

# ЛИПОПРОТЕИН (А) КАК МАРКЕР НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.А. Рогожина<sup>1, 2</sup>, О.Н. Иванова<sup>3</sup>, Л.О. Минушкина<sup>2</sup>, В.А. Бражник<sup>1, 2</sup>, Е.А. Зубова<sup>1, 2</sup>, Л.А. Иванова<sup>4</sup>, Д.А. Затейщиков<sup>1, 2, 5</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 51, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Повышенный уровень липопротеина (а) — Лп(а) — увеличивает риск манифестации ишемической болезни сердца при наличии клинического фенотипа семейной гиперхолестеринемии и генетического дефекта «классических» генов данного заболевания. **Цель исследования** — оценить ассоциацию наследственных нарушений липидного обмена с повышенным уровнем Лп(а) у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца без фенотипа семейной гиперхолестеринемии. **Методы.** В исследование включён 81 больной с дебютом ишемической болезни сердца в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин. Количественное определение Лп(а) в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом. Молекулярно-генетическое тестирование проводилось методом массового параллельного секвенирования с использованием следующей панели генов: ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, CETP, CH25H, CIDEA, CREB3L3, GPD1, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLTP, PPP1R17, SAR1B, SCARB1, STAP1. **Результаты.** Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл и более высокую вероятность наличия отягощённого семейного анамнеза имели 24 (29,6%) пациента (70,8 против 42,1%,  $p=0,05$ ). Ни один пациент с достоверным фенотипом семейной гиперхолестеринемии не был носителем патогенных вариантов, указывающих на наличие наследственных нарушений липидного обмена. У 4 больных с ЛП(а)  $\geq 30$  мг/дл без фенотипа семейной гиперхолестеринемии выявлено носительство патогенных вариантов в генах системы липидного обмена (LDLR p.Glu763Asp, ABCA1 p.Arg1128His, APOA5 p.His321Le), а также не зарегистрированного ранее в базах данных варианта в гене LIPE NM\_005357.4:c.2312T>C. **Заключение.** Лп(а) может быть маркером, позволяющим выделить группы пациентов с высокой вероятностью патогенных вариантов в генах системы липидного обмена среди больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца, но без клинических признаков семейной гиперхолестеринемии.

**Ключевые слова:** липопротеин (а); ранняя ишемическая болезнь сердца; генетическое обследование; нарушение липидного обмена; массовое параллельное секвенирование.

**Для цитирования:** Рогожина А.А., Иванова О.Н., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Зубова Е.А., Иванова Л.А., Затейщиков Д.А. Липопротеин (а) как маркер наследственных нарушений системы липидного обмена у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. Клиническая практика. 2023;14(2):36–43. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract133628>

Поступила 23.01.2023

Принята 28.04.2023

Опубликована 30.06.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Атеросклероз — сложное многофакторное и гетерогенное заболевание. Одной из ключевых причин ускоренного развития заболевания могут

быть наследственные нарушения липидного обмена. Преждевременная манифестация ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин до 55 лет и у женщин до 60 лет, в соответствии со шкалой сети

## LIPOPROTEIN (A) AS A MARKER OF HEREDITARY LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH EARLY MANIFESTATION OF CORONARY ARTERY DISEASE

A.A. Rogozhina<sup>1, 2</sup>, O.N. Ivanova<sup>3</sup>, L.O. Minushkina<sup>2</sup>, V.A. Brazhnik<sup>1, 2</sup>, E.A. Zubova<sup>1, 2</sup>, L.A. Ivanova<sup>4</sup>, D.A. Zateyshchikov<sup>1, 2, 5</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

**Background:** The clinical phenotype of familial hypercholesterolemia (FH) combined with the “classical” genetic defects of this disease increase the risk of coronary artery disease (CAD) in the case of a high level of lipoprotein (a) (Lp(a)). **Aim:** To assess the association of hereditary disorders of lipid metabolism with a high level of Lp(a) in the case of an early manifestation of CAD in the absence of the FH phenotype.

**Methods:** We studied 81 patients with premature CAD (at the age up to 55 years in men and up to 60 years in women). Lp(a) was measured in the blood serum by the immunoturbidimetric method. We performed the molecular genetic testing, using massively parallel sequencing, which included the following panel of genes: ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, CETP, CH25H, CIDEA, CREB3L3, GPD1, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLTP, PPP1R17, SAR1B, SCARB1, STAP1. **Results:** 24 (29.6%) patients had Lp(a)  $\geq 30$  mg/dl and were more likely to have a family history of CAD (70.8% vs 42.1%,  $p=0.05$ ). In patients with a confirmed FH phenotype, there were no pathogenic variants associated with hereditary disorders of lipid metabolism. 4 patients with Lp(a)  $\geq 30$  mg/dl without a confirmed FH phenotype appeared to be carriers of pathogenic variants in the genes of lipid metabolism (LDLR p.Glu763Asp, ABCA1 p.Arg1128His, APOA5 p.His321Le), as well as of a not previously registered variant in the LIPE gene NM\_005357.4:c. 2312T>C. **Conclusions:** Lp(a) can be an appropriate marker for revealing pathogenic variants in the genes of the lipid metabolism system in patients without the clinical FH phenotype with an early CAD manifestation.

**Keywords:** lipoprotein(a); coronary heart disease; genetic testing; lipid metabolism disorders; massively parallel sequencing.

**For citation:** Rogozhina AA, Ivanova ON, Minushkina LO, Brazhnik VA, Zubova EA, Ivanova LA, Zateyshchikov DA. Lipoprotein (a) as a Marker of Hereditary Lipid Metabolism Disorders in Patients with Early Manifestation of Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):36–43. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract133628>

Submitted 23.01.2023

Revised 28.04.2023

Published 30.06.2023

голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN), увеличивает вероятность клинического диагноза семейной гиперхолестеринемии на 2 балла [1]. В то же время частота встречаемости этого наиболее изученного фенотипа в данной группе составляет менее 2% [2], что существенно меньше доли больных, имеющихотягощённый семейный анамнез. В принципе, выявление носительства патогенного варианта генов *LDLR*, *APOB* или *PCSK9* у таких больных достаточно для постановки диагноза семейной гиперхолестеринемии, однако в настоящее время в большинстве случаев такое тестирование остаётся недоступным. Кроме того,

существует значительное число других наследственных нарушений липидного обмена, которые могут вести к ранней манифестации атеросклероза, но находятся за пределами фенотипа семейной гиперхолестеринемии. Повышенный уровень липопротеина (a) [Лп(a)] приводит к 1,9-кратному увеличению риска преждевременной манифестации ИБС [3], при этом у больных с определённым генетическим диагнозом семейной гиперхолестеринемии и ранней манифестацией ИБС регистрируются более высокие уровни циркулирующего Лп(a) [4], а у носителей рецептор-негативной мутации в гене *LDLR* при наличии уровня Лп(a) >50 мг/дл выше

риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с носителями других мутаций [5]. Мы полагаем, что повышенный уровень Лп(а) может быть модифицирующим фактором в отношении пенетрации патогенных вариантов генов, кодирующих белки обмена липидов, что может проявляться ранней манифестацией ИБС.

**Цель исследования** — оценить ассоциацию наследственных нарушений липидного обмена с повышенным уровнем Лп(а) у больных с ранней манифестацией ИБС без фенотипа семейной гиперхолестеринемии.

## МЕТОДЫ

### План исследования

Проспективное наблюдательное исследование проводилось с 2018 по 2020 год на базе кардиологического отделения и блока кардиологической реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения Москвы (ГБУЗ ГКБ № 51 ДЗМ). Включались больные, поступившие в блок кардиологической реанимации с клиническим диагнозом острого коронарного синдрома с подъемом сегмента *ST*, острого коронарного синдрома без подъема сегмента *ST*; подходящие под критерии очень высокого, высокого или промежуточного риска и пациенты из группы низкого риска при выявлении у них эпизодов ишемии миокарда, а также пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение с постинфарктным кардиосклерозом или стабильной стенокардией высокого функционального класса, требующей проведения чрескожного коронарного вмешательства.

Выполнен один этап наблюдения — стационарный. Каждому из включённых пациентов на стационарном этапе оформлено письменное информированное согласие, выполнены генетический анализ крови и исследование уровня Лп(а), заполнена индивидуальная регистрационная карта; при проведении коронароангиографии/чрескожного коронарного вмешательства заполнялась отдельная карта чрескожного коронарного вмешательства.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** подписанное информированное согласие на участие в исследовании; дебу́т ИБС в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин.

**Критерии исключения:** отказ пациентов от участия в исследовании.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе ГБУЗ ГКБ № 51 ДЗМ.

### Описание медицинского вмешательства

В утренней порции крови, взятой натощак после 12-часового голодания, определяли общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Лп(а) определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора TruCal Lp(a) 21 (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия). Если больной на момент включения получал статины, для оценки истинного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности использовали пересчёт исходных значений с учётом дозы и конкретного препарата [6]. Семейную гиперхолестеринемия диагностировали по критериям DLCN [1].

Группа разделена в зависимости от уровня Лп(а) ( $\geq 30$  или  $< 30$  мг/дл). Больным с уровнем Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл ( $n=24$ ) в лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» проведено молекулярно-генетическое тестирование методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) на материале ДНК клеток крови пациентов: исследована кодирующая последовательность генов, ассоциированных с развитием дислипидемии (*ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, CETP, CH25H, CIDEA, CREB3L3, GPD1, GPIIIBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLTP, PPP1R17, SAR1B, SCARB1, STAP1*). Данные секвенирования обработаны автоматизированной программой, включающей выравнивание прочтений в соответствии с референсной последовательностью генома человека (hg19). Анализ патогенных вариантов осуществляли с помощью баз gnomAD (The Genome Aggregation Database, v.2.1.1), ClinVar, The Human Gene Mutation Database Professional (HGMD)\_2022.1. Для биоинформатического анализа использована программа NGSDData.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике больницы (№ 02/19 от 07.02.2019). Письменное информированное согласие получено у всех больных до включения в исследование.

**Статистический анализ**

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета SPSS версии 21.0. Поскольку распределение всех протяжённых параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчёта, критерий Манна–Уитни. Для протяжённых переменных рассчитывали средние величины и их стандартные отклонения ( $M \pm m$ ), дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона, статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Объекты (участники) исследования**

В исследование включён 81 больной с дебютом ИБС в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у жен-

щин (средний возраст  $50 \pm 5,5$  года); анамнез инфаркта миокарда был у 56 (69,1%) пациентов, остальные страдали стенокардией напряжения (25; 30,9%). Гипертоническую болезнь имели 65 (80,2%), сахарный диабет — 15 (18,5%), отягощённый семейный анамнез — 41 (50,6%); курили 44 (54,3%) пациента.

**Основные результаты исследования**

Уровень Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл был у 24 больных,  $< 30$  мг/дл — у 57. По полу, возрасту и другим клиническим факторам эти группы не различались, за исключением отягощённого семейного анамнеза (табл. 1).

Молекулярно-генетическое тестирование проведено 24 больным, имевшим уровень Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл. Ни один пациент с достоверным фенотипом се-

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-лабораторные данные пациентов в зависимости от уровня липопротеина (а) /  
Clinical and laboratory features depending on the lipoprotein (a) level**

Клинические факторы		Лп(а) $< 30$ мг/дл, n=57 (%)	Лп(а) $\geq 30$ мг/дл, n=24 (%)	p
Пол	Женский	9 (60)	6 (40)	0,358
	Мужской	48 (72,7)	18 (27,3)	
Возраст на момент включения, лет		51,2 $\pm$ 5,40	49,3 $\pm$ 5,50	0,229
Возраст манифестации ИБС, лет		47,04 $\pm$ 6,71	45,67 $\pm$ 6,0	0,161
Гипертоническая болезнь		45 (78,9)	20 (83,3)	0,306
Анамнез инфаркта миокарда		54 (94,7)	21 (87,5)	0,354
Сахарный диабет		10 (17,5)	5 (20,8)	0,371
Сердечная недостаточность		17 (30,4)	9 (37,5)	0,606
Анамнез инсульта		1 (1,8)	1 (4,2)	0,208
Атеросклероз периферических артерий		5 (8,8)	6 (25,0)	0,075
Курение		29 (50,9)	15 (62,5)	0,193
Употребление алкоголя		31 (54,4)	14 (58,3)	1,000
Отягощённый семейный анамнез		24 (42,1)	17 (70,8)	0,050
Общий холестерин, мМ/л		5,4 $\pm$ 1,65	6,2 $\pm$ 3,68	0,463
ХС-ЛВП, мМ/л		0,98 $\pm$ 0,54	1,00 $\pm$ 0,34	0,583
ХС-ЛНП, мМ/л		4,62 $\pm$ 2,27	4,32 $\pm$ 1,81	0,692
Триглицериды, мМ/л		2,47 $\pm$ 1,4	2,34 $\pm$ 1,57	0,420
Вероятность СГХС по критериям сети голландских липидных клиник	• определённая, $\geq 9$ баллов	4 (7,2)	1 (4,2)	0,298
	• вероятная, 6–8 баллов	8 (14,1)	5 (20,9)	
	• возможная, 3–5 баллов	26 (45,6)	14 (58,3)	
	• 2 балла	19 (33,3)	4 (16,7)	
Уровень Лп(а), мг/дл		9,3 $\pm$ 7,05	75,3 $\pm$ 38,16	$< 0,001$
Повод для госпитализации / обследования	• ОКСП ST	19 (33,3)	10 (41,7)	0,264
	• ОКСБП ST	4 (7)	2 (8,3)	
	• стабильная ИБС	2 (3,5)	3 (12,5)	
	• ПИКС	32 (56,1)	9 (37,5)	

**Примечание.** Лп(а) — липопротеин (а); ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ОКСП ST/ОКСБП ST — острый коронарный синдром с подъёмом/без подъёма сегмента ST; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

**Note:** Лп(а) — lipoprotein (a); ИБС — ischemic heart disease; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — cholesterol of high/low density lipoproteins; СГХС — familial hypercholesterolemia; ОКСП ST/ОКСБП ST — acute coronary syndrome with/without ST segment elevation; ПИКС — postinfarction cardiosclerosis.

мейной гиперхолестеринемии (балл по критериям DLCN  $\geq 6$ ) не был носителем патогенных вариантов, указывающих на наличие наследственных нарушений липидного обмена. Из 18 больных без фенотипа семейной гиперхолестеринемии, имевших менее 6 баллов по критериям DLCN, у 4 (22,2%) пациентов выявлены патогенные варианты в генах системы липидного обмена (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Частота регистрации повышенного уровня Лп(а) при ранней манифестации острого коронарного синдрома, по данным литературы, составляет в среднем около 30–35%. Согласно данным исследования, включившего почти 600 тыс. амбулаторных больных, уровень Лп(а) выше 30 мг/дл был у 35–39,5% [7], что согласуется с нашими результатами, показавшими у 29,6% пациентов с ранней ИБС уровень Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл.

Повышенный уровень Лп(а) ассоциирован с носительством патогенных вариантов в трёх генах

(*LDLR*, *APOB* и *PCSK9*), присутствие которых по критериям DLCN сразу даёт 8 баллов, т.е. делает наличие семейной гиперхолестеринемии высоковероятной [8]. На двух независимых когортах Гётеборга и Милана с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями было показано, что лица с определённым генетическим диагнозом семейной гиперхолестеринемии имели более высокие уровни циркулирующего Лп(а) [4]. Лп(а) может оказывать модулирующее действие на манифестацию атеросклероза при наличии фенотипа семейной гиперхолестеринемии или его вариантов [9], однако точный механизм такой ассоциации до настоящего времени неясен. В нашем исследовании носительство патогенных вариантов (в гетерозиготном состоянии) выявлено у 4 больных, имевших клинически невысокую вероятность наличия семейной гиперхолестеринемии.

Выявление патогенного варианта в экзоне 15 гена *LDLR* (база HGMD) — нуклеотидной замены NM\_000527.5:c.2289G>T в гетерозиготном

Таблица 2 / Table 2

### Характеристика пациентов с выявленными патогенными вариантами в генах системы липидного обмена /

#### Characteristics of the patients with pathogenic variants in the genes of the lipid metabolism system

Характеристика пациентов	Ген, вариант, патогенность			
	<i>LDLR</i> p.Glu763Asp, P/LP	<i>ABCA1</i> p.Arg1128His P	<i>LIPE</i> NM_005357.4:c.2312T>C Обнаружен впервые	<i>APOA5</i> p.His321Leu Фактор риска (P)
Пол	Ж	Ж	М	М
Возраст манифестации атеросклероза, лет	44	37	39	45
Лп(а), мг/дл	40,16	68,3	31,56	43,88
ОХС, мм/л	4,91	4,12	3,03	7,61
ХС-ЛНП, мм/л	3,49	1,2	1,3	1,2
ХС-ЛНП нелеченый, мм/л	3,49	2,35	2,55	3,55
ХС-ЛВП, мм/л	0,82	0,74	0,74	0,77
ТГ, мм/л	3,19	4,9	6,03	5,6
ШКСГЛК, балл	3	4	3	3
Число поражённых сосудистых бассейнов	1 (КА)	3 (КА, почечные, БЦА)	1 (КА)	1 (КА)
Фенотип, характерный для данного патогенного варианта	Семейная гиперхолестеринемия	Аутосомно-рецессивная гипоальфа-липопротеинемия	Аутосомно-рецессивная гипертриглицеридемия	Гипертриглицеридемия, гиперлипопротеинемия 5-го типа

**Примечание.** Лп(а) — липопротеин (а); ОХС — общий холестерин; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности; ТГ — триглицериды; ШКСГЛК — шкала сети голландских липидных клиник; КА — коронарные артерии; БЦА — брахиоцефальные артерии.

**Note:** Лп(а) — lipoprotein (a); ОХС — total cholesterol; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — cholesterol of high/low density lipoproteins; ТГ — triglycerides; ШКСГЛК — scale of the network of Dutch lipid clinics; КА — coronary arteries; БЦА — brachiocephalic arteries.

состоянии — р.Glu763Asp, имеющей популяционную частоту 0,000237%, позволил, в результате, классифицировать наследственное нарушение липидного обмена как определённую семейную гиперхолестеринемию. Пациентка имела отягощённый семейный анамнез по ИБС, сахарный диабет 1-го типа, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (3,49 ммоль/л), в течение года страдала стенокардией напряжения и имела атеросклероз коронарных артерий, верифицированный при помощи коронароангиографии.

Ещё один патогенный вариант был выявлен в гене *ABCA1* — нуклеотидная замена NM\_005502.4:c.5398A>C rs146292819 в гетерозиготном состоянии — р.Arg1128His, его популяционная частота составляет <1%. Мембранно-связанный белок *ABCA1*, кодируемый этим геном, является членом суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортёров (АТФ-binding cassette transporters, ABC), функционирует, как насос для оттока холестерина с мембран клеток на липопротеины высокой плотности, и таким образом участвует в обратном транспорте холестерина. Дефекты в гене *ABCA1* влияют на способность одноимённого транспортёра переносить холестерин и фосфолипиды из клеток для захвата ApoA1 в кровотоке, что приводит к гипоальфалипопroteinемии [10] и обычно проявляется при гомозиготном носительстве или наличии биаллельных патогенных вариантов. Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,0 мм/л у мужчин и 1,3 мм/л у женщин ассоциировано с высоким риском развития атеросклероза и является фактором риска ИБС [11]. У нашей пациентки — гетерозиготной носительницы патогенного варианта в гене *ABCA1* — отмечалось снижение в крови уровня холестерина липопротеинов высокой плотности до 0,74 мм/л на фоне гиперЛп(а) — 68,3 мг/дл, что, по нашему мнению, могло оказать влияние на раннюю манифестацию атеросклероза — инфаркт миокарда в 37 лет, а также наличие мультифокального атеросклероза почечных и брахиоцефальных артерий.

Ещё один патогенный вариант обнаружен в гене *LIPE* у пациента с гипертриглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда, развившимся в возрасте 39 лет. Выявленный вариант — нуклеотидная замена аминокислоты метионина на треонин M(ATG)>T(ACG) NM\_005357.4:c.2312T>C в гетерозиготном состоянии — ранее не зарегистрирован в базах клини-

чески значимых вариантов. Ген *LIPE* кодирует гормончувствительную липазу, которая гидролизует сложные эфиры [12]. В результате мутаций в гене *LIPE* нарушается адипогенез, что является возможной причиной гипертриглицеридемии, приводит к метаболическим нарушениям и возможному развитию сахарного диабета [13]. Выявленный нами вариант описан впервые, однако его локализация в участке, обуславливающим ранее описанный фенотип, повышенный уровень триглицеридов на фоне некоторого повышения Лп(а) — 31,56 мг/дл — также дали нам основание предположить участие варианта в ранней манифестации ИБС.

У мужчины 46 лет с клинической манифестацией коронарного атеросклероза (острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST), имевшего двухсосудистое поражение коронарных артерий, дислипидемию, гипертриглицеридемию (триглицериды 5,6 мм/л), в гене *APOA5* выявлен вариант, ассоциированный с гипертриглицеридемией, — нуклеотидная замена NM\_052968.5:c.962A>T в гетерозиготном состоянии — р.His321Leu (популяционная частота 0,000987). Ген *APOA5* кодирует одноимённый белок — аполипопротеин APOA5, который экспрессируется в печени, является стимулятором липолиза триглицеридов под действием липопротеинлипазы и аполипопротеина C2, а также ингибирует синтез триглицеридов в печени. Мутации в гене *APOA5* ассоциированы с гипертриглицеридемией и гиперлипопротеинемией 5-го типа [14], а несинонимичные мутации в гене *APOA5* повышают риск развития инфаркта миокарда в 2,2 раза [15]. Сочетание носительства патогенного варианта с повышенным уровнем Лп(а) могло оказать модулирующее действие на манифестацию ИБС в раннем возрасте у этого пациента.

Ранее итальянские исследователи описали особенности фенотипической вариабельности, характерной для больных с семейной гиперхолестеринемией, проявляющейся неполной пенетрантностью генотипа, значимостью дополнительных генетических вариантов в генах, связанных с метаболизмом липидов (*ABCG5/8*, *LDLRAP1* и *APOE*, *LIPA*), обращая особое внимание на роль модификаторов фенотипа при атеросклеротических осложнениях семейной гиперхолестеринемии [9]. По нашим данным, у пациентов без фенотипа семейной гиперхолестеринемии таким модифицирующим фактором может быть повышенный уровень Лп(а).

Таким образом, у 4 (22,2%) из 18 больных с ранним дебютом атеросклероза и без фенотипа

семейной гиперхолестеринемии было выявлено носительство патогенных вариантов генов, вызывающих различные нарушения липидного обмена. Следует отметить, что у 3 больных были выявлены варианты, приводящие к развитию заболевания только при гомозиготном носительстве варианта, а все обследованные пациенты были гетерозиготными носителями. Все больные, несмотря на отсутствие клинически выраженного фенотипа, имели проатерогенные изменения в профиле липидов, соответствующие генетическому дефекту, и, что более важно с практической точки зрения, раннюю манифестацию клинически значимого осложнённого атеросклероза. Это позволяет расценивать Лп(а) как дополнительный фактор, модифицирующий и усиливающий влияние патогенных вариантов даже при носительстве только одного дефектного аллеля, в том числе объяснить ассоциацию повышенного уровня Лп(а) с отягощённым семейным анамнезом. В современных рекомендациях высокий уровень Лп(а) также рассматривается как маркер, указывающий на наличие семейной гиперхолестеринемии.

#### Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является небольшой объём выборки. Кроме того, нами не проводилось сегрегационное исследование, в связи с чем заключение об ассоциации выявленных патогенных вариантов с ранней манифестацией ИБС являются лишь предположением.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лп(а) может быть маркером, позволяющим выделить группы пациентов с высокой вероятностью патогенных вариантов в генах системы липидного обмена среди больных с ранней манифестацией ИБС, но без клинических признаков семейной гиперхолестеринемии.

На основании данного пилотного исследования рекомендуется проведение специально спланированного многоцентрового исследования, которое сможет подтвердить целесообразность молекулярно-генетического исследования у пациентов с ранней манифестацией ИБС и уровнем Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.А. Рогожина — сбор данных, отбор материала, анализ полученных результатов, написание статьи; О.Н. Иванова — проведе-

ние генетического исследования, анализ данных; Л.О. Минушкина — анализ полученных данных, обсуждение результатов исследования; В.А. Бражник — отбор материала, анализ данных, обсуждение публикации; Е.А. Зубова — сбор данных, отбор материала, анализ данных; Л.А. Иванова — проведение лабораторных исследований, анализ данных; Д.А. Затеищikov — планирование работы, анализ данных, подготовка публикации. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contribution.** A.A. Rogozhina — sampling, data acquisition, results analysis, manuscript writing; O.N. Ivanova — genetic research, data analysis; L.O. Minushkina — data analysis, discussion of research results; V.A. Brazhnik — data acquisition, data analysis, discussion of research results; E.A. Zubova — sample preparation, data acquisition, data analysis; L.A. Ivanova — laboratory tests, data analysis; D.A. Zateyshchikov — study planning, data analysis, manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Молекулярно-генетическое исследование в настоящей работе выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ.

**Funding source.** The molecular genetic test in this study was funded by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

- Solovieva E, Ezhov M, Shakhnovich R, et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2017;263:e230–e231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.750
- Yang SQ, Liu HX, Yu XQ, et al. Elevated lipoprotein(a) levels as an independent predictor of long-term recurrent events in patients with acute coronary syndrome: An observational, retrospective cohort study. *Coronary Artery Dis*. 2022;33(5):385–393. doi: 10.1097/MCA.0000000000001134
- Pavanello C, Pirazzi C, Bjorkman K, et al. Individuals with familial hypercholesterolemia and cardiovascular events have higher circulating Lp(a) levels. *J Clin Lipidol*. 2019;13(5):778–787. e776. doi: 10.1016/j.jacl.2019.06.011
- Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: An important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1982–1989. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.063
- Besseling J, Kindt I, Hof M, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):219–223. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020
- Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2239–2245. doi: 10.1161/atvbaha.116.308011
- Langsted A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) as part of the diagnosis of clinical familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(4):289–296. doi: 10.1007/s11883-022-01002-0
- Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Gen*. 2020;63(4):103831. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103831
- Rust S, Rosier M, Funke H, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Gen*. 1999;22(4):352–355. doi: 10.1038/11921
- Tietjen I, Hovingh GK, Singaraja R, et al. Increased risk of coronary artery disease in Caucasians with extremely low HDL cholesterol due to mutations in ABCA1, APOA1, and LCAT. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(3):416–424. doi: 10.1016/j.bbali.2011.08.006
- Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase: Control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res*. 2002;43(10):1585–1594. doi: 10.1194/jlr.200009-jlr200
- Farhan SM, Robinson JF, McIntyre AD, et al. A novel LIPE nonsense mutation found using exome sequencing in siblings with late-onset familial partial lipodystrophy. *Canadian J Cardiol*. 2014;30(12):1649–1654. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.007
- Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ. Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1637(3):217–225. doi: 10.1016/s0925-4439(03)00033-4
- Do R, Stitzel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518(7537):102–106. doi: 10.1038/nature13917

#### ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Рогожина Анастасия Александровна;**

адрес: Россия, 121359,

ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9742-359X>;

e-mail: rogozhina007@list.ru

Соавторы:

**Иванова Ольга Николаевна**, к.б.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>;

eLibrary SPIN: 1174-3367; e-mail: lon10@bk.ru

**Минушкина Лариса Олеговна**, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4203-3586>;

eLibrary SPIN: 3654-8920; e-mail: minushkina@mail.ru

**Бразник Виктория Алексеевна**, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4144-4719>;

eLibrary SPIN: 5627-9617; e-mail: vabrazhnik@bk.ru

**Зубова Екатерина Андреевна**, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-1350>;

eLibrary SPIN: 8907-4161; e-mail: zubova.katerinka@inbox.ru

**Иванова Людмила Александровна;**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5229-4085>;

e-mail: kdl-51@yandex.ru

**Затейщиков Дмитрий Александрович**, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-2045>;

eLibrary SPIN: 1694-3031; e-mail: dz@bk.ru

#### AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Anastasia A. Rogozhina;**

address: 19/1A Marshal Timoshenko street,

121359 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9742-359X>;

e-mail: rogozhina007@list.ru

Co-authors:

**Olga N. Ivanova**, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>;

eLibrary SPIN: 1174-3367; e-mail: lon10@bk.ru

**Larisa O. Minushkina**, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4203-3586>;

eLibrary SPIN: 3654-8920; e-mail: minushkina@mail.ru

**Victoria A. Brazhnik**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4144-4719>;

eLibrary SPIN: 5627-9617; e-mail: vabrazhnik@bk.ru

**Ekatерина A. Zubova**, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-1350>;

eLibrary SPIN: 8907-4161; e-mail: zubova.katerinka@inbox.ru

**Ludmila A. Ivanova;**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5229-4085>;

e-mail: kdl-51@yandex.ru

**Dmitry A. Zateyshchikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-2045>;

eLibrary SPIN: 1694-3031; e-mail: dz@bk.ru