВВП не выявлены [28]. В настоящей работе удалось получить модели для предсказания направительного клинического диагноза гетерозиготная СГХС, схожие по эффективности с описанными в литературе [29].

Заключение

Впервые в России проведено исследование применимости ШГР для общего ХС и ХС ЛНП к пациентам с клиническим диагнозом СГХС. По-

казано, что данные ШГР могут быть использованы для дифференциальной диагностики у пациентов с клиническим диагнозом гетерозиготной СГХС и более точной оценки сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейшей разработки собственных ШГР для российской популяции, которые бы позволили достичь лучших показателей качества, чем ШГР зарубежных авторов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Государственного задания "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы".

Литература/References

- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. Genes. 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
- Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. J Pers Med. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
- Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(12):2439-45. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308027.
- Tandirerung FJ. The Clinical Importance of Differentiating Monogenic Familial Hypercholesterolemia from Polygenic Hypercholesterolemia. Curr Cardiol Rep. 2022;24(11):1669-77. doi:10.1007/s11886-022-01783-5.
- Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2020;5(4):390-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.5954.
- Limonova AS, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Validation of genetic risk scores for hypertension in the Central Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3801. (In Russ.) Лимонова А. С., Ершова А. И., Киселева А. В. и др. Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3801. doi:10.15829/1728-8800-2023-3801.
- Zaichenoka M, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Search and replication of associations of genome variants with lipid levels in a Russian sample. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3871. (In Russ.) Зайченко М., Ершова А. И., Киселева А. В. и др. Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3871. doi:10.15829/1728-8800-2023-3871.
- Kiseleva AV, Soplekova AG, Kutsenko VA, et al. Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(10):3755. (In Russ.) Киселева А. В., Сопленкова А. Г., Куценко В. А. и др. Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(10):3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755.
- Trinder M, Paquette M, Cermakova L, et al. Polygenic Contribution to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cardiovascular Risk in Monogenic Familial Hypercholesterolemia. Circ-Genom Precis Med. 2020;13(5):515-23. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002919.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018;50(9):1219-24. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
- Wu H, Forgetta V, Zhou S, et al. Polygenic Risk Score for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated With Risk of Ischemic Heart Disease and Enriches for Individuals With Familial Hypercholesterolemia. Circ-Genom Precis Med. 2021;14(1):e003106. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003106.
- Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenoka M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the Ivanovo region. Front Genet. 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. A five-year follow-up period in homo and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the renaissance registry. Journal of atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;1(50):0001. (In Russ.) Чубыкина У. В., Ежов М. В., Рожкова Т. А. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):0001. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.
- Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
- Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of bio-samples, principles of collecting and storing information. Car-

- diovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
17. Poplin R, Ruano-Rubio V, DePristo MA, et al. Scaling accurate genetic variant discovery to tens of thousands of samples. *bioRxiv*. 2017;2011178. doi:10.1101/201118.
 18. McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol*. 2016;17(1):122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4.
 19. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(1):D980-5. doi:10.1093/nar/gkt1113.
 20. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559-75. doi:10.1086/519795.
 21. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45(11):1274-83. doi:10.1038/ng.2797.
 22. Selvaraj MS, Li X, Li Z, et al. Whole genome sequence analysis of blood lipid levels in >66,000 individuals. *Nat Commun*. 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-022-33510-7.
 23. Xu Y, Ritchie SC, Liang Y, et al. An atlas of genetic scores to predict multi-omic traits. *Nature*. 2023;616(7955):123-31. doi:10.1038/s41586-023-05844-9.
 24. Albert EA, Kondratieva OA, Baranova EE, et al. Transferability of the PRS estimates for height and BMI obtained from the European ethnic groups to the Western Russian populations. *Front Genet*. 2023;14:1086709. doi:10.3389/fgene.2023.1086709.
 25. Leal LG, Hoggart C, Jarvelin MR, et al. A polygenic biomarker to identify patients with severe hypercholesterolemia of polygenic origin. *Mol Genet*. 2020;8(6):e1248. doi:10.1002/mgg3.1248.
 26. Khan TZ, Breen J, Neves E, et al. Prevalence of cardiovascular events in genetically confirmed versus unconfirmed familial hypercholesterolaemia. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020;2020(2):e202024. doi:10.21542/gcsp.2020.24.
 27. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135(22):2133-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
 28. Cupido AJ, Tromp TR, Hovingh GK. The clinical applicability of polygenic risk scores for LDL-cholesterol: considerations, current evidence and future perspectives. *Curr Opin Lipidol*. 2021;32(2):112-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000741.
 29. Vanhoye X, Bardel C, Rimbert A, et al. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. *Transl Res*. 2023;255:119-27. doi:10.1016/j.trsl.2022.12.002.