

Эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией

Михайлина В.И.¹, Зайченко М.^{1,2}, Мешков А.Н.¹, Блохина А.В.¹, Киселева А.В.¹, Лимонова А.С.¹, Копылова О.В.¹, Жарикова А.А.^{1,3}, Сотникова Е.А.¹, Покровская М.С.¹, Ершова А.И.¹, Драпкина О.М.¹

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

Цель. Оценить эффективность гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией (СГХС).

Материал и методы. В исследование были включены 140 пациентов, наблюдающихся в Липидной клинике ФГБУ "НИИЦ ТПМ" Минздрава России, с генетически подтвержденной СГХС. Возраст участников варьировал от 19 до 80 лет. У участников исследования были проанализированы показатели липидного спектра, клинические и генетические данные.

Результаты. В группе исследуемых пациентов в 89% случаев в качестве причины СГХС был выявлен вариант в гене *LDLR*, а у 11% — в гене *APOB*. Вариантов в гене *PCSK9* не обнаружено. Показана высокая пенетрантность выявленных вариантов СГХС. У пациентов с вариантом в гене *LDLR* уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) без ГЛТ — медиана [интерквартильный размах] — 8,49 [7,43; 9,31] ммоль/л была выше, чем у пациентов с вариантом в гене *APOB* — 7,55 [6,22; 8,33] ммоль/л ($p < 0,001$). Ни один пациент не достиг целевого уровня ХС ЛНП на монотерапии статином. В рамках исследования была продемонстрирована высокая эффективность 3-компонентной ГЛТ (статины/эзетимиб/ингибиторы PCSK9): в группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) достигали целевого уровня ХС ЛНП 95,4% пациентов, тогда как в группе очень высокого ССР — только 63,6%.

Заключение. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что генетические особенности пациента влияют на исходные уровни ХС ЛНП, но не влияют на эффективность ГЛТ. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 36,4% пациентам из группы очень вы-

сокого ССР необходимо добавить к 3-компонентной ГЛТ (статины/эзетимиб/ингибиторы PCSK9) бемпедоевую кислоту или проведение липидного афереза.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, пенетрантность, вариабельность, генетическая диагностика, липидный спектр, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы" (рег. № 124013100887-3).

Поступила 24/10-2025

Рецензия получена 24/11-2025

Принята к публикации 26/11-2025



Для цитирования: Михайлина В.И., Зайченко М., Мешков А.Н., Блохина А.В., Киселева А.В., Лимонова А.С., Копылова О.В., Жарикова А.А., Сотникова Е.А., Покровская М.С., Ершова А.И., Драпкина О.М. Эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(12):4665. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4665. EDN: OUAIML

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spandex2007@mail.ru

[Михайлина В.И.* — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Блохина А.В. — к.м.н., н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Киселева А.В. — к.б.н., руководитель, в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Лимонова А.С. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Копылова О.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Жарикова А.А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики; старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Сотникова Е.А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Покровская М.С. — в.н.с. лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ершова А.И. — зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)", Институтский пер, д. 9, Долгопрудный, Московская область, 141701, Россия; ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова", Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Institutskiy Lane, 9, Dolgoprudny, 141701, Russia; Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia.

Efficacy of lipid-lowering therapy in patients with genetically confirmed familial hypercholesterolemia

Mikhailina V.I.¹, Zaichenoka M.^{1,2}, Meshkov A.N.¹, Blokhina A.V.¹, Kiseleva A.V.¹, Limonova A.S.¹, Kopylova O.V.¹, Zharikova A.A.^{1,3}, Sotnikova E.A.¹, Pokrovskaya M.S.¹, Ershova A.I.¹, Drapkina O.M.¹

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

Aim. To evaluate the effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) in patients with genetically confirmed familial hypercholesterolemia (FH).

Material and methods. The study included 140 patients with genetically confirmed FH, followed at the Lipid Center of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Participants ranged in age from 19 to 80 years. Lipid profile parameters, clinical and genetic data were analyzed.

Results. In 89% of the patients studied, a variant in the *LDLR* gene was identified as the cause of FH, while in 11%, a variant in the *APOB* gene was identified. No variants in the *PCSK9* gene were detected. High penetrance of the identified FH variants was demonstrated. In patients with a *LDLR* gene, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels without LLT (median [interquartile range] 8,49 [7,43; 9,31] mmol/L) were higher than in patients with a variant in the *APOB* gene (7,55 [6,22; 8,33] mmol/L) ($p < 0,001$). No patient achieved the target LDL-C level with statin monotherapy. The study demonstrated the high efficacy of triple LLT (statin/ezetimibe/PCSK9 inhibitors) as follows: 95,4% of patients with high cardiovascular risk (CVR) achieved the target LDL-C level, while only 63,6% in the very high CVR group.

Conclusion. The study results demonstrate that patient genetic characteristics influence baseline LDL-C levels but do not affect the efficacy of LLT. To achieve the target LDL-C level of 36,4%, patients in the very high CVD group should add bempedoic acid or lipid apheresis to the triple therapy (statin/ezetimibe/PCSK9 inhibitors).

Keywords: familial hypercholesterolemia, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, penetrance, variability, genetic diagnosis, lipid profile, coronary artery disease.

Relationships and Activities. State Assignment: "Development of a Model for Predicting the Penetrance and Expressivity of Causal Variants in Hereditary Monogenic Cardiovascular Diseases" (Registration № 124013100887-3).

Mikhailina V.I.* ORCID: 0000-0002-5375-7328, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Meshkov A.N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Blokhina A.V. ORCID: 0000-0002-3019-3961, Kiseleva A.V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Limonova A.S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Kopylova O.V. ORCID: 0000-0001-5397-5387, Zharikova A.A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Sotnikova E.A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Pokrovskaya M.S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
spandex2007@mail.ru

Received: 24/10-2025

Revision Received: 24/11-2025

Accepted: 26/11-2025

For citation: Mikhailina V.I., Zaichenoka M., Meshkov A.N., Blokhina A.V., Kiseleva A.V., Limonova A.S., Kopylova O.V., Zharikova A.A., Sotnikova E.A., Pokrovskaya M.S., Ershova A.I., Drapkina O.M. Efficacy of lipid-lowering therapy in patients with genetically confirmed familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025; 24(12):4665. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4665. EDN: OUAIML

ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network, "LDLR-defective" — варианты в гене *LDLR* (миссенс-варианты и малые вставки/делеции без сдвига рамки считывания), "LDLR-negative" — варианты в гене *LDLR* (нонсенс-варианты, альтернативные иницирующие кодоны, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты в сайте сплайсинга, большие делеции, затрагивающие один или несколько экзонов).

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) связана с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленным высокой концентрацией холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме крови, которая наблюдается с первых дней жизни [1, 2]. В России гетерозиготная форма СГХС является одним из самых частых моногенных заболеваний, возникающим из-за наличия причинных вариантов в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9* [3]. В общей популяции СГХС встречается примерно у одного из 300 человек [4]. Известно, что больные СГХС относятся как минимум к категории высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), при котором целевой уровень ХС ЛНП составляет $<1,8$ ммоль/л. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний и/или дополнительных факторов риска такие пациенты относятся к категории очень высокого ССР, с целевым уровнем $<1,4$ ммоль/л [5]. Из-за пожизненного воздействия повышенного уровня ХС ЛНП

раннее назначение эффективной гиполипидемической терапии (ГЛТ) является наилучшей стратегией снижения риска преждевременных сердечно-сосудистых событий и смерти от ИБС у пациентов с СГХС [3]. Учитывая выраженную гиперхолестеринемия, пациентам с СГХС для достижения целевых уровней ХС ЛНП необходима многокомпонентная ГЛТ [5]. Пациентам, у которых стандартная ГЛТ (статины и/или эзетимиб) недостаточно эффективна либо имеется ее непереносимость, необходимо назначение ингибиторов PCSK9 для адекватного контроля уровня ХС ЛНП [6]. Вместе с тем, достижение целевого уровня ХС ЛНП, по-прежнему, остается ведущей проблемой как в России, так и в мире, несмотря на более частое использование многокомпонентных схем лечения СГХС [4, 7].

Кроме того, в литературе представлены противоречивые данные об эффективности ГЛТ у пациентов с генетически подтвержденной СГХС в зависимости от гена и типа выявленного варианта.

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Современные исследования показывают значительную вариабельность уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией.
- Носители патогенных вариантов в гене *LDLR* имеют более высокие уровни ХС ЛНП по сравнению с носителями вариантов в генах *APOB* и *PCSK9*.

Что добавляют результаты исследования?

- Настоящее исследование демонстрирует, что эффективность гиполипидемической терапии не зависит ни от гена, в котором был выявлен причинный вариант, ни от типа варианта в гене *LDLR* (миссенс либо вариант потери функции).
- Пациенты с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией и очень высоким сердечно-сосудистым риском в 36,4% случаев не достигают целевого уровня ХС ЛНП, несмотря на проводимую 3-компонентную гиполипидемическую терапию (статины/эзетимиб/ингибиторы PCSK9), в связи с чем необходимо добавить к терапии бемпедоевую кислоту или проведение липидного афереза.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Current research shows significant variability in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in patients with genetically confirmed familial hypercholesterolemia.
- Carriers of pathogenic variants in the *LDLR* gene have higher LDL-C levels compared to carriers of *APOB* and *PCSK9* variants.

What might this study add?

- This study demonstrates that the effectiveness of lipid-lowering therapy does not depend on the gene of causal variant, nor on the variant type in the *LDLR* gene (missense or loss-of-function variant).
- In patients with genetically confirmed familial hypercholesterolemia and very high cardiovascular risk, 36,4% do not achieve the target LDL-C level despite triple lipid-lowering therapy (statin/ezetimibe/PCSK9 inhibitors), and therefore bempedoic acid or lipid apheresis should be added to the therapy.

Продemonстрировано как наличие связи между геном и типом причинного варианта и ответом на ГЛТ [8-10], так и ее отсутствие [11, 12].

Цель исследования — оценить эффективность проводимой ГЛТ у пациентов с генетически подтвержденной СГХС.

Материал и методы

Выборка. В исследование было включено 140 пациентов (39,3% мужчин и 60,7% женщин), наблюдающихся в Липидной клинике ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, с генетически подтвержденной СГХС. Возраст участников варьировал от 19 до 80 лет. Генетически подтвержденным диагнозом СГХС считали наличие у пациента патогенных или вероятно патогенных вариантов в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9* [13, 14]. Пациенты, не принимающие ГЛТ, были исключены из анализа (n=11). В зависимости от результатов генетического тестирования пациенты были разделены на несколько групп. Во-первых, пациенты были разделены на две группы с учетом гена, в котором был выявлен причинный вариант — *LDLR* или *APOB*. Далее группу с вариантами в гене *LDLR* дополнительно разделили на две подгруппы: "*LDLR-negative*" (нонсенс-варианты, альтернативные иницирующие кодоны, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты в сайте сплайсинга, большие делеции, затрагивающие один или несколько экзонов), приводящие к полной потере функции белка; и "*LDLR-*

defective" (миссенс-варианты и малые вставки/делеции без сдвига рамки считывания), приводящие к частичной потере функции белка. Пациентов с причинным вариантом в гене *PCSK9* в исследуемой выборке не обнаружено.

Кроме того, пациенты были разделены на группы в зависимости от объема принимаемой ГЛТ: "монотерапия" — прием только статинов; "2-компонентная терапия" — комбинация статина с эзетимибом; "3-компонентная терапия" — комбинация статина, эзетимиба и ингибиторов PCSK9. Для части пациентов были доступны результаты липидного профиля при различных объемах ГЛТ. Разница между датами взятия крови составляла не <1 года, при этом длительность приема ГЛТ составляла не <1 мес. Данные таких пациентов были использованы в разных группах в зависимости от объемов ГЛТ.

Эффективность ГЛТ оценивали по достижению целевого уровня ХС ЛНП в соответствии с категорией ССР, согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена от 2023г [5]. У участников исследования были проанализированы следующие параметры: уровни ХС ЛНП без лечения (при наличии) и на фоне приема различных объемов ГЛТ, наличие липоидной дуги рогаговы в возрасте до 45 лет и сухожильных ксантом, ИБС, перенесенных инфарктов миокарда, количество баллов согласно критериям DLCN (Dutch Lipid Clinic Network). Данные об уровне ХС ЛНП до приема ГЛТ были доступны для 124 участников. Клинические данные были получены из электронных медицинских карт.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Вся выборка (n=140)	Мужчины (n=55)	Женщины (n=85)	p
Возраст, лет (Me [Q25; 75])	47 [36; 56]	37 [31; 47]	51 [41; 61]	<0,001
ХС ЛНП расчетный, ммоль/л (Me [Q25; 75])	7,02 [5,33; 8,75]	6,57 [5,41; 8,17]	7,06 [5,29; 8,95]	0,460
Возраст на момент анализа без приема ГЛТ, лет (Me [Q25; 75])	40 [33; 51] (n=124)	34 [30; 40] (n=46)	46 [38; 54] (n=78)	<0,001
ХС ЛНП без приема ГЛТ, ммоль/л (Me [Q25; 75])	8,33 [7,28; 9,20] (n=124)	8,26 [6,72; 9,14] (n=46)	8,42 [7,53; 9,33] (n=78)	0,174
Курят, n (%)	16 (11,4)	10 (18,2)	6 (7,1)	<0,001
ИМТ, кг/м ² (Me [Q25; 75])	25,8 [23,4; 28,5]	24,9 [22,9; 27,8]	26,2 [23,7; 29,6]	0,095
Диагноз согласно критериям DLCN, n (%):				0,926
• Определенный	104 (74,3)	40 (72,7)	64 (75,3)	
• Возможный	27 (19,3)	11 (20,0)	16 (18,8)	
• Вероятный	9 (6,4)	4 (7,3)	5 (5,9)	
Возраст постановки диагноза СГХС, лет (Me [Q25; 75])	40 [32; 51]	35 [27; 42]	46 [37; 56]	<0,001
ИБС, n (%)	29 (20,7)	11 (20,0)	18 (21,1)	0,977
Липоидная дуга роговицы, n (%)	24 (17,1)	6 (10,9)	18 (21,1)	<0,001
Ксантомы сухожилий, n (%)	75 (53,6)	27 (49,0)	48 (56,4)	0,724
Инфаркт миокарда, n (%)	18 (12,3)	11 (20,0)	7 (8,2)	<0,001
Риск ССЗ, n (%):				0,938
• Высокий	85 (63,4)	33 (63,5)	52 (63,4)	
• Очень высокий (n=134)	49 (36,6)	19 (36,5)	30 (36,6)	

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеинов низкой плотности Me [Q25; 75] — медиана [интерквартильный размах], СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network.

Сбор и хранение биообразцов выполняли согласно регламенту биобанкирования в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 05-05/15 от 09.06.2015). Все участники дали письменное информированное согласие.

Генетический анализ. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из цельной крови проводили с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Для 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 на приборе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы секвенирования выполняли в соответствии с протоколами производителей. У каждого участника был выявлен патогенный или вероятно патогенный вариант в генах *LDLR* и *APOB*. Подтверждение вариантов было выполнено с помощью секвенирования по Сенгеру на Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ. Сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 (для таблиц с достаточными ожидаемыми частотами) или с помощью точного теста Фишера (для таблиц с малым числом наблюдений). Для оценки ассоциации между двумя категориальными переменными с контролем за третьей переменной применяли тест Кокрана-Мантеля-Хензеля. Поскольку непрерывные переменные не подчинялись нормальному

Таблица 2

Спектр описанных вариантов у пациентов

Параметр	Количество уникальных вариантов (количество аллелей)
Всего выявлено уникальных вариантов	47 (140 аллелей)
Уникальных вариантов в гене <i>LDLR</i>	45 (125 аллелей)
Уникальных вариантов в гене <i>APOB</i>	2 (15 аллелей)
Всего уникальных миссенс-замен	27 (107 аллелей)
Из них в:	
• <i>LDLR</i>	25 (92 аллелей)
• <i>APOB</i>	2 (15 аллелей)
Всего уникальных нонсенс-замен	6 (8 аллелей)
в <i>LDLR</i>	6 (8 аллелей)
Всего уникальных инделов со сдвигом рамки считывания в <i>LDLR</i>	4 (5 аллелей)
Всего уникальных инделов без сдвига рамки считывания в <i>LDLR</i>	4 (5 аллелей)
Всего уникальных инделов без сдвига рамки считывания в <i>LDLR</i>	1 (1 аллель)
Всего уникальных инделов без сдвига рамки считывания в <i>LDLR</i>	1 (1 аллель)
Всего уникальных вариантов в сайте сплайсинга в <i>LDLR</i>	8 (17 аллелей)
Всего уникальных длинных делеций (более 200 п.н.) в <i>LDLR</i>	1 (2 аллеля)
	1 (2 аллеля)

распределению (тест Шапиро-Уилка, $p < 0,05$), для сравнения двух групп использовали тест Манна-Уитни-Вилкоксона, для трех групп — тест Краскела-Уоллиса. В качестве поправки на множественное сравнение использовали поправку Бонферрони. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 3

Уровни ХС ЛПН без ГЛТ и на фоне приема ГЛТ
в зависимости наличия варианта в гене *LDLR* или *APOB*

Группа участников	ХС ЛНП, ммоль/л; Без ГЛТ Ме [Q25; Q75], (n)	Монотерапия	2-компонентная терапия	3-компонентная терапия	p (терапия)*
Носители варианта в генах <i>LDLR/APOB</i>	8,33 [7,33; 9,20] (n=124)	4,06 [3,38; 4,89] (n=52)	2,66 [2,07; 3,48] (n=118)	1,21 [0,79; 1,57] (n=55)	<0,001
Носители варианта в гене <i>LDLR</i>	8,49 [7,42; 9,30] (n=110)	4,06 [3,38; 4,90] (n=51)	2,70 [2,06; 3,53] (n=103)	1,22 [0,88; 1,60] (n=49)	<0,001
Носители варианта в гене <i>APOB</i>	7,55 [6,22; 8,33] (n=14)	4,50 (n=1)	2,51 [2,20; 2,99] (n=15)	0,90 [0,78; 1,09] (n=6)	<0,001
p (носительство)	0,032**	0,641	0,747	0,305	

Примечание: * — p (терапия) рассчитаны для моно-, 2-компонентной, 3-компонентной терапии. ** — p (носительство) посчитано для групп *APOB* и *LDLR*. ГЛТ — гиполипидемическая терапия, Ме [Q25; 75] — медиана [интерквартильный размах], ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица 4

Достижение целевого уровня ХС ЛПН
в зависимости от ГЛТ и локализации и типа варианта в гене *LDLR*

Терапия	Не достигли целевых значений ХС ЛНП	Категория ССР	Не достигли целевых значений ХС ЛНП
Все пациенты (<i>APOB</i> и <i>LDLR</i>)			
2-компонентная ГЛТ (n=118)	103 (87,2%)	Высокий (n=70)	56 (80,0%)
		Очень высокий (n=48)	46 (95,8%)
3-компонентная ГЛТ (n=55)	13 (23,6%)	Высокий (n=22)	1 (4,5%)
		Очень высокий (n=33)	12 (36,3%)
<i>LDLR</i> -defective			
2-компонентная ГЛТ (n=77)	67 (87,0%)	Высокий (n=51)	41 (80,2%)
		Очень высокий (n=26)	25 (96,2%)
3-компонентная ГЛТ (n=36)	8 (22,2%)	Высокий (n=18)	1 (5,5%)
		Очень высокий (n=18)	7 (38,8%)
<i>LDLR</i> -negative			
2-компонентная ГЛТ (n=26)	23 (88,5%)	Высокий (n=14)	11 (78,6%)
		Очень высокий (n=12)	12 (100, 0%)
3-компонентная ГЛТ (n=13)	4 (30,8%)	Высокий (n=1)	0 (0,0%)
		Очень высокий (n=12)	4 (33,3%)
<i>APOB</i>			
2-компонентная ГЛТ (n=15)	13 (86,6%)	Высокий (n=5)	4 (80,0%)
		Очень высокий (n=10)	9 (90,0%)
3-компонентная ГЛТ (n=6)	1 (16,7%)	Высокий (n=3)	0 (0,0%)
		Очень высокий (n=3)	1 (33,3%)

Примечание: ГЛТ — гиполипидемическая терапия, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], ССР — сердечно-сосудистый риск, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, "*LDLR*-defective" — варианты в гене *LDLR* (миссенс-варианты и малые вставки/делеции без сдвига рамки считывания), "*LDLR*-negative" — варианты в гене *LDLR* (нонсенс-варианты, альтернативные иницирующие кодоны, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты в сайте сплайсинга, большие делеции, затрагивающие один или несколько экзонов).

Результаты

Сравнительный анализ сформированных подгрупп мужчин и женщин выявил, что возраст выявления СГХС у мужчин был меньше, они чаще курили и у них чаще развивался инфаркт миокарда, а липоидная дуга наблюдалась реже ($p < 0,001$) (таблица 1).

Распределение вариантов в генах *APOB* и *LDLR* представлено в таблице 2. В качестве причины СГХС в 89% случаев был выявлен вариант в гене *LDLR*, а в 11% — в гене *APOB*. В гене *APOB* выявлены только миссенс-замены (100%), в то время как в гене *LDLR* помимо миссенс-замен (65,7%) были выявлены нонсенс-замены (5,7%), варианты в сай-

тах сплайсинга (12,1%), инделы (4,2%) и длинные делеции (1,4%).

До проведения генетического тестирования диагноз "определенная СГХС" чаще устанавливали у носителей патогенных вариантов в гене *LDLR* (75,6%), чем у пациентов с вариантами в гене *APOB* (60,0%) ($p=0,008$). Статистически значимых различий в частоте обнаружения липоидной дуги, сухожильных ксантом, ИБС, инфаркта миокарда между носителями вариантов *LDLR* и *APOB* не выявлено. При этом у носителей вариантов в *LDLR* уровни ХС ЛНП до начала приема ГЛТ (8,49 [7,43; 9,31] ммоль/л) были выше по сравнению с носителями вариантов в гене *APOB* (7,55 [6,22; 8,33] ммоль/л) ($p<0,001$). Ни у одного пациента уровень ХС ЛНП без ГЛТ не был $<4,9$ ммоль/л, что указывает на высокую пенетрантность выявленных вариантов.

Для 52 пациентов были доступны данные уровней ХС ЛНП на монотерапии статинами, для 118 — на 2-компонентной, и для 55 — на 3-компонентной ГЛТ. Статистически значимых различий в уровне ХС ЛНП на фоне приема ГЛТ ни в зависимости от гена, в котором был выявлен причинный вариант, ни от типа варианта в гене *LDLR* (миссенс либо вариант потери функции) не выявлено (таблица 3).

Эффективность ГЛТ не зависела от локализации и типа причинного варианта. Не было выявлено различий в достижении целевых уровней ХС ЛНП между носителями вариантов *LDLR* и *APOB*, как на фоне 2-компонентной, так и на фоне 3-компонентной ГЛТ ($p=0,875$). Также не было выявлено различий ($p=0,308$) в достижении целевых уровней ХС ЛНП между группами "*LDLR*-negative" и "*LDLR*-defective" в зависимости от типа принимаемой ГЛТ (таблица 4).

Независимо от локализации причинного варианта, а также типа варианта *LDLR* ("*LDLR*-negative" или "*LDLR*-defective") пациенты, принимающие 3-компонентную ГЛТ, достигали целевых значений ХС ЛНП чаще, чем на 2-компонентной ГЛТ ($p<0,001$) (таблица 4).

На фоне монотерапии ни одному пациенту не удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП в соответствии с категорией ССР. Из 118 пациентов, принимающих 2-компонентную ГЛТ, 20,0% пациентов высокого ССР, и 4,1% пациентов очень высокого ССР достигли целевого уровня ХС ЛНП. В группе пациентов, принимающих 3-компонентную ГЛТ, 95,4% пациентов высокого ССР, и 63,6% пациентов очень высокого ССР достигли целевого уровня ХС ЛНП. На фоне приема 3-компонентной ГЛТ целевого уровня ХС ЛНП достигали чаще, чем на фоне 2-компонентной ГЛТ ($p<0,001$), как в группе пациентов высокого ССР, так и очень высокого ССР (рисунок 1).

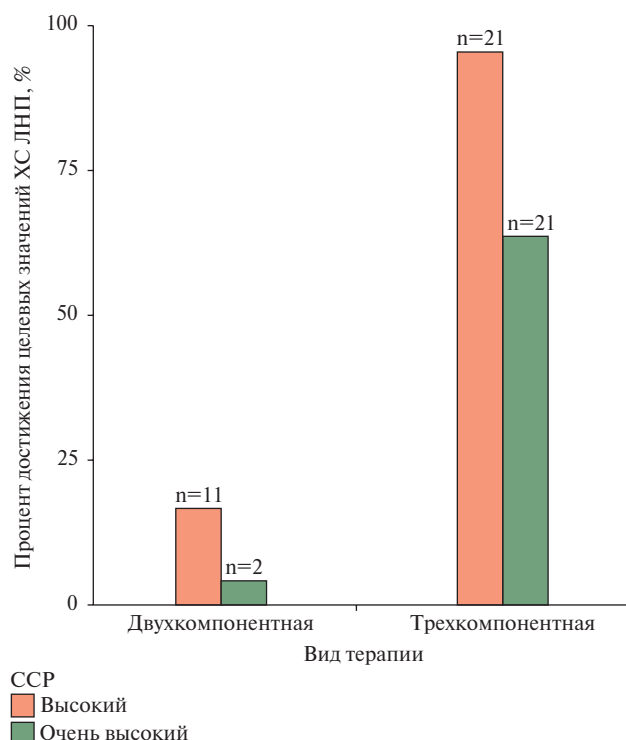


Рис. 1 Процентное достижение целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от группы ССР и объема ГЛТ.

Примечание: ССР — сердечно-сосудистый риск, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен комплексный анализ пациентов с генетически верифицированной СГХС. Наиболее частой причиной развития заболевания в изученной выборке были варианты в гене *LDLR*, что согласуется с данными других литературных источников [3, 15]. Кроме того, подтверждено, что носители причинных вариантов в гене *LDLR* имеют значимо более высокие уровни ХС ЛНП без ГЛТ по сравнению с носителями вариантов в генах *APOB* [16-18]. В то же время, значимых различий в частоте клинических проявлений, таких как ИБС, инфаркт миокарда, липоидные дуги и сухожильные ксантомы, в зависимости от гена, в котором расположен причинный вариант, в представленном исследовании выявить не удалось, что, вероятно, связано с ограниченным размером исследуемой выборки.

СГХС является высокопенетрантным заболеванием [19, 20], однако с увеличением доступности методов секвенирования следующего поколения появляется больше данных о возможной неполной пенетрантности данного заболевания [19, 21]. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой пенетрантности части вариантов, но более точная оценка требует значительного расширения исследуемой выборки и включения в анализ дополнительных факторов, влияющих на фенотип СГХС.

В результате исследования различий в эффективности ГЛТ у пациентов с причинными вариантами в зависимости от гена и типа варианта выявить не удалось. В более ранних исследованиях представлены противоречивые результаты [8, 10-12]. В работе Santos PC, et al. (2014) (n=156) продемонстрировано, что наличие варианта в гене *LDLR* ассоциировано с более высокой вероятностью недостижения порогового значения ХС ЛНП ($p=0,02$) [8]. После лечения доля пациентов, достигших уровня ХС ЛНП $<3,4$ ммоль/л, значимо различалась между группами: "*LDLR-negative*" (22,5%), "*LDLR-defective*" (27,1%) и без причинного варианта (47,4%) ($p=0,02$) [8]. Аналогичные результаты были получены в работе Roy G, et al. (2021) (n=615) [10]. Авторы показали, что у пациентов на терапии статинами уровень ХС ЛНП был выше, а эффект от ГЛТ статинами слабее при носительстве "*LDLR-negative*" по сравнению с "*LDLR-defective*" ($p=0,001$ и $p<0,001$) [10]. В то же время в другом исследовании [11] при сравнении 3-х групп с носительством вариантов "*LDLR-negative*" (n=437), "*LDLR-defective*" (n=387) и "*APOB-defective*" (n=46) пациентов, получавших терапию алирокумабом, такой связи выявлено не было [11].

Согласно данным глобального регистра Европейского общества по изучению атеросклероза (2021) на фоне применения 3-компонентной ГЛТ целевого уровня ХС ЛНП достигли 14,3% пациентов очень высокого ССР [4]. По данным российского Регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-Сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) 1080 пациентов принимали различные объемы ГЛТ [7]. При этом на фоне применения 3-компонентной ГЛТ достигли целевых значений ХС ЛНП 13% наблюдаемых пациентов с СГХС (объединенные данные для пациентов высокого и очень высокого ССР) [7]. В настоящем исследовании целевых значений ХС ЛНП на 3-компонентной ГЛТ достигли 95,6% пациентов с высоким ССР, и 61,1% пациентов с очень высоким ССР. С каждым годом увеличивается доступность ингибиторов PCSK9, в связи чем чаще ис-

пользуются многокомпонентные схемы лечения СГХС и больше пациентов достигают целевого уровня ХС ЛНП [22]. Кроме того, знание пациентов о наличии причинного варианта увеличивает их приверженность к ГЛТ [23, 24].

Пациенты с генетически подтвержденной СГХС, относящиеся к категории очень высокого ССР, не всегда достигают целевых значений ХС ЛНП, несмотря на использование 3-компонентной ГЛТ, включая ингибиторы PCSK9. Это свидетельствует о необходимости применения у таких пациентов дополнительной ГЛТ. С 2025г в России стало возможным применение бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг/сут. Для пациентов с СГХС, имеющих крайне высокий уровень ХС ЛНП, можно рассмотреть применение 4-компонентной ГЛТ (статинов в максимальной дозе/эзетимиб/ингибиторы PCSK9/бемпедоевая кислота) [25]. При потенциальном добавлении бемпедоевой кислоты к ГЛТ в настоящем исследовании вместо 61,1% целевого уровня ХС ЛНП достигли бы 84,8% пациентов очень высокого ССР. Для оставшихся 15,2% пациентов очень высокого ССР потенциально необходимо проведение липидного афереза [5] или дополнительное применение таких лекарственных препаратов как эвинакумаб [26, 27] или ломитапид [28], пока еще не зарегистрированных в России.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что генетические особенности пациента влияют на исходные уровни ХС ЛНП, но не влияют на эффективность ГЛТ. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 36,4% пациентам из группы очень высокого ССР необходимо добавить к т3-компонентной ГЛТ (статинов/эзетимиб/ингибиторы PCSK9) бемпедоевую кислоту или проведение липидного афереза.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы" (рег. № 124013100887-3).

Литература/References

- Ershova AI, Meshkov AN, Rozhkova TA, et al. Carotid and aortic stiffness in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. PLoS One. 2016;11(7):e0158964. doi:10.1371/journal.pone.0158964.
- Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. CMAJ. 2006;174(8):1124-9. doi:10.1503/cmaj.051313.
- 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.
- EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Lancet. 2021;398(10312):1713-25. doi:10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
- 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.

6. Ho VQT, Tran NB, Nguyen N, et al. PCSK9 targeting therapies for familial hypercholesterolaemia: a meta-analysis of efficacy on lipid biomarkers and safety in adults and children across 23 RCTs. *Open Heart*. 2025;12(2):e003490. doi:10.1136/openhrt-2025-003490.
7. Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the renaissance registry. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):35-48. (In Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра ренессанс. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):35-48. doi:10.17116/Cardiobulletin20231803135.
8. Santos PCJL, Morgan AC, Jannes CE, et al. Presence and type of low density lipoprotein receptor (LDLR) mutation influences the lipid profile and response to lipid-lowering therapy in Brazilian patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):206-10. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.028.
9. Chaves FJ, Real JT, García-García AB, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in a South European outbred population: influence of low-density lipoprotein (LDL) receptor gene mutations on treatment response to simvastatin in total, LDL, and high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4926-32. doi:10.1210/jcem.86.10.7899.
10. Roy G, Couture P, Genest J, et al. Influence of the LDL-receptor genotype on statin response in heterozygous familial hypercholesterolemia: Insights from the Canadian FH registry. *Can J Cardiol*. 2022;38(3):311-9. doi:10.1016/j.cjca.2021.10.013.
11. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, et al. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1338-46.e7. doi:10.1016/j.jacl.2017.08.016.
12. Choumerianou DM, Dedoussis GVZ. Familial hypercholesterolemia and response to statin therapy according to LDLR genetic background. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):793-801. doi:10.1515/CCLM.2005.134.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
14. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med*. 2022;24(2):293-306. doi:10.1016/j.gim.2021.09.012.
15. Dzhumaniiazova IK, Meshkov AN, Daniel VV, et al. Prevalence and penetrance of pathogenic and likely pathogenic LDLR and APOB gene variants linked to familial hypercholesterolemia and increased risk of ischemic heart disease. *Front Genet*. 2025;16:1589014. doi:10.3389/fgene.2025.1589014.
16. Meshkov AN, Ershova AI, Shcherbakova NV, et al. Phenotypical features of heterozygous familial hypercholesterolemia in individuals with LDLR or APOB gene mutations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(8):63-5. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Щербак Н.В. и др. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(8):63-5.
17. Di Taranto MD, Giacobbe C, Palma D, et al. Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement. *Clin Genet*. 2021;100(5):529-41. doi:10.1111/cge.14036.
18. Futema M, Ramaswami U, Tichý L, et al. Comparison of the mutation spectrum and association with pre and post treatment lipid measures of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2021;319:108-17. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.008.
19. Dikilitas O, Sherafati A, Saadatagah S, et al. Familial hypercholesterolemia in the electronic medical records and genomics network: Prevalence, penetrance, cardiovascular risk, and outcomes after return of results. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(2):e003816. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003816.
20. Meshkov AN, Zaichenok M, Mikhailina VI, et al. Genetic factors of familial hypercholesterolemia variability. *Medical Genetics*. 2025;24(6):98-100. (In Russ.) Мешков А.Н., Зайченко М., Михайлина В.И. и др. Генетические факторы вариабельности семейной гиперхолестеринемии. *Медицинская генетика*. 2025;24(6):98-100. doi:10.25557/2073-7998.2025.06.98-100.
21. Goodrich JK, Singer-Berk M, Son R, et al. Determinants of penetrance and variable expressivity in monogenic metabolic conditions across 77,184 exomes. *Nat Commun*. 2021;12(1):3505. doi:10.1038/s41467-021-23556-4.
22. Blokhina AV, Ershova AI, Limonova AS, et al. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):808-15. (In Russ.) Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С. и др. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(6):808-15. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-01.
23. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Phenotypic vs. genetic cascade screening for familial hypercholesterolemia: A case report. *Front Cardiovasc Med*. 2022;25:9:982607. doi:10.3389/fcvm.2022.982607.
24. Tada H, Kawashiri M-A, Nohara A, et al. Genetic counseling and genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Genes (Basel)*. 2024;15(3):297. doi:10.3390/genes15030297.
25. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2025;409:120479. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479.
26. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Longer-term efficacy and safety of evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2023;8(11):1070-6. doi:10.1001/jamacardio.2023.2921.
27. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2307-19. doi:10.1056/NEJMoa2031049.
28. Rader DJ, Kastelein JJP, Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014;129(9):1022-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292.