

Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии

П.П. Малышев, Т.А. Рожкова, Е.Ю. Соловьёва, А.Н. Мешков, В.В. Кухарчук

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Coronary heart disease development in heterozygotic form of familial hypercholesterolemia

P.P. Malyshev, T.A. Rozhkova, E.Yu. Solovyeva, A.N. Meshkov, V.V. Kukharchuk

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить частоту распространения ишемической болезни сердца (ИБС) и связанных с ней факторов риска (ФР), а также их взаимосвязь у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

Материал и методы. В исследование были включены 200 больных в возрасте ≥ 24 лет с клиническим диагнозом гетерозиготной СГХС. Оценивали сердечно-сосудистый статус, характер и частоту ФР у пациентов с наличием или отсутствием ИБС; использовали различные клинико-лабораторные методы. Для изучения связи ФР с развитием ИБС проведен многофакторный анализ.

Результаты. Частота ИБС среди пациентов с нелеченной СГХС составила 61,5%. Ее распространенность увеличивалась с возрастом и была существенно выше у мужчин. Больные ИБС характеризовались более неблагоприятным профилем ФР. Инфаркт миокарда перенес 31% пациентов, среди них преобладали мужчины – 18,1% vs 48,8% ($p=0,00001$). Согласно коронароангиографии число сосудистых поражений в расчете на пациента между лицами разного пола не отличалось, однако у мужчин был выше процент окклюзий. При многофакторном анализе артериальная гипертония (АГ) была одним из наиболее значимых ФР ИБС у пациентов с СГХС. Повышенное артериальное давление в сочетании с СС-генотипом МТГФР в 6,3 раза увеличивало риск ИБС, а комбинация QQ-генотипа VII фактора свертывания с СС-генотипом GrIIIa в отсутствии АГ ассоциировалась почти с 8-кратным снижением риска ИБС. Анализ в семьях с СГХС показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, особенно среди мужчин.

Заключение. ИБС является характерной особенностью нелеченной СГХС и значительно раньше развивается у мужчин. Важными предикторами ИБС у пациентов с СГХС служат не только классические ФР, но и их комбинации с генетическими вариациями белков, не связанных с липидным обменом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, семейная гиперхолестеринемия, факторы риска.

Aim. To assess coronary heart disease (CHD) and its risk factors (RF) prevalence, as well as their interaction in patients with heterozygotic form of familial hypercholesterolemia (FHCH).

Material and methods. The analysis included 200 patients aged 24 years and above, with clinical diagnosis of FHCH. Cardiovascular status, RF type and prevalence were studied in patients with and without CHD. Multivariate analysis was performed to determine the link between RF and CHD development.

Results. CHD prevalence in non-treated FHCH was as high as 61,5%. CHD rates increased with age, and were greater in males. CHD patients were older and had more adverse RF profile. Myocardial infarction was registered in 31% of the patients: for males - 18,1%, for females - 48,8% ($p=0,00001$). According to coronaroangiography data, coronary lesion number was similar in both genders, but in males occlusion severity was greater. In arterial hypertension (AH) multivariate analysis, CHD was the most important RF in FHCH patients. High blood pressure, combined with MTHFR CC genotype, increased CHD risk by 6,3 times, and AH-free combination of VII coagulation factor QQ genotype with GpIIIa CC genotype increased CHD risk by 8 times. Without treatment, male and female survival was substantially low in families with FHCH, especially for males.

Conclusion. CHD is a typical feature of non-treated FHCH, developing earlier in males. In FHCH patients, CHD predictors include not only traditional RF, but also their combinations with genetic protein variations, not related to lipid metabolism.

Key words: Coronary heart disease, familial hypercholesterolemia, risk factors.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 414-63-48

e-mail: ppmal@rambler.ru

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является довольно распространенным наследственным нарушением метаболизма липопротеинов в общей популяции; в гетерозиготной форме это заболевание встречается с частотой 1/500 [1]. Несмотря на идентификацию нескольких генов, вызывающих одинаковый клинико-биохимический фенотип СГХС, основной причиной заболевания считают мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП-Р) [2,3]. В настоящее время идентифицировано огромное количество мутаций этого гена в качестве причины СГХС, в т.ч. ~ 50 в российской популяции [4,5].

Проведенные ранее за рубежом исследования показали, что СГХС характеризуется высокой частотой возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), что во многих семьях приводит к уменьшению продолжительности жизни. Считается, что ежегодно в мире погибает ~ 200 тыс. больных с СГХС вследствие потенциально предотвратимых сердечных приступов [6]. Вместе с тем, при СГХС отмечается значительная вариабельность в сроках появления и тяжести атеросклеротического поражения, даже у пациентов с идентичным генетическим дефектом [7,8], что указывает на участие дополнительных факторов наследственного и приобретенного характера, способных влиять на течение основного заболевания и сердечно-сосудистый риск.

В отечественной литературе имеются единичные публикации об особенностях развития и течения ИБС при СГХС у небольшого числа пациентов.

Цель данной работы состояла в количественном и качественном анализе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у большой группы пациентов с СГХС, наблюдающихся в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.

Материал и методы

Пациенты. В анализ включены пациенты с гетерозиготной СГХС, большая часть (68%) которых была госпитализирована в клинику в период 1970–2005 гг. В ряде случаев проведен ретроспективный анализ клинических (архивных) данных пациентов. Клинический диагноз гетерозиготной формы СГХС основывался на MED-PED-критериях. MED-PED-критерии — это клинические диагностические критерии СГХС, полученные в исследованиях американских ученых. При разработке этих критериев в качестве золотого стандарта использовали позитив-

ный анализ обнаружения мутации. MED-PED-критерии диагноза заболевания часто применяются в клинической практике и в научных исследованиях пациентов с СГХС [9]. На основании этих критериев СГХС была диагностирована у 247 пациентов из 174 семей. У 106 семей (61%) методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции была исключена мутация R3500Q гена аполипопротеина (апо) В-100 как причина фенотипически похожего заболевания — наследственного дефекта апо В.

Методы исследований: Клинические. Анализ нелипидных факторов риска (ФР) включал: величину артериального давления (АД), наличие/отсутствие артериальной гипертензии (АГ), курение, нарушения углеводного обмена, уровень глюкозы (натощак) венозной крови, индекс массы тела (ИМТ). При оценке АД учитывали наименьшее из 3 измерений; АГ регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 или диастолическом (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., или независимо от уровня АД, если больной получал регулярную медикаментозную антигипертензивную терапию. Уровень глюкозы натощак 6,1–6,9 ммоль/л рассматривали как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), а значения ≥ 7 ммоль/л — как сахарный диабет (СД) [10]. Статус курильщика оценивали на момент обследования в клинике. Ксантомами сухожилий считали увеличение ширины и неровность контуров сухожилий, что определяли визуально и пальпаторно. Осмотр и ощупывание ахилловых сухожилий производили в положении пациента стоя.

Диагноз ИБС устанавливали, когда: отмечалась типичная ангинозная боль, а электрокардиографическая (ЭКГ)-проба с физической нагрузкой (ФН) не проводилась; отмечались стенокардия и положительный ЭКГ-тест с ФН, когда он выполнялся; пациент перенес документированный инфаркт миокарда (ИМ) (см. ниже); при проведении коронароангиографии (КАГ) выявляли гемодинамически значимое поражение коронарного русла (см. ниже); проводили эндоваскулярные коронарные вмешательства или операцию коронарного шунтирования. Диагноз перенесенного ИМ устанавливали при наличии на ЭКГ патологического зубца Q или документированного повышения кардиоспецифических ферментов.

Анализ липидов сыворотки. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) определяли стандартными ферментативными методами. Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Friedwald W. 1972.

Инструментальные. Велоэргометрию (ВЭМ) и тредмил-тест выполняли по стандартным протоколам. За 2 дня, если это было возможно, отменяли антиангинальные препараты (β -адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция) кроме нитроглицерина сублингвально. Пробу прекращали либо из-за достижения субмаксимальной (75% от возрастной максимальной) частоты сердечных сокращений (ЧСС), либо вследствие появления клинических или ЭКГ-критериев прекращения пробы. Пробу считали положительной при развитии приступа стенокардии и/или появлении ишемических изменений сегмента ST (косонисходящей или горизонтальной депрессии ≥ 1 мм от изоэлектрической линии).

КАГ. Ангиографические исследования назначали в период госпитализации больных. Селективную КАГ выполняли трансфеморальным доступом по методике Judkins MP [11]. Степень поражения сосудистого русла определяли визуально. Гемодинамически значимым счи-

тали поражение коронарной артерии (КА) при сужении > 70% диаметра сосуда, а ствола левой КА (ЛКА) > 50%.

Статистические. Обработка была выполнена с помощью статистических программ SPSS, 9.0. Для сравнения при нормальном распределении переменных применяли параметрический метод (непарный t-тест), при отклонении от нормального — непарметрический (тест Манна-Уитни); величины выражали как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Частоты сравнивали с помощью χ^2 -теста. Кривые Каплана-Мейера сравнивали логранговым тестом. Многофакторный анализ для оценки влияния сочетаний факторов наследственного и приобретенного происхождения на развитие ИБС у пациентов с СГХС проводили по следующей схеме. Предварительный поиск осуществляли с помощью метода МСМС (Markov chain Monte Carlo), позволяющего выявить локальные максимум-разницы во всем поле анализируемых параметров [12]. По результатам поиска составляли таблицы сопряженности и затем данные анализировали с использованием точного 2-стороннего критерия Фишера. Значения $p < 0,05$ рассматривались как значимые.

Результаты

На основании использованных в этой работе критериев сначала был выделен случай наиболее ранней ИБС; при последующем анализе пациентов моложе этого возраста, т.е. 24 лет, не учитывали. В этой группе ($n=200$) ИБС была диагностирована у 123 больных (61,5%). Частота ИБС в разных возрастных группах показана на рисунке 1; ее распространенность < 60 лет была заметно выше среди мужчин и в обеих группах увеличивалась с возрастом. На момент обследования пациенты с ИБС характеризовались более неблагоприятным профилем ФР, чем без нее (таблица 1). Больные ИБС были старше, у них была

значительно выше частота сухожильных ксантом, а также более высокая тенденция уровня ОХС. Распространенность классических ФР в группе ИБС+, исключая АГ, была также существенно выше (таблица 1).

Во всей группе пациентов с СГХС частота ИБС у мужчин была несколько выше, чем у женщин — 69% vs 56% ($p=0,077$). Сравнительный анализ больных в зависимости от пола представлен в таблице 2. Исключая курение, у женщин отмечалось больше ФР, чем у мужчин.

ИМ был диагностирован у 31% пациентов с гетерозиготной СГХС, с преобладанием мужчин (рисунок 2). Контрольную группу составили пациенты клиники, не страдающие СГХС и также перенесшие в разное время документированный ИМ. В случае если пациент перенес повторный ИМ, учитывали данные, относящиеся только к первому ИМ.

По сравнению с контрольной группой, при СГХС ИМ развивался значительно раньше, в среднем с разницей в 13,3 года (рисунок 3). При СГХС ИМ впервые наблюдался в 3 декаде жизни, у пациентов контрольной группы — в 4-ой. Подавляющее большинство мужчин (94,1%) и примерно половина женщин (53,8%) перенесли документированный ИМ до 50-летнего возраста. Развитие ИМ у гетерозигот-мужчин опережало аналогичный показатель у женщин в среднем на 11,5 лет (рисунок 3). Анализ кривых дожития среди пациентов с СГХС показал достоверное отличие вероятности ИМ в зависимости от пола (рисунок 4).

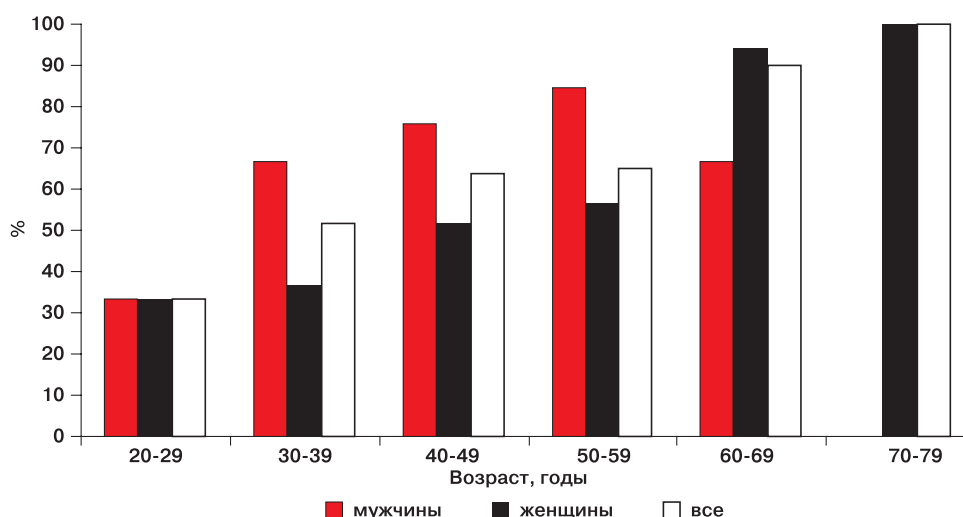


Рис. 1 Распространенность ИБС у нелеченных пациентов с гетерозиготной СГХС в разных возрастных группах.

Таблица 1

Клинико-биохимические особенности пациентов с гетерозиготной СГХС при наличии (+) или отсутствии (-) ИБС

Показатели	ИБС+(n=123)	ИБС-(n=77)	p
Клинические			
возраст, годы	47,5±11,4	41,1±9,7	0,0001
пол (муж/жен)	58/65	26/51	нд
ИМТ, кг/м ²	26,4±3,7	25,5±3,9	нд
САД, мм рт. ст.	133,3±22,2	122,7±21,8	0,001
ДАД, мм рт. ст.	79,9±10,1	77,7±12,6	нд
ксантомы сухожилий, %	90,5	72,5	0,0018
АГ, %	30,1	56,3	0,0006
курение, %	40,3	48,4	нд
СД или НТГ, %	4	9,1	нд
Липидные			
ОХС	11,4±2,6	10,5±2,0	0,059
ТГ	1,74±0,7	1,74±0,9	нд
ХС ЛНП	9,46±2,6	8,46±2,0	0,029
ХС ЛВП	1,03±0,3	1,23±0,35	0,001
ОХС/ХС ЛВП	12,3±5,7	9,4±3,7	0,0007
ТГ ≥1,7 ммоль/л, %	43,6	44	нд

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; нд— недостаточно.

Таблица 2

Профиль ФР у пациентов с СГХС, страдающих ИБС, в зависимости от пола

Показатели	Мужчины (n=58)	Женщины (n=65)	p
Клинические			
возраст, годы	43,1±9,1	51,5±11,9	0,0012
ИМТ, кг/м ²	25,9±2,6	26,9±4,3	нд
САД, мм рт. ст.	127,5±17,9	137,9±24,2	0,019
ДАД, мм рт. ст.	79,5±11,1	80,2±9,3	нд
ксантомы сухожилий, %	87	93,5	нд
АГ, %	45,4	65,6	0,041
курение, %	70,7	28,1	0,00001
СД или НТГ, %	5,3	12,5	нд
Липидные			
ОХС	10,5±2,5	12,1±2,4	0,0001
ТГ	1,67±0,6	1,79±0,8	нд
ХС ЛНП	8,6±2,5	10,1±2,5	0,0029
ХС ЛВП	1,0±0,3	1,06±0,35	нд
ОХС/ХС ЛВП	11,35±4,6	13,1±6,35	нд
ТГ ≥1,7 ммоль/л, %	40	46,7	нд

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; нд— недостаточно.

Ангиографические особенности. КАГ была проведена у 60 пациентов (28 мужчин и 32 женщин) с СГХС. Данные этого метода исследования представлены в таблице 3. Тяжесть сосудистых поражений, измеренная количеством сосудов со стенозами ≥50%, ≥75% и числом окклюзий в сочетании со стенозами ≥50% в расчете на одного больного,

существенно не отличалась между пациентами разного пола, исключая окклюзии, которые вдвое чаще наблюдались у мужчин. Как среди лиц мужского, так и женского пола атеросклеротические поражения наиболее часто локализовались в передней нисходящей КА, а окклюзии — в правой КА. Интересной находкой у женщин оказалась высокая частота

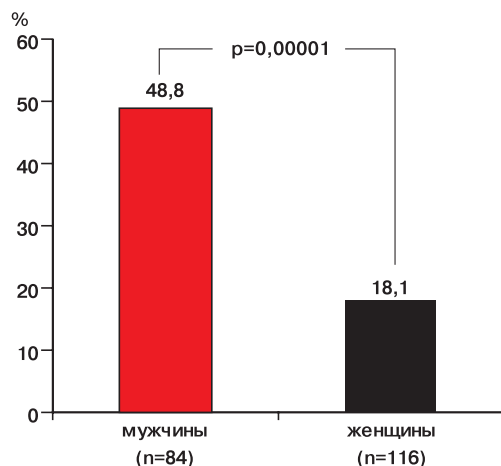


Рис. 2 Частота всех случаев ИМ у гетерозигот разного пола.

вовлечения в патологический процесс ствола ЛКА, в т.ч. с высокой степенью стенозирования.

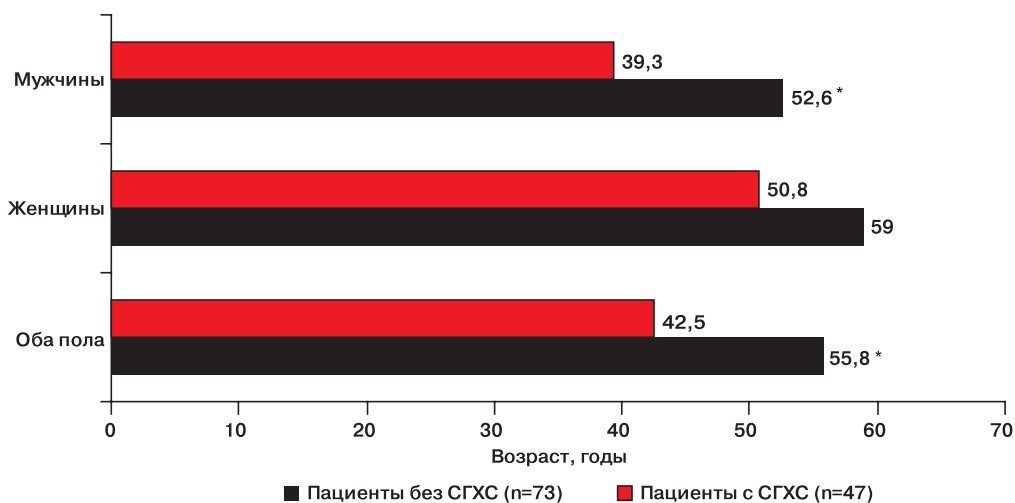
Многофакторный анализ. При проведении этого анализа для выявления связи с развитием ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС учитывали следующие переменные: пол, возраст; клинические проявления ГХС (ксантомы, ксантелазмы, дуга роговицы); уровни липидов сыворотки; классические ФР (курение, АГ, СД), содержание мочевой кислоты, количество клеток в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), содержание фибриногена; генотипы метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), гликопротеина (Gr) IIIa и фактора VII свертывания крови. Результаты представлены в таблице 4.

Смертность у больных гетерозиготной формой СГХС. В семьях, в которых идентифицирован хотя бы один больной СГХС, риск этого заболевания у близких родственников составляет 50%, а болезнь часто так и остается нераспознанной. Следовательно, в таких родословных можно ожидать большую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ, проведенный в данной работе, показал, что при естественном течении заболевания выживаемость в таких семьях значительно снижена и существенно хуже среди мужчин, чем среди женщин (медиана: 53 [95% интервал доверия – ИД: 49,2-56,8] и 62 [95% ИД: 59,2-64,8] года) (рисунок 5).

Обсуждение

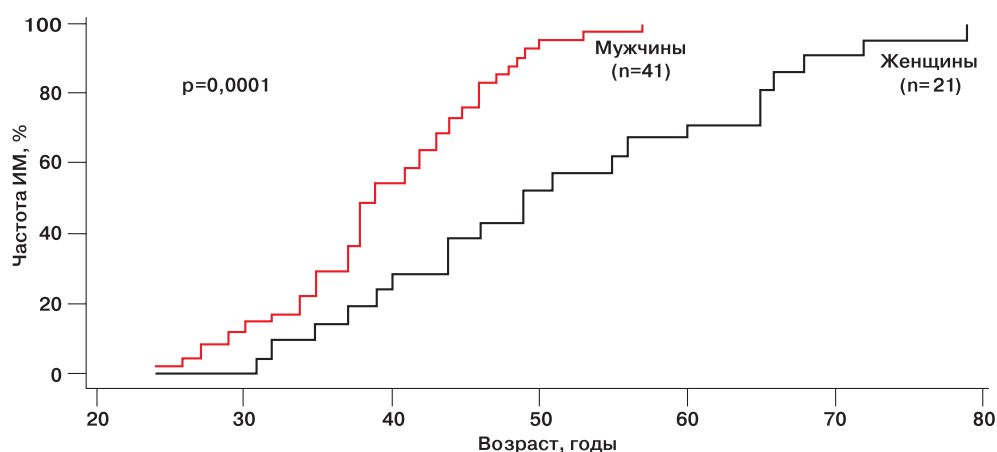
Пациенты с СГХС относятся к особой, уникальной популяции высокого риска преждевременного развития атеросклероза [13]. Это стало известно из ранних работ, в которых был исследован риск ИБС, ассоциирующийся с СГХС, до того, как появились статины. Согласно этим данным, у ~50% мужчин в возрасте 50 лет уже отмечались какие-либо сердечно-сосудистые осложнения, у женщин такие показатели наблюдались на 10 лет позже [14].

В настоящей работе ИБС была диагностирована у 61,5% пациентов в возрасте ≥ 24 лет. Учитывая, что подавляющее большинство больных до обращения в клинику никогда не получало гиполипидемической терапии, эта оценка в значительной степени отражает естественное течение заболевания. Сравнение



Примечание: * $p=0,000001$ vs больных СГХС.

Рис. 3 Средний возраст при развитии первого ИМ у пациентов с СГХС и лиц контрольной группы



Примечание: медианы: 39 [95% ИД: 36,2-41,8] и 49 [95% ИД: 41,5-56,5] лет, соответственно.

Рис. 4 Кривые дожития, отражающие частоту ИМ у больных СГХС мужского и женского пола.

больных ИБС с лицами без ИБС в целом показало значительно более высокую концентрацию клинических и биохимических ФР в этой группе. Существенно также и то, что больные ИБС были в среднем на 6,5 лет старше, а, значит, отличались большей продолжительностью воздействия ГХС.

У мужчин с СГХС отмечалась более высокая тенденция частоты ИБС, чем у женщин — 69% vs 56% соответственно (p=0,077). При сравнительном анализе разнополых пациентов, страдающих ИБС, оказалось, что мужчины были в среднем на 9 лет моложе, хотя более неблагоприятный профиль ФР имели женщины. Эти

Таблица 3

Сравнение тяжести атеросклеротических поражений по данным КАГ у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от пола

ИБС	Мужчины (n=28)	Женщины (n=32)	p
Возраст, годы	39,5±8,0	46,1±11,2	0,012
Тяжесть сосудистых поражений			
Число КА со стенозами ≥ 50%	1,6±0,9	1,8±1,1	нд
Число КА со стенозами ≥ 75%	1,1±1	1±0,95	нд
Число окклюзий	1 ± 1	0,5±0,9	0,046
Число окклюзий + стенозов ≥ 50%	2,6 ± 0,9	2,3±1,2	нд

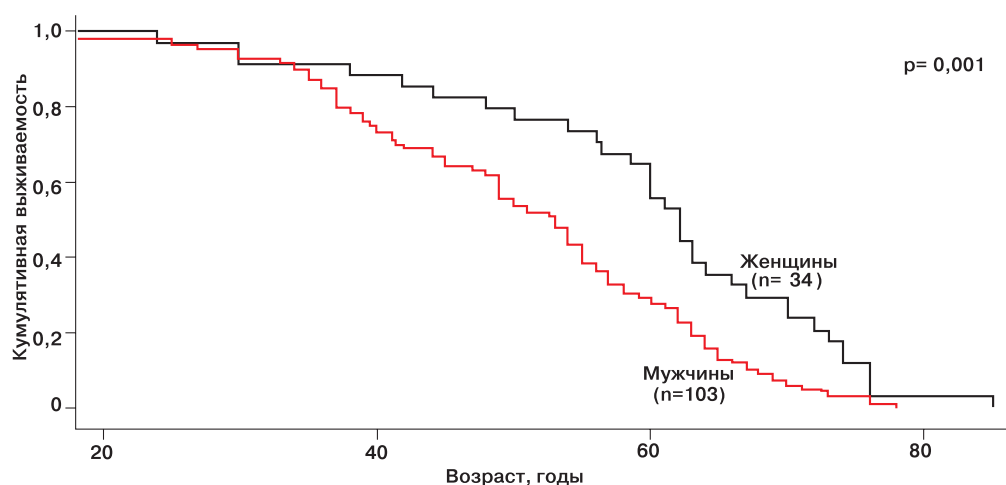
Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; нд — недостоверно.

Таблица 4

Ассоциация между развитием ИБС и некоторыми ФР у пациентов с гетерозиготной СГХС по данным многофакторного анализа

Фактор(ы)	p	ОШ	95% ИД
Больные ИБС- (n=80)			
Отсутствие АГ + QQ-генотип фактора VII + CC-генотип GrIIIa	0,0002	7,8	2,51-24,3
Отсутствие АГ	0,0008	4,16	1,8-9,57
Отсутствие АГ + CC-генотип GrIIIa	0,0016	4,15	1,73-9,93
Отсутствие ксантелазм + отсутствие АГ + CC-генотип МТГФР	0,0022	4	1,68-9,53
Отсутствие ксантелазм + отсутствие АГ + QQ-генотип фактора VII	0,0031	4	1,64-9,76
Больные ИБС+ (n=123)			
АГ + CC-генотип МТГФР	<0,0001	6,29	2,56-15,47
Ксантомы сухожилий + АГ + QQ-генотип фактора VII	0,0008	4,5	1,84-11,3
АГ	0,0008	4,16	1,8-9,57

Примечание: ОШ — отношение шансов



Примечание: Данные, полученные с помощью метода Каплана-Мейера, показывают меньшую выживаемость лиц мужского пола при естественном течении заболевания медианы: 53 [95% ИД: 49,2-56,8] и 62 [95% ИД: 59,2-64,8] лет, соответственно.

Рис. 5 Выживаемость в семьях больных СГХС

данные свидетельствуют о том, что при СГХС, и в общей популяции, мужчины больше подвержены развитию коронарного атеросклероза, чем женщины. Возрастная разница при развитии ИБС у пациентов разного пола составила в среднем 8 лет: 37,9 года у мужчин и 46,1 у женщин ($p < 0,0001$), что в целом близко к показателям, полученным в исследованиях других популяций гетерозигот. Полученные результаты почти совпадают с данными исследования среди пациентов с делецией > 10 -kb гена ЛНП-Р, где средний возраст при развитии ИБС у мужчин составлял 38,8, а у женщин 45,6 лет [15]. Совокупные данные многих работ показывают, что без лечения средний возраст при развитии ИБС у мужчин с гетерозиготной СГХС ~ 40 лет, у женщин — на 10-15 лет больше [13]. Очевидно, что некоторые различия по частоте ИБС при СГХС в разных исследованиях объясняются как отличием популяций и распространенностью ФР риска внутри той или иной популяции, так и методом отбора пациентов для исследования и использованных критериев диагноза ИБС.

Почти треть пациентов в этом исследовании перенесли ИМ, со значительным преобладанием частоты этого осложнения у мужчин — 48,8% vs 18,1% соответственно ($p = 0,00001$). У лиц контрольной группы, составленной из пациентов этой же клиники, также отмечалась ранняя ИБС — средний возраст при развитии ИМ — 52,6 года у мужчин и 59 лет у женщин,

однако даже по сравнению с ними ИМ при СГХС развивался намного раньше, в среднем на 13,3 года ($p = 0,000001$). Как среди мужчин, так и женщин наблюдалась более высокая частота развития ИМ до 50 лет — 94,1% и 53,8% соответственно, чем сообщено в ряде зарубежных исследований — 5% в возрасте < 30 лет, 50% в возрасте 50 лет и 85% в возрасте 60 лет у пациентов мужского пола; показатели у пациентов — 1%, 15% и 50% соответственно [16]. Такие отличия, возможно, связаны со смещенностью выборки больных СГХС в настоящем исследовании, поскольку работа проводилась в специализированном кардиологическом учреждении, куда пациенты попадают обычно уже после появления каких-либо сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, не исключено, что эта группа пробандов могла быть более репрезентативна в отношении более тяжелых случаев СГХС в популяции, и, соответственно, с более высоким риском ИБС.

При обследовании большой группы гетерозигот с СГХС было показано, что гемодинамически значимые атеросклеротические поражения КА могут быть выявлены уже в возрасте 17 и 25 лет у мужчин и женщин, соответственно, а пороговый для обнаружения видимых ангиографических изменений возраст близок к 20 и 30 годам жизни, соответственно [17]. В исследовании средний возраст мужчин и женщин с СГХС к моменту проведения КАГ составил 39,5 и 46 лет соответственно. При этом число

сосудистых поражений в расчете на пациента, которые включали стенозы $\geq 50\%$ диаметра сосуда и окклюзии, т.е. гемодинамически значимые поражения, равнялось $\sim 2,5$. Таким образом, те, у кого были обнаружены изменения, представляли собой тяжелых «коронарных» пациентов во многих случаях с показаниями для реваскуляризации миокарда. Совокупная тяжесть поражений коронарного русла у пациентов разного пола была схожей, однако имелись 2 существенных отличия. Во-первых, у мужчин процент окклюзий оказался достоверно выше, что согласуется с более высокой частотой перенесенного ИМ; во-вторых, у лиц женского пола отмечалась высокая частота вовлечения ствола ЛКА, что оказалось довольно неожиданным. Следует также отметить, что у 3 пациенток в возрасте 28–61 года ангиографические изменения отсутствовали.

Хотя ИБС у больных СГХС возникает рано и обычно характеризуется тяжелым течением с ранним развитием осложнений, в ряде работ была показана большая вариабельность клинической экспрессии ИБС при СГХС, что может быть связано с влиянием ряда факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза, включая генетические, такие как тип мутации ЛНП-Р и наличие полиморфизмов других генов. Ранее было показано, что полиморфизмы генов GrIIIa и фактора VII модулируют на риск развития ИБС у больных СГХС [18]. В настоящей работе многофакторный анализ, включавший антропометрические, биохимические и генетические параметры, продемонстрировал, что у пациентов с гетерозиготной СГХС одним из наиболее значимых ФР ИБС является АГ. Ее наличие ассоциировалось с более, чем 4-кратным увеличением риска. Следует отметить, что во всей группе пациентов с СГХС распространенность АГ (32,6% у лиц мужского и 45,5% женского пола) соответствовала опубликованным данным об ее частоте внутри популяции — 36,9% и 42% соответственно [19], что свидетельствует об отсутствии причинно-следственной связи между СГХС и АГ.

При многофакторном анализе сочетание АГ с СС-генотипом МТГФР повышало вероятность возникновения ИБС у больных с гетерозиготной СГХС более чем в 6 раз. При отсутствии АГ комбинация генотипа QQ VII фактора свертывания и СС-генотипа Gr IIIa почти в 8 раз снижала риск ИБС. Таким образом, ге-

нетические полиморфизмы, особенно в сочетании с приобретенными факторами, играют важную модулирующую роль в развитии ИБС при СГХС.

ИБС является основной причиной смерти больных СГХС. В 1991г появилось сообщение о риске фатальных коронарных событий у лиц СГХС в Великобритании [7]. Стандартизованный показатель смертности мужчин и женщин в возрастной группе 20–74 лет был повышен в 4 раза, хотя у тех, кто дожил до 60 лет, риск не был существенно повышен. Анализ выживаемости в семьях с СГХС, проведенный в этой работе, также показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, особенно среди мужчин (медиана: 53 [95% ИД: 49,2–56,8] и 62 [95% ИД: 59,2–64,8] года). Чтобы уменьшить сердечно-сосудистый риск и последствия заболевания для здоровья, текущие методические рекомендации призывают начинать медикаментозную терапию у всех гетерозигот мужского пола в возрасте 18 лет, а женского — в возрасте 30 лет [6].

Заключение

Частота ИБС среди пациентов с нелеченной гетерозиготной СГХС в возрасте ≥ 24 лет составила 61,5%. Ее распространенность увеличивалась с возрастом и была существенно выше среди мужчин. Средний возраст при развитии ИБС составил 37,9 года у мужчин и 46,1 года у женщин, что близко к показателям, полученным в исследованиях других популяций гетерозигот. Больные ИБС были старше и характеризовались более неблагоприятным профилем ФР. ИМ перенесли 31% пациентов, с преобладанием случаев заболевания у мужчин — 18,1 vs 48,8%. По сравнению с контрольной группой, при СГХС ИМ развивался в среднем на 13,3 года раньше. Развитие ИМ у гетерозигот-мужчин опережало аналогичный показатель у женщин в среднем на 11,5 лет. По данным КАГ число сосудистых поражений в расчете на пациента между лицами разного пола не отличалось, однако у мужчин выше был процент окклюзий, а у пациенток — более высокая частота вовлечения ствола ЛКА. При многофакторном анализе АГ была одним из наиболее значимых ФР ИБС у пациентов с СГХС. Повышенное АД в сочетании с СС-генотипом МТГФР в 6,3 раза увеличивало риск ИБС, а комбинация QQ-генотипа VII фактора свертыв-

вания с СС-генотипом GrIIIa в отсутствии АГ ассоциировалась почти с 8-кратным снижением риска ИБС. Анализ выживаемости в семьях

с СГХС показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, но особенно среди мужчин.

Работа поддержана грантом РФФИ 05-04-49762-а.

Литература

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease. Vol. 120. New York: McGraw-Hill 2001; 2863-913.
2. Goldstein JL, Brown MS. The cholesterol quartet. Science 2001; 292: 1310-2.
3. RaderDJ, CohenJ, HobbsHH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003; 111: 1795-803.
4. Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Крапивнер С.Р. и др. Мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии. Кардиология 2004; 44(9): 58-61.
5. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. BMC Med Genet 2005; 6: 6.
6. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.
7. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303: 893-6.
8. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Lombardi PM, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial Hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2000; 149: 421-5.
9. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol 1993; 72: 171-6.
10. The Expert Committee. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 1): S5-19.
11. Judkins MP. Selective coronary arteriography: I. A percutaneous transfemoral technique. Radiology 1967; 89: 815-24.
12. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. Genetics 2005; 171: 2113-21.
13. Ose L. Familial hypercholesterolemia from children to adults. Cardiovasc Drugs Ther 2002; 16: 289-93.
14. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2003; 168: 1-14.
15. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, et al. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. Circulation 1995; 92: 290-5.
16. Press Release WHO/62, 4 September 1998.
17. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R, the Hokuriku FH-CHD Study Group. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Circulation 1989; 79: 225-32.
18. Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Никитина Л.А. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кардиология 2005; 7: 10-4.
19. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии. В: Руководство по артериальной гипертонии /Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Москва «Медиа Медика» 2005; 784 с.

Поступила 14/04-2006