ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЛИЕВА АСИЯТ САЙГИДОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛОВ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
Конради Александра Олеговна
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15
1.1. Повышение холестерина липопротеидов низкой плотности как причина развития и прогрессирования атеросклероза. Концепция кумулятивного бремени атеросклероза 15
1.2. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия как иллюстрация концепции кумулятивного бремени атеросклероза 18
1.3. Сложные вопросы в диагностике семейной гиперхолестеринемии 25
1.4. Инновационные подходы в идентификации пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Фокус на протеомику 41
1.5. Организационные аспекты выявления и ведения пациентов с семейной гиперхолестеринемией 45
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 54
2.1. Блок задач I (задачи 1-3) 54
2.2. Блок задач II. Дизайн имплементационного исследования 67
2.3. Статистический анализ 79
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 81
3.1. Фенотип-генотипическое профилирование когорты пациентов с семейной гиперхолестеринемией 81
3.2. Оценка возможностей новых подходов в улучшении диагностики семейной гиперхолестеринемии 107
3.3. Имплементационное исследование как этап оптимизации выявления и ведения пациентов с нарушениями липидного обмена 190
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 225
4.1. Обсуждение результатов фенотип-генетического профилирования основной выборки и сравнения с итальянской когортой 225
4.2. Обсуждение результатов ультразвуковой оценки толщины ахилловых сухожилий в рамках шкалы DLCN 234
4.3. Обсуждение результатов протеомного анализа 236
4.4. Обсуждение результатов имплементационного исследования 244
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 251
ВЫВОДЫ 256

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 259
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 260
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... 262
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 265

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Ключевым драйвером развития атеросклероза является повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Серия крупных исследований, включая работы с использованием менделевской рандомизации, позволила сформулировать концепцию кумулятивного бремени холестерина, согласно которой размер атеросклеротической бляшки, скорость ее роста и соответствующий риск развития острого сердечно-сосудистого события, определяются длительностью экспозиции повышенных значений ХС ЛНП [19; 34]. Основное клиническое значение концепции о роли кумулятивного воздействия ХС ЛНП заключается в понимании возможности предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (АССЗ) за счет замедления прогрессирования атеросклероза путем сокращения длительности воздействия повышенных значений ХС ЛНП. Это определяет смену парадигмы управления сердечно-сосудистым риском (ССР) – от терапии, инициируемой на стадии клинических проявлений, к ранней диагностике и лечению на этапе субклинического атеросклероза [64].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), являющаяся одним из наиболее распространенных заболеваний среди первичных дислипидемий (распространенность гетерозиготной формы составляет 1:250–1:300), характеризуется аномально высоким уровнем циркулирующих ХС ЛНП, длительная экспозиция которых, начиная с рождения, приводит к 10-кратному повышению риска преждевременных АССЗ [37], что представляется яркой иллюстрацией роли совокупной длительности и силы воздействия гиперлипидемии на ускорение атеросклероза и его осложнений. Очевиден потенциал ранней диагностики СГХС в сочетании с лечением с раннего возраста с целью замедления прогрессирования атеросклероза, а с учетом достаточно

высокой распространенности гетерозиготной формы ее точная и своевременная диагностика является одним из ключевых вопросов современной кардиологии.

К сожалению, во всем мире диагноз установлен только у 10% от всех предполагаемых больных СГХС, из которых только 2% случаев диагностируется в возрасте до 18 лет [37]. Данные регистровых исследований практически во всем мире демонстрируют сегодня неоптимальный уровень как своевременной диагностики, так и объема проводимой терапии и доли достижения целевых значений ХС ЛНП [99]. У большинства пациентов диагноз выставляется в возрасте старше 45 лет, когда возможна лишь вторичная профилактика на фоне имеющегося АССЗ, что концептуально входит в противоречие с современным представлением о важности «сдвига влево» для профилактики развития клинически ассоциированных состояний. Таким образом, на сегодняшний день оптимальные инструменты скрининга и верификации заболевания на популяционном уровне еще не найдены. Очевидна необходимость оптимизации существующих подходов и поиска новых возможностей в ранней диагностике СГХС. Кроме того, ввиду существования региональных особенностей генетической структуры заболевания [99; 120; 121] и ее недостаточной изученности в Российской Федерации (РФ) [7] важным представляется фенотип-генотипического профилирование пациентов с СГХС в РФ и сопоставление с другими странами, прежде всего в Западной Европе, так как основные шкалы риска разработаны именно на европейских популяциях.

Дискутабельным остаётся вопросы о чувствительности и специфичности клинических шкал оценки вероятности наличия СГХС. Очевиден ряд ограничений: во-первых, шкалы представляют собой диагностические инструменты для выявления тяжелого фенотипа, так как большинство критериев предполагают нахождение пациента уже в зоне вторичной профилактики, что делает их непригодными для ранней диагностики СГХС. Зачастую получаемая гиполипидемическая терапия (ГЛТ) на момент использования критериев может маскировать первоначально существенно более высокие уровни липидов несмотря на то, что в ряде работ были продемонстрированы модели расчета

уровней ХС ЛНП до начала лечения на основе данных о получаемом характере и объеме ГЛТ [110]. Кроме того, согласно ряду исследований пальпаторная оценка наличия ксантом ахилловых сухожилий, включенная в шкалу оценки клинической вероятности СГХС – DLCN score (Dutch Lipid Clinic Network – шкала Голландских липидных клиник), обладает невысокой чувствительностью и сильно зависит от экспертного уровня врача, в связи с чем актуальной представляется оценка целесообразности внедрения более объективных методик в классическую шкалу оценки клинической вероятности СГХС [189], в частности ультразвуковых.

Современная молекулярно-генетическая диагностика СГХС также не является золотым стандартом и ее применение имеет методические ограничения. В настоящее время наиболее часто используемым методом является таргетное секвенирование известных генов. Несмотря на накапливающуюся ценную информацию о генетической природе СГХС, методика нередко приводит к идентификации генетических вариантов неясной клинической значимости, что представляет собой проблему при интерпретации результатов как для генетиков, так и для клиницистов. С учетом гетерогенности структуры генетически детерминированных дислипидемий в отдельных когортах и этнических группах крайне важны локальные исследования генетической структуры заболевания и ассоциации с клиническими критериями.

Подавляющее большинство биомаркеров, предлагаемых для улучшения оценки риска, отбираются на основе патофизиологических концепций, которые не отражают всех аспектов и механизмов развития и прогрессирования атеросклероза. В настоящее время развивается технология комплексной оценки омиксных данных, в частности протеомики. Получены убедительные данные о том, что в контексте заболеваний сердечно-сосудистой системы протеомика полезна для выявления рисков развития и прогрессирования большого спектра заболеваний, включая АССЗ [78; 80]. Кроме того, показано, что одновременная оценка большого количества белков плазмы может обеспечивать более точную стратификацию ССР у пациентов с подозрением на генетически

детерминированные дислипидемии [81]. Однако подобных работ, касающихся СГХС на сегодняшний день крайне мало ввиду новизны самого подхода, и ни одна из них не затрагивает изучение возможностей протеомики в диагностике СГХС на ранних этапах и оценку взаимосвязи кумулятивного бремени ХС ЛНП и уровней белков плазмы.

Кроме того, с учетом низкой выявляемости и несвоевременности охвата лечением СГХС очевидна необходимость оптимизации мер организационного характера по управлению заболеванием [6; 8]. Одним из инструментов в решении этой задачи сегодня является применение науки об имплементации, которая сосредоточена на разработке и поиске способов внедрения ключевых положений клинических рекомендаций и современных подходов в повседневную клиническую практику, а также выявлении и преодолении препятствий, затрудняющих использование научно-обоснованных концепций в реальной жизни. С учётом существующих проблем, связанных с недостаточно точной стратификацией ССР, низкой выявляемостью пациентов с СГХС, недостижением целевых показателей ХС ЛНП, недостаточным назначением оптимальной гиполипидемической терапии и её своевременной интенсификацией, преувеличенной оценкой возможных побочных эффектов лечения, а также низкой приверженностью пациентов к терапии, особую значимость приобретает детальное изучение структуры диагностических и терапевтических барьеров в достижении целей лечения и профилактики[142; 178; 181] и разработка подходов к их преодолению. Наука об имплементации предоставляет оптимальную методологию для решения этой задачи [160; 162].

Все вышесказанное позволило определить следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования

Усовершенствовать подходы к диагностике семейной гиперхолестеринемии, оценить фенотип-генотипические особенности

заболевания на примере одного из регионов Российской Федерации, а также проанализировать существующие барьеры при внедрении клинических рекомендаций в рутинную практику и предложить меры по их преодолению.

Задачи исследования

1. Выявить особенности фенотипического и генетического профиля пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Северо-Западном федеральном округе России и сопоставить с данными сопоставимой популяции одного из регионов Западной Европы (северной части Италии).
2. Выявить наличие генетических вариантов неопределенной клинической значимости среди пациентов с установленным фенотипом семейной гиперхолестеринемии и оценить возможность их реклассификации в новые патогенные варианты с применением критериев, разботанных Американской коллегией медицинской генетики и геномики (ACMG).
3. Изучить вклад ультразвуковой оценки толщины ахилловых сухожилий в повышение точности диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по сравнению с пальпаторной оценкой в рамках шкалы Голландских липидных клиник (DLCN).
4. Оценить роль протеомного анализа в диагностике семейной гиперхолестеринемии, включая оценку взаимосвязи с кумулятивным бременем холестерина липопротеидов низкой плотности.
5. Проанализировать имеющиеся барьеры и разработать подходы к оптимизации процессов интеграции клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена, включая семейную гиперхолестеринемию, в рутинную клиническую практику.

Научная новизна исследования

Анализ перечня патогенных/условно-патогенных вариантов и вариантов неопределенной клинической значимости показал низкую частоту повтора одного и того же варианта в выборках Северо-Западного федерального округа России и северной части Италии, что свидетельствует об уникальности генетической структуры семейной гиперхолестеринемии в Российской Федерации и подчеркивает важность учета локальных особенностей в диагностике данного заболевания.

Обнаружены более высокие значения холестерина липопротеидов низкой плотности в когорте семейной гиперхолестеринемии Санкт-Петербурга по сравнению с когортой семейной гиперхолестеринемии Милана во всех группах, стратифицированных по результатам генетического анализа на предмет семейной гиперхолестеринемии.

По результатам анализа вариантов неопределенной клинической значимости среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией выполнена реклассификация вариантов c.1696A > T p.Ile566Phe, c.1955T > C p.Met652Thr и c.2474A > T p.Asn825Ile в гене *LDLR* в вероятно патогенные с применением критериев American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Показано, что замена пальпаторной оценки на ультразвуковое измерение толщины ахилловых сухожилий в рамках шкалы DLCN повышает чувствительность диагностики семейной гиперхолестеринемии, подтвержденной результатами молекулярно-генетического тестирования. Установлено, что толщина ахиллова сухожилия, оцененная с помощью ультразвуковой диагностики, ассоциирована с кумулятивной нагрузкой холестерина липопротеидов низкой плотности, что позволяет идентифицировать пациентов с более тяжелым профилем гиперхолестеринемии и подчеркивает прогностическую ценность этого инструмента.

Продемонстрировано, что протеомный анализ может быть инструментом выявления семейной гиперхолестеринемии. При сравнении групп с семейной

гиперхолестеринемией и дислипидемией без семейной гиперхолестеринемии, сопоставимых по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности, получены значимые различия по уровню фактора роста фибробластов-5 (ФРФ-5), что подтверждает гипотезу, согласно которой ФРФ-5 отражает кумулятивную нагрузку холестерина липопротеидов низкой плотности. Полученные данные валидированы в популяционных выборках пациентов с семейной гиперхолестеринемией двух стран.

Выявлен перечень основных барьеров внедрения рекомендаций: недостаточная информированность пациентов и врачей, ограниченная доступность лабораторно-диагностических методов, инновационной терапии и возможностей организации липидной службы. Анализ, выполненный с учётом региональной специфики, демонстрирует, что, несмотря на наличие ряда типовых проблем, для каждого округа характерен собственный спектр внедренческих барьеров.

При оценке результатов имплементационного исследования продемонстрирован рост доступности определения развернутого липидного профиля, увеличение частоты проведения стратификации сердечно-сосудистого риска и первичного назначения высокоинтенсивной терапии статинами практикующими врачами (ПВ).

Теоретическая и практическая значимость

Выявленные новые варианты неопределенной клинической значимости, а также реклассифицированные в вероятно патогенные, имеют существенное значение для расширения представлений о генетической структуре семейной гиперхолестеринемии, подчеркивая важность изучения причинно-следственной связи тяжелого фенотипа заболевания с подобными вариантами в контексте персонализированного подхода в ведении данной группы пациентов.

Показано, что среди патогенных/вероятно патогенных вариантов и вариантов неопределенной клинической значимости в выборках Северо-

Западного федерального округа России и северной части Италии только 5% и 4% соответственно идентичны.

Ультразвуковая оценка толщины ахилловых сухожилий предложена в качестве методики выбора при оценке наличия ксантом у пациентов с подозрением на наличие семейной гиперхолестеринемии в рамках оценки вероятности наличия заболевания по шкале DLCN.

Продемонстрирована целесообразность использования ФРФ-5 в рамках таргетированной протеомики для уточнения вероятности наличия семейной гиперхолестеринемии у пациентов с невысокой клинической вероятностью согласно шкале голландских липидных клиник – DLCN, в силу невысоких значений холестерина липопротеидов низкой плотности или отсутствующих данных для повышения точности диагностики.

На основании результатов имплементационного исследования, позволивших выявить широкий спектр барьеров для внедрения клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в реальную клиническую практику, определены приоритетные стратегии, направленные на их ликвидацию.

Методология и методы исследования

Участие в исследовании приняли пациенты, соответствующие критериям включения исходя из дизайна исследования, который был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Использованный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования соответствует актуальным требованиям и современным подходам к обследованию пациентов данной категории.

Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с общепринятыми подходами статистического анализа с включением методов описательной и сравнительной статистики, корреляционного и регрессионного анализов, а также методов машинного обучения. Использованные методы статистической обработки данных соответствуют поставленной цели и задачам.

Основные положения, выносимые на защиту

Анализ соотношения различных вариантов в генах, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии, согласно критериям ACMG, со степенью клинической вероятности наличия заболевания по шкале DLCN демонстрирует наличие существенной доли лиц с патогенными и вероятно патогенными вариантами в группе невысокой клинической вероятности наличия семейной гиперхолестеринемии (3–5 баллов), а также с отсутствием патогенных вариантов в группе высокой клинической вероятности (≥ 9 баллов). При этом ряд вариантов неопределенной клинической значимости в гене *LDLR* реклассифицирован в разряд вероятно патогенных.

Ультразвуковая детекция ксантом ахилловых сухожилий демонстрирует более высокую согласованность с результатами молекулярно-генетического диагноза в точности диагностики в сравнении с пальпаторной оценкой и является важным инструментом клинической верификации семейной гиперхолестеринемии.

Как у лиц с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемии, так и у пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии наблюдается повышение уровня фактора роста фибробластов-5 в плазме крови по сравнению с пациентами с гиперхолестеринемией иной этиологии и популяционной выборкой без дислипидемии, что говорит о потенциальной роли этого фактора как биомаркера семейной гиперхолестеринемии.

Ключевыми барьерами внедрения рекомендаций в клиническую практику являются: низкий уровень доступности исследования липопротеида (а), индекса коронарного кальция и КТ-ангиографии; редкое проведение скрининга на предмет семейной гиперхолестеринемии и применение шкалы DLCN при наличии соответствующих анамнестических и лабораторных показателей; ограничение финансирования при организации липидной службы; отсутствие мотивации к лечению у пациентов по мнению врачей и высокая стоимость – для PCSK9-таргетной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертации состоялась 03 июля 2026 года на заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям, эндокринологии и ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Полученные результаты внедрены в научную и практическую работу, учебный процесс ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также в диагностический и лечебный процесс консультативно-диагностического центра Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на научных конференциях и симпозиумах: Европейский конгресс кардиологов 2023 (Амстердам, 2023), 87-й Конгресс Европейского общества по изучению атеросклероза (Маастрихт, 2019), 91-й Конгресс Европейского общества по изучению атеросклероза 2023 (Мангейм, 2023), 92-й Конгресс Европейского общества по изучению атеросклероза 2024 (Лион, 2024), Российский национальный конгресс кардиологов 2021 (Санкт-Петербург, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов 2026 (Екатеринбург, 2026). Результаты диссертационной работы включены в отчет проекта «Разработка персонализированных подходов к идентификации и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с семейной гиперхолестеринемией с использованием биомоделей атеросклероза и технологий редактирования генома» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (2022–2024гг.).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 27 печатных работ, в том числе 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, из них 14 статей в журналах, входящих в международную базу научного цитирования Scopus.

Личный вклад автора

Автор данной работы является организатором проведенного исследования, участвуя в разработке проекта и дизайна исследования, а также организации исследования на всех его этапах. Кроме того, вклад автора состоял в анализе литературных данных, обследовании пациентов: как когорты в РФ, так и в Италии (в рамках докторантуры, Миланский Университет, отдел фармакологических и биомолекулярных наук, 2018–2022 гг.), составлении базы данных, выполнении УЗИ ахилловых сухожилий, анализе и обобщении полученных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических результатов, статистической обработке данных.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 301 странице печатного текста, состоит из 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение), иллюстрирована 32 таблицами и 70 рисунками. Список литературы включает 293 источника, из них 15 отечественных и 278 иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Повышение холестерина липопротеидов низкой плотности как причина развития и прогрессирования атеросклероза. Концепция кумулятивного бремени атеросклероза

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [16]. Развитие и прогрессирование атеросклероза, а также повышение риска сердечно-сосудистых событий, сегодня объясняются рядом патогенетических концепций [17]. Ключевым, однако, фактором развития атеросклероза признается повышение ХС ЛНП: установлено, что ХС ЛНП, а также другие аполипопротеин В (апоВ) – содержащие липопротеиды, включая липопротеиды очень низкой плотности (ХС ЛОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ХС ЛПП), липопротеид (а) (Лп(а)), играют ключевую роль в развитии АССЗ [18]. Недавние метаанализы эпидемиологических и генетических исследований, а также исследований с использованием менделевской рандомизации, которые включают более 200 работ с участием более двух миллионов участников и более 150 000 сердечно-сосудистых событий с продолжительностью наблюдения более 20 миллионов человеко-лет, представили последовательные и убедительные доказательства того, что ХС ЛНП является ключевым драйвером развития АССЗ [19].

Ключевыми этапами инициации АССЗ являются задержка и накопление богатых холестерином апоВ-содержащих липопротеинов в интиме артерий в местах, предрасположенных к образованию атеросклеротических бляшек (АСБ) [20; 21]. Важно отметить, что ХС ЛНП и другие апоВ-содержащие липопротеины диаметром < 70 нм (включая ХС ЛОНП, ХС ЛПП и Лп(а)) свободно проникают в интиму артерий [21; 22]. По мере увеличения концентрации ХС ЛНП в плазме крови вероятность удержания ХС ЛНП в интиме, приводящая к инициированию и прогрессированию АСБ, увеличивается [18]. Несмотря на то, что полученная взаимосвязь между уровнем ХС ЛНП и риском АССЗ была достаточно сильна и

воспроизводима по данным серии проспективных исследований, они не являлись рандомизированными что, как следствие, могло влиять на полученные результаты в силу экспериментальной предвзятости. Однако, исследования с использованием менделевской рандомизации позволили использовать особую схему рандомизации исключительно для того, чтобы подтвердить, что наблюдаемая связь между воздействием и исходом является причинно-следственной [23]. На сегодняшний день известен перечень вариантов в ряде генов, который ассоциирован с низкими концентрациями ХС ЛНП [24; 25]. Исследования с использованием менделевской рандомизации продемонстрировали, что варианты более, чем в пятидесяти генах, ассоциированы с низкими уровнями ХС ЛНП при отсутствии ассоциации с другими классическими факторами ССР, тем не менее – с более низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [26; 27; 28; 29], тем самым предоставляя убедительные доказательства того, что уровень ХС ЛНП связан причинно-следственной связью с риском развития ИБС. Действительно, когда влияние каждого варианта гена на ХС ЛНП рассматривается в зависимости от его влияния на развитие ИБС, то видна непрерывная, концентрационно-зависимая линейная связь между величиной абсолютного изменения уровня ХС ЛНП в плазме крови и риском развития ИБС на протяжении всей жизни [19; 27; 29].

Важно отметить, что каждый генетический вариант, ассоциированный с уровнем ХС ЛНП, оказывает схожее влияние на риск развития ИБС на единицу уровня ХС ЛНП, включая варианты в генах, кодирующих мишени фармакологических агентов, используемых для снижения уровня ХС ЛНП: 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) – мишень статинов; С1-подобный белок Ньюмана-Пика (NPC1L1) – мишень эзетимиба; пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 (PCSK9) – мишень алирокумаба, эволокумаба, инклисирана и целой серии инновационных молекул, проходящих третью фазу клинических исследований), без признаков гетерогенности эффекта [27; 29; 30]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что причинное влияние данных вариантов на риск развития ИБС, по

существу, полностью опосредовано уровнем ХС ЛНП, поскольку маловероятно, что каждый из множества вариантов в различных генах, которые ответственны за различные биологические пути снижения уровня ХС ЛНП, имеют согласованное и сходное плейотропное воздействие на риск развития АССЗ.

Таким образом, исходя из полученных за последнее десятилетие данных, можно говорить о том, что уровень ХС ЛНП причинно связан с риском развития АССЗ и что данное влияние на риск развития АССЗ не зависит от механизма снижения уровня ХС ЛНП. В связи с этим научный консенсус «чем ниже, тем лучше; чем раньше, тем лучше; чем дольше, тем лучше» в отношении снижения уровней ХС ЛНП для предотвращения атеросклеротических событий постепенно получает все большее признание с учетом данных о негативных кумулятивных эффектах длительного повышения ХС ЛНП. Несмотря на то, что гипотеза кумулятивного бремени атеросклероза распространяется на все липопротеиды, содержащие АроВ 100, основной акцент в рамках клинических рекомендаций сохраняется на важности коррекции ХС ЛНП, поскольку в большинстве случаев липопротеид, содержащий АроВ, проводит 90% своего жизненного цикла именно в виде частицы ХС ЛНП. Таким образом, 90% всех циркулирующих липопротеидов, содержащих АроВ, представлены частицами ХС ЛНП [31; 32]. Подавляющее большинство этих липопротеидов возвращается обратно в кровоток, однако небольшая их часть задерживается в стенке артерии, прикрепляясь к протеогликанам. Аккумуляция частиц ХС ЛНП и других липопротеидов, содержащих АроВ, в стенке артерии и последующая передача макрофагам приводят к каскаду воспалительных реакций, которые необходимы как для начала формирования, так и для прогрессирования размеров АСБ [33].

Подобный подход к пониманию патофизиологии атеросклероза естественным образом приводит к формированию гипотезы о роли кумулятивного воздействия, согласно которой размер атеросклеротической бляшки, скорость ее прогрессирования и соответствующий абсолютный риск развития острого сердечно-сосудистого события в любой момент времени определяются кумулятивным воздействием ХС ЛНП [19; 34]. Фактически, риск острого

сердечно-сосудистого события возрастает логарифмически после того, как человек превышает порог кумулятивного бремени ХС ЛНП, соответствующий размеру сформированной АСБ, при котором наступают сердечно-сосудистые события. Основное клиническое значение гипотезы кумулятивного воздействия ХС ЛНП заключается в том, что АССЗ можно эффективно предотвращать, снижая кумулятивное воздействие повышенных значений ХС ЛНП и, тем самым, замедляя прогрессирование атеросклероза. Действительно, снижение кумулятивного воздействия ХС ЛНП с раннего возраста, как предполагается, может замедлить прогрессирование атеросклероза настолько, что начало острых сердечно-сосудистых событий откладывается до значительно более позднего возраста [35]. Очевидна необходимость смены парадигмы управления СС риском – от терапии, инициируемой на стадии клинически выраженного заболевания, к ранней диагностике и лечению на этапе субклинического атеросклероза [64].

Таким образом, в перспективе ранняя диагностика атеросклероз-ассоциированных заболеваний, а также разработка и внедрение новых видов ГЛТ, сможет обеспечить существенное и стойкое снижение значений ХС ЛНП, открывая возможности для ее использования на основе обозначенной выше концепции в качестве долгосрочной стратегии, аналогичной вакцинации, для предотвращения АССЗ за счет поддержания низких значений ХС ЛНП и замедления прогрессирования атеросклероза.

1.2. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия как иллюстрация концепции кумулятивного бремени атеросклероза

Семейная гиперхолестеринемия – это генетически детерминированное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся значительным повышением уровня ХС ЛНП в крови и, в среднем, в 10 раз более высоким риском ранних АССЗ [36]. Именно длительная экспозиция – с момента рождения, высоких значений ХС ЛНП приводит к ускоренному отложению холестерина в сосудистой стенке, ранней прогрессии

воспалительного процесса в интиме артерий, а, следовательно, к преждевременному развитию ИБС [36; 38].

Первые упоминания о заболевании датируются 1938 годом [123]. На сегодняшний день выделяют две формы СГХС: гетерозиготную и гомозиготную. Гетерозиготная СГХС (геСГХС) является самой распространенной генетически детерминированной дислипидемией, ее частота в общей популяции ряда европейских стран составляет 1:200–313 [37; 39; 40; 127; 128]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность геСГХС составляет 1 на 173 человека [62]. Это означает, что потенциально в Европе насчитывается до 4,5 миллионов человек с геСГХС и, вероятно, более 800 тысяч – в Российской Федерации, из которых 20–25% – дети и подростки, что обуславливает высокую социальную значимость проблемы своевременной диагностики и лечения данного состояния [122]. По сравнению с распространенностью СГХС среди субъектов в общей популяции, обозначенной выше, по данным метаанализа 11 миллионов пациентов распространенность СГХС в 10 раз выше среди лиц с ИБС, в 20 раз – среди лиц с преждевременной ИБС и в 23 раза – среди лиц с тяжелой гиперхолестеринемией [167]. Согласно данным российских публикаций среди всех пациентов с гиперхолестеринемией СГХС встречается в 5–10% случаев, из них – в 20% случаев становится причиной развития инфаркта миокарда до 45 лет. У 5,4% мужчин с геСГХС, не получающих своевременную терапию, к 30 годам развивается ИБС, к 50 годам – у 51,4%, а к 60 годам – у 85,4% [1; 2]. Гомозиготная форма СГХС (гоСГХС) – редкое заболевание, распространенность которого оценивается как 1:160 000–300 000 [39; 41; 121]. Лица с гоСГХС имеют чрезвычайно высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) и, при отсутствии лечения, сердечно-сосудистые события дебютируют в возрасте до 20 лет.

С учетом концепции кумулятивного бремени атеросклероза, описанной выше, очевиден потенциал ранней диагностики СГХС в сочетании с лечением с раннего возраста с целью отсрочки развития и прогрессирования атеросклероза, а

с учетом распространенности геСГХС ее точная и своевременная диагностика является одним из ключевых вопросов современной кардиологии.

Клиническая диагностика

В первую очередь вероятность наличия СГХС оценивается на основе фенотипического профиля пациента. Клиническая ситуация, при которой необходимо заподозрить наличие СГХС и использовать специализированные шкалы для бальной оценки клинической вероятности наличия заболевания, подразумевает наличие семейного анамнеза среди родственников первой линии родства в сочетании с повышением значений ХС ЛНП, а именно:

– индивидуальный и/или семейный анамнез гиперхолестеринемии (ОХ > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или ОХ > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 3,5 ммоль/л у детей);

– индивидуальный анамнез раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развития АССЗ;

– кожные/сухожильные ксантомы или периорбитальные ксантелазмы [129].

После отбора пациентов, потенциально настораживающих в отношении возможного наличия СГХС, необходимо применение специальных диагностических шкал, таких как критерии Голландской сети липидных клиник – DLCN, критерии Саймона Брума, критерии ранней диагностики для предотвращения ранней смерти – MEDPED, а также критерии программы Американской кардиологической ассоциации по СГХС [109; 125; 126; 130; 148; 168]. Все эти шкалы оценки вероятности наличия заболевания в первую очередь ориентированы на концентрацию ХС ЛНП, большинство из них также учитывают личный и/или семейный анамнез ранней ИБС или дислипидемии. Кроме того, они все, хоть и в разных комбинациях, включают в себя физикальные признаки, отражающие внесосудистые отложения холестерина, такие как липоидная дуга роговицы или ксантомы ахилловых сухожилий или сухожилий разгибателей кисти. В Российской Федерации, как и в европейских странах, среди взрослого

населения принято использование критериев Голландских липидных клиник [43] для выставления вероятности наличия заболевания по бальной системе (Таблица 1). Диагноз «определенная СГХС» может быть выставлен, если пациент набирает более 8 баллов, «вероятная СГХС» – если пациент набирает от 6 до 8 баллов, «возможная СГХС» – от 3 до 5 баллов, «маловероятная СГХС» – 2 балла и менее. При использовании шкалы из каждой группы критериев необходимо отбирать только один балл, наиболее высокий из перечисленных (Таблица 1).

Таблица 1 – Диагностические критерии Голландских липидных клиник на предмет наличия гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Адаптировано из [37]

Критерий	**Баллы**
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й процентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й процентили у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3. Физикальное обследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
4,9–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,8 ммоль/л	1
5. Молекулярно-генетический анализ	
Функциональная мутация генов *LDLR, APOB* или *PCSK9*	8
Примечание – **Диагноз выставляется на основании суммы баллов:** – «определенная» СГХС – > 8 баллов; – «предположительная» ИЛИ «вероятная» СГХС – 6–8 баллов; – «возможная» СГХС – 3–5 баллов.	

Генетическая диагностика

Ввиду генетической детерминированности заболевания, важно отметить, что развитие СГХС обусловлено наличием варианта в генах, кодирующих белки, участвующие в метаболизме ХС ЛНП, что приводит к снижению клеточного захвата ХС ЛНП и избыточному отложению холестерина в тканях [44].

Патогенные варианты в гене *LDLR*

Более 90% случаев СГХС обусловлены наличием патогенного варианта в гене *LDLR* (хромосомная локализация 19p13.2), [48; 49]. Большинство обнаруженных патогенных вариантов состоят из миссенс-, нонсенс- или сплайсинговых замен (60,1%), небольших делеций и инсерций (22,7%), крупных реаранжировок (17,2%), при этом изменения, в основном, происходят в самом большом экзоне *LDLR* (экзон 4) [50]. Более 30 лет назад группой исследователей под руководством М. С. Брауна и Дж. Л. Гольдштейна было предложено [51] разделение патогенных вариантов в гене *LDLR* на пять групп: первый класс – нулевой рецептор, отсутствие синтеза, второй класс – дефект обработки, третий класс – дефект связывания, четвертый класс – нарушение интернализации, пятый класс – дефект рециркуляции.

За последнее десятилетие число вариантов в гене *LDLR*, связанных с развитием СГХС, кратно возросло. Согласно базе данных ClinVar современные генетические методы позволяют идентифицировать более 2600 вариантов (https://clinvarminer.genetics.utah.edu) по сравнению с 300, которые были известны к концу 90-х годов [52, 235].

Патогенные варианты в гене АпоВ

Распространенность патогенных вариантов в гене *AnoB* (хромосомная локализация 2p24.1) ниже в сравнении с геном *LDLR* и варьирует в интервале от 2% до 5% всех случаев СГХС. АпоВ представляет собой незаменимый аполипопротеин ХС ЛНП, а варианты в данном гене влияют на способность ХС ЛНП связываться с *LDLR* с последующим увеличением концентрации ХС ЛНП в плазме [50]. В настоящее время в гене *AnoB* обнаружено около 30 причинных

вариантов **(**http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php). По мере развития и расширения объемов генетической диагностики возрастает количество вариантов с неопределенной клинической значимостью, в связи с чем необходимы дополнительные исследования для подтверждения их вклада в развитие заболевания. Эти варианты выявлены в семьях с фенотипом СГХС, но без патогенных вариантов в гене *LDLR*. Патогенные варианты гена *AnoB* чаще встречаются среди населения Центральной Европы. Один из наиболее известных вариантов был описан в 1987 году и характеризуется заменой нуклеотида c.10580G > A, вследствие чего в положении 3527 происходит замена аргинина на глутамин (p.Arg3527Gln) [53]. Еще один вариант затрагивает тот же кодон, однако связан с иной нуклеотидной заменой – c.10579C > T, приводящей к аминокислотной замене Arg3527Trp. Чаще патогенные изменения в гене *AnoB* обычно обусловливают менее выраженный клинический фенотип, чем патогенные варианты, затрагивающие ген *LDLR* [48].

Патогенные варианты в гене *PCSK9*

В зависимости от структуры белка патогенные варианты в гене *PSCK9* (хромосомная локализация 1p32.3) делятся на потерю функции (LOF – lost of function) и усиление функции (GOF – gain of function). Первые снижают функциональную активность PCSK9, что снижает частоту его конкурентного связывания с *LDLR*, приводя к непрерывному катаболизму ХС ЛНП. Следовательно, такие варианты приводят к снижению уровня ХС ЛНП и, соответственно, снижению ССР. Напротив, варианты с GOF обуславливают развитие СГХС за счет значимого увеличения уровня ХС ЛНП в плазме крови, поскольку измененный белок PSCK9 способствует постоянной деградации LDLR, вследствие чего теряется способность эффективного удаления ХС ЛНП. Известно порядка 30 вариантов GOF, первый из которых был выявлен во французской семье с фенотипом СГХС, но без патогенных вариантов в генах *LDLR* или *AnoB*. Однако, патогенные варианты в гене *PCSK9* составляют не более 1% всех случаев СГХС [54]. Исходно в семьях с фенотипом СГХС было обнаружено лишь несколько вариантов (p.Ser127Arg, p.Asp129Gly, p.Arg215His, p.Phe216Leu,

p.Arg218Ser, p.Asp374Tyr, p.Asp374His), однако за последнее десятилетие список увеличился. Помимо описанных ранее, Abifadel с соавторами выявили два новых патогенных варианта в гене PCSK9: вариант c.323T > G p.(Leu108Arg), изученный в условиях in vitro, где была подтверждена его способность усиливать функциональную активность белка, и вариант – c.103G > T p.(Asp35Tyr), связанный с повышением внутриклеточной активности PCSK9 [55].

Патогенные варианты в других генах

Помимо генов *LDLR, APOB* и *PCSK9*, в ряде случаев с развитием СГХС ассоциированы патогенные варианты в других генах – в частности, варианты в гене аполипопротеина Е *(AnoE)*, расположенном на хромосоме 19p13.2 и играющем важную роль в метаболизме и клиренсе липопротеинов. Подтвержденным является вариант c.500_502del p.Leu167del с делецией трех пар оснований в положении 167, который вызывает удаление лейцина в области связывания *LDLR* с АпоЕ и определяет фенотип СГХС. Распространенность данного патогенного варианта низкая, и в опубликованных когортах по СГХС были выявлены лишь редкие случаи [56; 57].

Патогенные варианты в гене *LDLRAP1* (хромосомная локализация 1p36.11) ответственны за развитие аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемии. Первые случаи были выявлены между 1970-ми и 1980-ми годами у детей с тяжелым фенотипом, пограничным между гетерозиготной и гомозиготной формами, и патогенными вариантами в гене *LDLR,* однако нормальным уровнем ХС ЛНП у их родителей. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о существовании редкого рецессивного типа наследования, первоначально названного псевдогомозиготной гиперлипидемией II типа [58; 59]. Генетический дефект был описан в начале 2000-х годов, когда было обнаружено шесть различных патогенных вариантов. Этот вид гиперхолестеринемии был определен как аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия [60].

Генетическая гетерогенность СГХС обуславливает большую вариабельность фенотипа за счет различного повышения уровня ХС ЛНП в плазме крови [61; 169; 172, 292]. Средние значения ХС ЛНП в зависимости от

генотипа постепенно увеличиваются следующим образом: геСГХС < двойная гетерозигота (патогенные варианты усиления функции *LDLR-AnoB* или *LDLR-PCSK9*) < гомозиготный патогенный вариант усиления функции *AnoB или PCSK9* < гомозиготный патогенный вариант *LDLRAP1 или LDLR* -дефектные патогенные варианты < компаунд гетерозигота с *LDLR*-дефектным и *LDLR*-негативным патогенным вариантом < гомозиготные *LDLR*-негативные патогенные варианты [41]. Помимо собственно генетической гетерогенности моногенных причин СГХС тяжесть фенотипа также определяется рядом других факторов: уровнем липопротеида (а), полигенными рисками, взаимодействием генов между собой, взаимодействием генов и окружающей среды, модулирующей ролью других неизвестных менделевских генов и эпигенетическими эффектами [105; 106; 107; 108; 114; 115; 116; 117].

1.3. Сложные вопросы в диагностике семейной гиперхолестеринемии

Своевременная и точная диагностика СГХС крайне важна для ранней коррекции заболевания и предотвращения развития АССЗ в рамках концепции кумулятивного бремени атеросклероза. В 2022 году скрининг на предмет возможной СГХС у детей признан одним из лучших методов профилактики неинфекционных заболеваний [97]. Тем не менее, ряд нерешенных задач и вопросов как научного, так и организационного характера, касающихся диагностики и лечения СГХС, остаются нерешенными, несмотря на постоянно растущие научные знания о ее патогенезе, появление новой ГЛТ и многочисленные усилия организационного характера по преодолению существующих пробелов в оказании помощи уже выявленным пациентам с СГХС, например, путем повышения осведомленности о ней в обществе.

Особая социальная значимость проблемы подчеркивается тем, что во всем мире диагноз поставлен только 10% от всех предполагаемых больных, из которых только 2% случаев заболевания диагностируется в возрасте до 18 лет [98]. У большинства пациентов диагноз выставляется в возрасте старше 45 лет, когда в

большинстве случаев возможна лишь вторичная профилактика на фоне имеющегося АССЗ, что концептуально идет в разрез с современным представлением о важности «сдвига влево», с акцентом на важность коррекции субклинического атеросклероза до развития клинически ассоциированных состояний [99; 100]. Очевидна необходимость поиска новых возможностей в выявлении новых случаев заболевания на гораздо более ранних этапах жизни. Междисциплинарный подход, включающий педиатров, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, эндокринологов, дерматологов, важен для обеспечения систематического скрининга на СГХС в сочетании с обратным каскадным скринингом родственников первой степени родства пациентов [101; 102; 103; 104; 150]. Кроме того, зачастую даже после выставления диагноза, пациент не получает адекватного лечения в полном объеме. Так, данные глобального регистра Европейского общества атеросклероза по изучению СГХС – FHSC, наглядно продемонстрировали, что менее 3% пациентов достигает целевых значений ХС ЛНП, рекомендованных клиническими рекомендациями [99].

Согласно большинству локальных клинических рекомендаций разных стран, включая Российскую Федерацию, на генетическую диагностику направляется пациент, который, согласно представленным выше критериям, набирает 6 и более баллов. В связи с этим одним из важнейших вопросов в диагностике нарушений липидного обмена является изучение того, насколько клинические критерии оценки вероятности наличия СГХС чувствительны и специфичны, и насколько точно они позволяют отбирать «правильных» пациентов на генетическую диагностику; кроме того, насколько точна современная генетическая диагностика СГХС. Определенной сложностью в данном вопросе является отсутствие «золотого стандарта», так как, и в клинической, и в генетической диагностике, несмотря на большие успехи последних лет, есть пробелы, требующие дальнейшего изучения.

С учетом генетической детерминированности заболевания клинический диагноз должен быть верифицирован поиском «causal» – причинного варианта в гене, ответственном за развитие СГХС. Однако, данные опубликованных

исследований демонстрируют, что патогенные/вероятно патогенные варианты идентифицируются только у 55–80% лиц с определенной или вероятной СГХС, что позволяет предположить вклад полигенного риска или причинных вариантов в еще неизвестных генах в фенотип определенного процента пациентов [45]. Более того, роль молекулярно-генетического тестирования в клинической практике до сих пор обсуждается: большинство экспертов пропагандирует секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при подозрении на СГХС, некоторые, однако, полагают, что молекулярный тест не должен быть обязательным и что диагностика и лечение должны определяться уровнем ХС ЛНП в плазме крови. Тем не менее, важно подчеркнуть, на сегодняшний день доказано, что риск ССЗ значительно выше у лиц с патогенными вариантами [46], следовательно, с большей долей убежденности следует говорить о том, что если генетический тест на предмет СГХС доступен, то его следует проводить. Наличие варианта, ответственного за развитие СГХС, приводит к более длительному кумулятивному воздействию высоких уровней ХС ЛНП в течение жизни с последующим более высоким риском развития ИБС по сравнению с лицами с гиперхолестеринемией без генетической предиспозиции, у которых повышение уровня ХС ЛНП может отражать ограниченное во времени воздействие высокого уровня холестерина. Так, наличие «классического» патогенного варианта СГХС у лиц с уровнем ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л приводит к 3,7-кратному увеличению риска развития ИБС по сравнению с лицами с таким же повышенным уровнем ХС ЛНП, но не имеющими патогенного варианта. По сравнению с лицами без нарушений липидного обмена риск возрастает кратно, вплоть до 20 раз [45]. Более того, выявление причинного варианта в каждом конкретном случае крайне важно для последующего выполнения каскадного скрининга родственников первой линии родства [170; 171].

Данные регистровых исследований практически во всем мире демонстрируют сегодня неоптимальный уровень как своевременной диагностики, так и объема проводимой терапии и процента достижения целевых значений ХС

ЛНП, что является ключевой задачей с учетом высокой распространенности СГХС.

Одна из самых крупных работ, демонстрирующих данные международного регистра СГХС, была опубликована в 2021 году в журнале Lancet [99]. Из 61 612 пациентов, находящихся в регистре, в исследование были включены 42 167 взрослых (53,6% женщин) из 56 стран, из которых у 31 798 (75,4%) диагноз СГХС был выставлен в соответствии с критериями DLCN. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза СГХС составляла 44,4 года (32,5–56,5), однако важно отметить, что 40,2% пациентов были моложе 40 лет. Распространенность факторов риска ССЗ увеличивалась с возрастом и варьировала в зависимости от региона ВОЗ. Распространенность ИБС составила 17,4% (ОНМК – 2,1%, заболеваний периферических артерий – 5,2%), увеличиваясь в категории пациентов с более высокими значениями ХС ЛНП, не получавших ГЛТ. По данным регистра 16 803 (81,1%) получали терапию статинами, однако комбинированную терапию – лишь 3691 (21,2%). Медиана значений ХС ЛНП составила 5.43 ммоль/л (4,32–6,72) среди пациентов, не получающих ГЛТ, и 4,23 ммоль/л (3,20–5,66) среди тех, кто получал тот или иной вид терапии. Среди пациентов, принимающих препараты, только у 2,7% уровень ХС ЛНП был ниже 1,8 ммоль/л. Применение комбинированной терапии, особенно с использованием трех препаратов, включая ингибиторы PCSK9, было ассоциировано с более высокой долей и большей вероятностью снижения уровня ХС ЛНП ниже 1,8 ммоль/л. По сравнению с индексными случаями, пациенты, не являвшиеся индексными, были моложе, имели более низкие значения ХС ЛНП и более низкую распространенность факторов риска ССЗ и непосредственно ССЗ (все $p < 0,001$). В заключении публикации подчеркивается несвоевременная поздняя диагностика СГХС и редкое достижение целевых значений ХС ЛНП в соответствии с клиническими рекомендациями, что рассматривается как общая межгосударственная проблема.

Если рассматривать крупные европейские национальные регистровые исследование, посвященные СГХС, нужно отметить испанский регистр

SAFEHEART и итальянский – LipiGen. В рамках регистра SAFEHEART были проанализированы данные 1852 пациентов с фенотипом СГХС (47,5% мужчин) старше 19 лет: у 1262 (68,1%, средний возраст 45,6 лет) диагноз был подтвержден результатами молекулярно-генетического тестирования, у 590 (31,9%, средний возраст 41,3 года) патогенный вариант в генах, отвечающих за развитие СГХС, выявлен не был. Наличие ССЗ было зафиксировано у 14% пациентов с СГХС и у 3,2% лиц без СГХС ($p < 0,001$). Кроме того, частота встречаемости ССЗ была значимо выше у пациентов с нулевой мутацией по сравнению с пациентами с дефектной мутацией (14,87% против 10,6% соответственно, $p < 0,05$). Большая часть пациентов (84%) в регистре получала ГЛТ, однако только 13,6% – комбинированную терапию в виде максимальной дозы статинов в сочетании с эзетимибом. Средний уровень ХС ЛНП у пациентов с СГХС, получавших терапию, составлял 186,5 мг/дл, только 3,4% пациентов достигли уровня ХС ЛНП менее 100 мг/дл. Таким образом, несмотря на то, что большинство пациентов из категории высокого риска получали ГЛТ, частота встречаемости ССЗ и значения ХС ЛНП были высоки, а процент достижения целевых значений ХС ЛНП оставался невысоким [131].

В рамках регистра LipiGen оценивалась эффективность шкалы DLCN как инструмента для выявления пациентов с СГХС. Работа была выполнена на выборке из 1377 пациентов с подтвержденным молекулярно-генетическим диагнозом (средний возраст 42,9 ± 14,2 года). Согласно критериям DLCN 28,5% выборки были классифицированы как вероятная СГХС, а 37,9% – как подтвержденная СГХС. Особый акцент в работе был сделан на роли недостающих данных в точности шкал оценки клинической вероятности СГХС. Так, у 43,4% отсутствовал как минимум один из 8 необходимых показателей, у 10,0% – 4 и более. При анализе точности шкалы с учетом факта отсутствующих данных было показано, что чем меньше недостающих данных у пациента, тем выше вероятность выставления СГХС клинически у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом. Необходимо особо подчеркнуть, что применение расчетного метода определения ХС ЛНП до начала лечения в случае, если при

первичном осмотре и лабораторном контроле пациент уже находился на ГЛТ, повышало точность шкалы DLCN. Таким образом несмотря на то, что шкала DLCN является полезным инструментом для врачей в диагностике клинической вероятности наличия СГХС, ее применение может быть ограничено сложностью получения всей необходимой информации [132].

В 2024 году были представлены данные британского регистра пациентов с СГХС. Проф. Steve E Humphries и Beth Woods с коллегами опубликовали данные электронных медицинских карт 875 семей и их 5958 родственников в Уэльсе и Уэссексе с целью изучения структуры генетического тестирования, причин отказа от него и оценки влияния методов связи на вероятность тестирования родственников, используя в качестве статистической модели логистическую регрессию [95]. Проведение каскадного тестирования было ограничено как сложностями организационного характера, так и индивидуальными обстоятельствами, в частности, молодым возрастом и частым проживанием родственников далеко от пробанда. В этом же году были опубликованы данные польского регистра по пациентам с СГХС [96]. В регистр было включено 173 пациента с гетерозиготной СГХС: 82,1% составляли взрослые (n = 142), средний возраст взрослого населения составил 40 лет (диапазон: 27–57). Результаты молекулярно-генетического тестирования выявили, что у 76,6% пациентов обнаружен патогенный вариант в гене рецептора *LDLR*, у 23,4% – патогенный вариант в гене *ApoB*. В рамках стратификации ССР пациенты были разделены на высокий (70,7%), очень высокий (22,1%) и экстремальный (7,1%) риск. Тройная ГЛТ позволила достичь целевых показателей ХС ЛНП у 61,76% взрослых и 70,97% детей. На момент включения в регистр 36,62% взрослых пациентов не получали терапию статинами. Эзетимиб был назначен 57,27% пациентов (в основном, в составе комбинированной терапии), а ингибиторы PCSK9 – 28,17% пациентов. Комбинированная ГЛТ не оказала существенного влияния на исходный уровень липопротеина (а) (Лп(а)) Лп(а) (p = 0,134). Многофакторный регрессионный анализ позволил выделить ключевые факторы достижения целевых показателей ХС ЛНП: общий балл DLCN, категория DLCN,

а также применение эзетимиба и ингибиторов PCSK9 в составе комбинированной ГЛТ. Кроме того, в публикации подчеркивалось, что диагноз СГХС в Польше зачастую выставляется несвоевременно, в возрасте старше 40 лет, а многие из пациентов, даже находящиеся в регистре, до сих пор не достигли целевых значений ХС ЛНП.

Если говорить о состоянии проблемы в РФ, необходимо отметить, что в 2017 году был инициирован старт работы регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого ССР с недостаточной эффективностью, проводимой ГЛТ в РФ (РЕНЕССАНС), целью которого стал максимальный охват не только пациентов с СГХС, но и больных с АССЗ, у которых ГЛТ не позволяла добиться целевого уровня ХС ЛНП. Всероссийский регистр позволил накопить ценную информацию о фенотипическом профиле пациентов с СГХС в РФ. На 2019 год было включено 1208 пациентов, средний возраст на момент включения составил 54 ± 13 лет, ОХ – 9,4 ± 2.3 ммоль/л, ХС ЛНП – 6,6 ± 2,1 ммоль/л; ИБС была верифицирована у 45% пациентов, повышенный уровень Лп(а) – у 42% лиц. Однако, ввиду отсутствия возможности рутинного выполнения молекулярно-генетического тестирования, процент лиц с известными данными, даже внутри регистра, был и остается крайне невысоким, что делает невозможной работу по изучению фенотип – генотипических корреляций и возможностей оптимизации лечебно-диагностического процесса.

Таким образом, с учетом представленных регистровых данных разных стран, включая РФ, логично предположить, что на сегодняшний день оптимальные инструменты скрининга и верификации заболевания на популяционном уровне еще не найдены. Кроме того, ввиду существования региональных особенностей генетической структуры и ее недостаточной изученности в РФ важным представляется фенотип-генотипического профилирование пациентов с СГХС в одном из регионов РФ и сопоставление с Европейским регионом в Западной Европе.

Нерешенные вопросы клинической диагностики семейной гиперхолестеринемии

Существующие клинические шкалы вероятности наличия СГХС имеют ряд ограничений. Во-первых, они представляют собой диагностические инструменты для тяжелого фенотипа, так как большинство критериев предполагают нахождение пациента уже в зоне вторичной профилактики, что делает их не вполне эффективными для ранней диагностики СГХС на этапе асимптомного атеросклероза. Кроме того, зачастую получаемая ГЛТ на момент использования критериев может маскировать первоначально существенно более высокие уровни несмотря на то, что в ряде работ были продемонстрированы попытки расчета уровней ХС ЛНП до начала лечения на основе данных о получаемом характере и объеме ГЛТ [110].

Ряд исследований подтверждают данные опасения, демонстрируя значительную вариабельность точности клинических алгоритмов у лиц с генетически подтвержденной СГХС [111; 112]. Недавний анализ Mohammadnia N. с соавт. [111] показал, что чувствительность имеющихся в настоящее время шкал клинической диагностики СГХС у лиц с в патогенными вариантами в генах, отвечающих за развитие СГХС, составляет 9% для DLCN ≥ 6, 17% – для критериев Саймона-Брума и 31% – для критериев MEDPED. В другом исследовании были проанализированы результаты генетического тестирования и клинические данные 50 726 человек, продемонстрировавшие, что только 24% из 215 носителей патогенного варианта СГХС соответствовали клиническим критериям определенной или вероятной СГХС. Что еще более важно, 44% были классифицированы как «маловероятная СГХС» согласно клиническим критериям, в связи с чем, сегодня все больше и больше работ нацелено на выявление уязвимых зон в клинической диагностике заболевания, а также возможных подходов к их преодолению [113; 149; 150].

Одним из наиболее уязвимых звеньев в существующей системе клинической оценки вероятности наличия СГХС является пальпаторная оценка

ксантом, наличие которых напрямую коррелирует с величиной ХС ЛНП и выраженностью как доклинических, так и клинических форм атеросклероза, однако именно точность оценки их наличия является краеугольным камней проблемы [173; 174; 175; 176]. Ксантомы сухожилий представляют собой накопления коллагена и макрофагов, содержащие эфиры холестерина, в связи с чем ксантоматоз ассоциируется с гиперлипидемией [186]. Классической локализацией ксантом являются ахилловы сухожилия, реже – сухожилия разгибателей рук. Встречаются также эктопические ксантомы, в том числе у пациентов с СГХС [152]. При пальпаторном осмотре сухожилий пациента с подозрением на СГХС важно предварительное исключение других состояний, потенциально приводящих к их утолщению: тендинитов, бурситов, травм, ревматоидного артрита с формированием узелков в сухожилиях, подагры с формированием тофусов. Ряд попыток определения механизма отложения липидов в ксантомах сухожилий в рамках экспериментов с введением изотопного ХС ЛНП, меченного технецием-99м, позволили предположить существование обмена холестерина между плазмой и ксантомами [187; 188]. Факт попадания липидов в ксантомы из циркулирующего русла, а не путем местного синтеза, подтверждается также работами с выполнением биопсии, указывающими на активное поглощение ХС ЛНП макрофагами в ксантомах [189]. Предполагается, что ХС ЛНП из плазмы захватывается и впоследствие окисляется гликозаминогликанами матрицы сухожилия. После этой модификации окисленный ХС ЛНП поглощается макрофагами, что способствует образованию пенистых клеток [194]. У пациентов без нарушений липидного обмена формирование ксантом обусловлено иными механизмами: при церебротендинозном ксантоматозе – отсутствием CYP27A1, при дефекте функции холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) механизм образования ксантом до конца не ясен [196; 197].

Если обратиться к фенотипу пациентов с СГХС и ксантомами сухожилий, то в первую очередь необходимо отметить данные, свидетельствующие о наличии ассоциации между толщиной ахиллова сухожилия и уровнем ХС ЛНП [199; 200],

а также возрастом [201; 202; 203; 204]. С учетом этих данных был предложен расчет балла «холестерин х годы», позднее было показано, что толщина ахиллова сухожилия была ассоциирована с этим баллом сильнее у пациентов с гомозиготной СГХС, что укладывается в современную концепцию о кумулятивном бремени холестерина [205; 206].

В рамках существующих шкал оценки клинической вероятности СГХС ксантомы сухожилий должны быть оценены визуально в рамках клинического осмотра. Однако, вероятно, подобная оценка может иметь ряд недостатков в силу своей субъективности, кроме того не способствует диагностике на ранних стадиях формирования ксантом [207; 208; 214]. Рентгенография – это первый метод визуализации, который был предложен для оценки сухожильных ксантом. Проекции с использованием специализированных параметров для визуализации мягких тканей голеностопного сустава позволяют выявить кальцификацию в области ксантоматозного поражения и измерить передне-задний размер ахиллова сухожилия [208; 209; 210]. Однако, необходимо учитывать, что рентгенография является проекционной методикой, которая не позволяет выявлять структурные изменения до увеличения размеров сухожилия [192].

Компьютерная томография (КТ) представляет ахиллово сухожилие как мягкотканевую структуру с низкоплотным подкожным жиром. Высокая контрастность между ахилловым сухожилием и окружающей жировой тканью обеспечивает возможность точного измерения размеров сухожилия, однако не позволяет эффективно использовать измерение его плотности. При использовании данной методики в рамках исследований не было получено различий в группе пациентов с нарушениями липидного обмена по сравнению с группой лиц без дислипидемии [215]. Магнитно-резонансная томография также может быть использована для оценки ксантом ахилловых сухожилий, демонстрируя однородную низкую интенсивность сигнала на всех импульсных последовательностях, за счет чего передняя граница сухожилия выглядит прямой. Аномальные магнитно-резонансные признаки ахиллова сухожилия у пациентов с СГХС включают в себя увеличение переднезаднего размера, выпуклую переднюю

границу и диффузную пятнистую структуру [211; 212]. Эта пятнистая структура состоит из множества других с низкой интенсивностью сигнала одинакового размера, окружённых тканью с высокой интенсивностью сигнала. Несмотря на отсутствие гистологического подтверждения, считается, что структуры с низкой интенсивностью сигнала представляют собой коллагеновые волокна, в то время как структура с высокой интенсивностью сигнала может представлять собой инфильтрированные пенистые клетки и ассоциированную воспалительную реакцию [213]. Однако, независимо от используемой импульсной последовательности, магнитно-резонансная томография не позволяет визуализировать дискретные узлы в структуре ксантом [211].

Ультразвуковая диагностика представляется предпочтительной методикой визуализации для оценки ксантом ахилловых сухожилий [190; 191; 192; 195; 198]. Одним из первых упоминаний в литературе о потенциальной роли ультразвуковой диагностики ксантом ахилловых сухожилий является работа Bureau N.J. и Roederer G. [153]. В рамках исследования было обследовано 94 пациента (52 женщины, возраст 12–73 года) с подтвержденным диагнозом СГХС. Ахилловы сухожилия были обследованы пальпаторно и с помощью ультразвукового исследования. Размер и эхоструктура ахилловых сухожилий классифицировались как нормальные, с гипоэхогенными узелками (первая степень) или диффузно гипоэхогенные с гетерогенной эхоструктурой (вторая степень). У 62 пациентов при физикальном обследовании были выявлены ксантомы ахилловых сухожилий, у 57 из них (92%) при ультразвуковом исследовании были обнаружены аномально большие сухожилия (≥ 7,1 мм). Эхоструктура первой или второй степени, соответствующая ксантоматозу, была обнаружена как минимум в одном ахилловом сухожилии у всех 62 пациентов. Из 94 пациентов в исследуемой группе у 32 результаты физикального обследования на наличие ксантом ахилловых сухожилий были отрицательными или неопределенными. Ультразвуковое исследование показало, что у 2 (6%) пациентов в данной группе ахиллово сухожилие было увеличено (≥ 7,1 мм), а эхоструктура первой или второй степени, соответствующая ксантоматозу, была

обнаружена у 26 (81%) из этих 32 пациентов. Таким образом, было показано, что ультразвуковое исследование значительно более чувствительно, чем физикальное обследование, для выявления ксантом ахилловых сухожилий у пациентов с геСГХС и нормальным размером ахиллова сухожилия.

В работе Olivier S Descamps с соавторами оценивалась чувствительность и специфичность клинических и ультразвуковых характеристик сухожилий на основе данных 127 пациентов с СГХС и молекулярно-генетическим подтверждением диагноза и 160 лиц в контрольной группе [154]. В рамках клинического осмотра ни у одного из лиц контрольной группы и у 29% лиц с СГХС (17% женщин и 38% мужчин) не было обнаружено ксантом ахилловых сухожилий, кроме того ни у одной женщины и только у 6% мужчин с СГХС – в сухожилиях разгибателей кисти. При ультразвуковом исследовании среди целого перечня количественных параметров толщина ахиллова сухожилия продемонстрировала наибольшую точность. Толщина жировой ткани более 5,8 мм была классифицирована как пороговое значение для диагностики СГХС, обеспечивая чувствительность 75% и специфичность 85%.

В 2005 году группой испанских ученых в рамках регистрового исследования был обследован 951 пациент с молекулярно-генетическим диагнозом СГХС, из которых у 278 (29,2%) были обнаружены ксантомы сухожилий, частота встречаемости которых увеличивалась с возрастом: от 6,9% у лиц в возрасте от 20 до 30 лет до 38,3% в возрасте от 51 до 60 лет, с уменьшением, однако, у лиц старше 60 лет [155]. Общий холестерин (ОХ) и ХС ЛНП были выше у пациентов с ксантомами в сравнении с пациентами без них: 439,0 ± 78,5 мг/дл и 363,1 ± 76,5 мг/дл против 400,6 ± 73,4 и 323,3 ± 71,0 соответственно, $p = 0,001$. Значения Лп(а) и патогенный вариант в гене рецептора *LDLR* не продемонстрировали влияния на различия между группами. При многофакторном анализе возраст, мужской пол, уровень ХС ЛНП и артериальная гипертензия показали значимую положительную связь с наличием ксантом сухожилий.

Ультразвуковое изображение нормального ахиллова сухожилия характеризуется наличием множества параллельных линейных эхосигналов,

которые создают волокнистую структуру. Несмотря на отсутствие гистологического подтверждения ввиду того, что биопсия сухожилий выполняется крайне редко по этическим соображениям, локальные гипоэхогенные участки или диффузная гетерогенная эхоструктура считаются признаком ксантомы ахиллова сухожилия, если у пациента в анамнезе не было указаний на перенесенную травму или тендинит [193; 194]. Утолщение ахиллова сухожилия считается ключевым признаком наличия ксантомы. Согласно ряду исследований, у пациентов с СГХС переднезадний диаметр сухожилия > 5,8–7,1 мм должен быть рассмотрен как отклонение от нормы [192; 216]. Однако, только в одном из вышеперечисленных исследований диагноз СГХС был подтвержден молекулярно-генетическим тестированием [217]. Кроме того, ультразвуковая диагностика оценивается не только с точки зрения ее возможностей в рамках первичной диагностики ксантом при СГХС, но и с целью оценки ответа на лечение. Так, в одной из работ Alam L. с соавторами переднезадний диаметр ахиллова сухожилия у пациентов с СГХС значимо уменьшался на фоне эффективной ГЛТ [218].

Учитывая все вышеперечисленное, ультразвуковая диагностика сегодня рассматривается в качестве инструментального метода выбора, так как представляет собой оптимальное соотношение временных и финансовых затрат к объему получаемой информации в ходе исследования при отсутствии лучевой нагрузки в отличие от других методик. Целый ряд работ продемонстрировал потенциальную способность ультразвуковых методов к точной детекции ксантом ахилловых сухожилий [156], однако без попытки имплементации данных методик в действующие клинические протоколы оценки вероятности наличия СГХС с целью их оптимизации.

Нерешенные вопросы генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии. Фокус на варианты неопределенной клинической значимости

В настоящее время наиболее часто используемым методом молекулярно-генетической диагностики СГХС является таргетное секвенирование основных генов. Однако, наряду с накоплением ценной информации и генетической природе заболевания, необходимо отметить, что многое в диагностике СГХС остается не до конца изученным. Так, данные крупного исследования, включающего около 20 тысяч человек, показали, что у лиц с уровнем ХС ЛНП ≥ 4,9 ммоль/л патогенный вариант в одном из трех генов, отвечающих за развитие СГХС (*LDLR, APOB и PCSK9*), был обнаружен лишь у 1,7% участников [46]. Аналогичные результаты были получены группой ученых из США [118] в работе с использованием экзомного секвенирования и электронных медицинских карт 50 726 человек, продемонстрировавшей, что классические патогенные варианты СГХС объясняют лишь 2,5% случаев тяжелой гиперхолестеринемии. В 2020 году на когорте 48 741 человека из данных Биобанка Великобритании моногенный вариант, ассоциированный с СГХС, был выявлен только у 0,57% лиц [119]. Данные голландской когорты пациентов с СГХС показали, что у 85% пациентов не удалось получить генетическое подтверждение СГХС в классическом варианте [120].

Кроме того, несмотря на прогресс в области генетической диагностики в целом и СГХС в частности, данное тестирование сопровождается наличием проблем в точной интерпретации обнаруженных вариантов с точки зрения их потенциального влияния на развитие заболевания. Чтобы внести некую структурность в проблему классификации/интерпретации генетических вариантов, Американский колледж медицинской генетики и геномики (ACMG) создал клинические рекомендации по стандартам интерпретации различных вариантов [47], которые пересматривались в 2007, 2015, 2020 и 2023 годах. Эти рекомендации детально описывают процедуру классификации и интерпретации

генетических вариантов на основе популяционных баз данных, что необходимо для определения частоты встречаемости варианта в больших популяциях, и позволяют разделить варианты на пять типов: патогенный, вероятно патогенный, вариант неопределенной клинической значимости – VUS (variant of uncertain clinical significance), вероятно доброкачественный, доброкачественный. Наличие патогенных/вероятно-патогенных вариантов определяет возможность подтверждения положительного диагноза, тогда как VUS не могут ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз, поскольку данные по этим вариантам противоречивы (согласно критериям доброкачественности и патогенности вариантов), что, безусловно, подчеркивает важность дальнейших исследований в этой области. Рекомендации ACMG для клинических лабораторий предполагают, что лаборатории должны сообщать о всех обнаруженных VUS, которые были ассоциированы с фенотипом заболевания. Однако, даже с учетом подробных критериев, изложенных ACMG, процесс классификации вариантов все еще часто вызывает затруднения несмотря на то, что предпринимаются усилия по обмену данными между лабораториями и приведению классификации к более единообразному виду. Обнаружение VUS по результатам генетического тестирования порождает практикующими врачами ряд вопросов, в частности, как трактовать данный результат в беседе с пациентом и нужно ли учитывать данный факт при определении тактики ведения пациента. Рекомендации ACMG по классификации вариантов комментируют данную ситуацию следующим образом: «Вариант неопределенной значимости не должен использоваться для принятия клинических решений. Необходимо предпринять все усилия для реклассификации варианта в патогенный или не патогенный. До тех пор, пока нет возможности определиться со степенью патогенности варианта, целесообразно динамическое наблюдение за пациентом с целью своевременного обнаружения фенотипа заболевания» [50]. В некоторых случаях, как отмечает ACMG, значимость VUS может быть уточнена с помощью тестирования членов семьи и сопоставления этих результатов с их фенотипом. Другим возможным вариантом является проведение исследований, которые могут определить функциональные

последствия данного варианта гена, однако эти анализы обычно выполняются в профильных научных лабораториях и их доступность для широкого клинического использования ограничена.

Так, и в рамках генетической диагностики СГХС, идет процесс накопления перечня VUS, клиническое значение которых в настоящее время до конца не ясно, что является большой дилеммой как для врачей – генетиков, так и для клиницистов и пациентов. Одной из ключевых групп, занимающейся вопросами реклассификации VUS, является научная группа под руководством проф. M. Arca. В 2021 году была опубликована работа о важности реклассификации патогенности вариантов, ассоциированных с фенотипом СГХС, на выборке жителей Италии, в которой подчеркивалось, что значения ХС ЛНП у пациентов с VUS были ближе к значениям ХС ЛНП пациентов с вероятно патогенными вариантами, чем с вероятно доброкачественными [65]. В 2022 году группа японских ученых опубликовала результаты 12-летнего проспективного наблюдения, в рамках которого было продемонстрировано, что наличие у пациентов патогенных вариантов и VUS было ассоциировано с MACE в отличие от пациентов без патогенных вариантов [66]. Функциональные исследования конкретных вариантов в гене могут быть использованы в работе по изменению статуса VUS, что требует, однако, длительной и кропотливой работы. В 2022 году группой португальских ученых 7 вариантов были переведены в статус вероятно патогенных [67], а в 2025 году учеными под руководством проф. M. Arca – еще 3 варианта из 19 обнаруженных VUS [68].

С учетом гетерогенности структуры генетически детерминированных дислипидемий в отдельных когортах и этнических группах крайне важны локальные исследования генетической архитектуры заболевания [144; 258]. Если говорить о данных, полученных в РФ, одной из работ, продемонстрировавших национальное своеобразие генетической структуры СГХС даже по сравнению с рядом европейских стран, было исследование, выполненное под руководством М.Ю. Мандельштама, однако данная работа анализировала патогенные варианты лишь в гене *LDLR* [3]. Из диссертационных работ отечественных авторов

необходимо отметить работу Шахтшнейдер Е.В., в рамках которой впервые выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование и изучен спектр редких вариантов 43 генов у лиц с СГХС в Западной Сибири, а также описан ряд вариантов в гене *LDLR*, ранее не описанных в литературе [10]. В 2025 году были опубликованы данные генетического тестирования 125 пациентов с подозрением на СГХС, среди которых у 44 пациентов был обнаружен патогенный вариант и у 7 пациентов – VUS [4], однако дальнейшее детальное изучение VUS с целью их реклассификации не входило в задачи данного исследования.

1.4. Инновационные подходы в идентификации пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Фокус на протеомику

Термин «протеомика» появился более 40 лет назад для описания широкопанельной оценки белков в тканях или образцах крови, которое нашло применение в исследованиях, посвященных изучению ССЗ [69; 70]. На сегодняшний день протеомика используется для решения широкого спектра задач: сканирования сложных биологических смесей и выявления белков, дифференцирующих группы, составления каталогов образцов, содержащих сотни белков, получения структурной информации в результате секвенирования белков, анализа взаимодействий белков и белковых комплексов. В контексте заболеваний сердечно-сосудистой системы протеомика полезна для выявления патогенеза и прогрессирования большого спектра заболеваний, включая АССЗ [78; 79].

За последнее десятилетие пропускная способность протеомики значительно увеличилась благодаря технологическим достижениям, включая усовершенствование подготовки образцов, анализ на основе масс-спектрометрии, поиск в базах данных и методы биоинформатики, которые упрощают интерпретацию данных. Трансляция открытий, полученных с помощью протеомики, в прикладные области кардиологии является перспективной опцией на пути к пересмотру подходов к диагностике, оценке ССР и ведению пациентов как с клиническими, так и доклиническими формами атеросклероза.

Сложность протеома подчеркивается недавними исследованиями, продемонстрировавшими, что фенотип не определяется исключительно информацией, закодированной в геноме [71; 72; 73]. Очевидно, что посттрансляционные модификации, некодирующие РНК (включая микроРНК), эпигенетические изменения и взаимодействия белков могут оказывать значимое влияние на фенотип. Основная цель кардиоваскулярной протеомики заключается в том, чтобы использовать и лучше понять эту молекулярную сложность как средство для открытия новых эффективных стратегий профилактики и лечения АССЗ [76].

Необходимо отметить, что сегодня используется как таргетированная, так и нетаргетированная протеомика в зависимости от конкретных задач исследования: нецелевые протеомные подходы лучше подходят для решения задач на ранних этапах поиска биомаркеров, в то время как целевые подходы предпочтительны для валидации и оценки целесообразности внедрения биомаркера в системы диагностики заболевания и при рестратификации риска. [94].

Идентификация кандидатов в биомаркеры некроза кардиомиоцитов является одним из примеров использования протеомики для выявления новых индикаторов повреждения сердца. Разработка более чувствительного теста на тропонин позволила продемонстрировать, как протеомика способствовала улучшению диагностических методов, позволив реализовать более точную диагностику острого коронарного синдрома в реальной клинической практике [74; 75]. Однако, важной задачей протеомики является не только выделение новых биомаркеров – «золотых стандартов», но и улучшение диагностических возможностей, а именно повышение точности стратификации пациентов на подгруппы. На пути реализации второй задачи одной из сложностей является невозможность выделения четких фенотипов, которые бы позволяли ответить на поставленные вопросы в рамках «чистого» эксперимента. Зачастую, это связано с тем, что внутри групп пациентов с такими распространенными в кардиологии состояниями, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, отмечается высокая вариабельность этиологических и патогенетических причин,

что может приводить в свою очередь к существенной вариабельности белков, представляющих интерес в рамках протеомного анализа. Кроме того, уровень компетенции исследовательской группы на каждом этапе – от проектирования эксперимента до подготовки образцов, владения современным протеомным оборудованием и непосредственно масс-спектрометрическим анализом, влияет на качество итоговой работы, в связи с чем сегодня для решения определенных задач часто используются многоцентровые и даже международные научные коллаборации, позволяя отобрать требуемые выборки пациентов и количественно, и фенотипически, а также стандартизовать протоколы лабораторных работ, что бесспорно повышает воспроизводимость и надежность полученных результатов [76].

Учитывая ограничения в точности клинических шкал оценки ССР, в частности системы оценки риска развития АССЗ 2 (Systematic COronary Risk Evaluation 2), рекомендованной к использованию ключевыми клиническими рекомендациями, необходимы новые алгоритмы оценки риска, обеспечивающие персонализированный подход и определяющие индивидуальные риски развития или рецидива АССЗ. Одной из ключевых работ, посвященных потенциальным возможностям протеомики в предикции АССЗ, является публикация 2023 года группы авторов под руководством проф. Erik S.G. Stroes и проф. A.L. Catapano [80]. Благодаря значительному совершенствованию методов анализа, многомаркерные протеомные и липидомные панели могут быть эффективны даже в высокопроизводительной рутинной практике. В свою очередь новые подходы, основанные на машинном обучении, облегчают использование многокомпонентных данных, полученных в результате протеомного анализа, для прогнозирования риска АССЗ. Более десятка крупных ретроспективных исследований с использованием различных панелей биомаркеров и различных статистических методов продемонстрировали дополнительную прогностическую ценность этих панелей по сравнению с традиционно используемыми клиническими шкалами оценки риска [81–89]. Однако, очевидна необходимость проспективных исследований для оценки клинической пользы использования

панели биомаркеров в клинической стратификации риска развития АССЗ. В дополнении к данным генетической предиспозиции и фенотипу пациента с высокими рисками развития АССЗ, протеомика и липидомика, вероятно, могут вносить вклад в понимание сложного многофакторного процесса, лежащего в основе риска АССЗ у отдельных лиц.

С учетом высокой патофизиологической вариабельности многих состояний в кардиологии такое генетически детерминированное заболевание как СГХС является сравнительно надежной группой для реализации задач, которые потенциально возможно успешно решить с использованием протеомики. Однако, данных работ касаемо СГХС на сегодняшний день крайне мало ввиду новизны самого метода. Одной из первых и немногих работ, посвященных возможностям омиксных технологий у пациентов с СГХС, является публикация группы ученых из Чехии [92]. В рамках исследования изучалось влияние различных типов ГЛТ на плазменные уровни 184 белков, ассоциированных с ССЗ, у пациентов с СГХС. Пациенты были разделены на две группы: получающие ГЛТ без афереза (N = 8) и с аферезом (N = 7). Протеомный анализ был выполнен с помощью высокопроизводительной методики с применением панелей Olink Proseek® Multiplex CVD II и CVD III. Было показано, что ГЛТ значимо ($p < 0,01$) влияла на 10 белков плазмы (TM, DKK1, CCL3, CD4, субъединица B PDGF, AGRP, IL18, THPO и LOX1 снизились, ST2 увеличился). В группе комбинированного лечения ГЛТ и аферезом было выявлено значимое влияние на 18 белков плазмы (LDLR, PCSK9, MMP-3, GDF2, CTRC, SORT1, VEGFD, IL27, CCL24 и KIM1 снизились, OPN, COL1A1, KLK6, IL4RA, PLC, TNFR1, GLO1 и PTX3 увеличились, $p < 0,006$). В работе подчеркивалось, что ГЛТ повлияла, в основном, на биомаркеры, участвующие в поддержании функции сосудистого эндотелия, в то время как комбинированная группа: ГЛТ и аферез, повлияла на белки, играющие роль в воспалении и участвующие в метаболизме холестерина.

Двумя годами позднее группа ученых из Франции под руководством проф. Kontush опубликовала данные исследования, посвященного использованию омиксного подхода в изучении структурно-функциональных особенностей ХС

ЛВП при СГХС, ассоциированной с вариантами в гене PCSK9 [93]. Целью данной работы была оценка изменения физиологии ХС ЛВП, вызванного PCSK9, которое потенциально может способствовать формированию профиля ССР. В работу были включены образцы 33 пациентов с СГХС, включая пациентов с генетическими вариантами усиления функции PCSK9 (N = 11), а также из двух контрольных групп: пациентов с СГХС – с генетическими вариантами в гене LDLR (N = 11), и пациентов без генетически детерминированных нарушений липидного обмена (N = 11). Для изучения функциональных и композиционных характеристик ХС ЛВП были выполнены протеомный и липидомный анализ. В группе СГХС, ассоциированной с вариантами в гене *PCSK9,* были выявлены множественные нарушения функции ХС ЛВП в сравнении с двумя контрольными группами, которые проявлялись в снижении антиоксидантной, антиапоптотической, антитромботической и противовоспалительной активности. Таким образом, впервые были получены данные, дающие представление о влиянии генетических вариантов PCSK9 с усилением функции на структурно-функциональные взаимосвязи с ХС ЛВП.

Важно отметить, что несмотря на актуальность поиска новых биомаркеров, позволяющих дифференцировать генетически детерминированные нарушения липидного обмена от дислипидемий без генетической предиспозиции, потенциальную возможность омиксных технологий выделить подобные биомаркеры, а также высокую социальную важность выполнения этой задачи внутри генетически детерминированных дислипидемий, именно для СГХС, с учетом ее высокой частотой встречаемости в популяции РФ, подобных данных крайне мало.

1.5. Организационные аспекты выявления и ведения пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Несмотря на большой научный рывок в области как клинического, так и генетического тестирования на предмет наличия СГХС, с учетом данных

современных регистровых исследований, в частности в РФ, очевидна необходимость оптимизации мер организационного характера по выявлению и своевременному управлению заболеванием [6; 7; 8; 9].

Так, данные регистра РЕНЕССАНС в 2019 году продемонстрировали недостаточную приверженность и невысокую эффективность текущей ГЛТ у пациентов с СГХС, находящихся в регистре [7]. Что касается первичного выявления пациентов с СГХС, крайне важно отметить, что с учетом данных по распространенности СГХС в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых ЗаболЕваний в регионах Российской Федерации) и данных реальной клинической практики о частоте выявления пациентов с СГХС, вероятно, более 90% больных все еще остаются неявленными [37; 157; 158].

Для разработки пошагового плана действий необходимо четкое понимание спектра проблем и конкретных путей их решения. Одним из современных подходов к решению данной проблемы выступает имплементационная наука. Ее основная задача заключается в разработке и изучении методов, позволяющих эффективно интегрировать положения клинических рекомендаций в реальную медицинскую практику, а также в выявлении факторов, ограничивающих применение научно обоснованных методов диагностики и лечения. Имплементационную науку можно рассматривать как научное направление, изучающее способы систематического внедрения результатов исследований и доказательных практик в повседневную деятельность медицинских организаций (МО) с целью повышения качества и эффективности оказываемой помощи [133].

Важной задачей данного направления является сокращение разрыва между полученными научными знаниями и их практической реализацией в системе здравоохранения. Значимость имплементационной науки определяется прежде всего возможностью выявлять конкретные препятствия и условия, которые затрудняют применение рекомендованных медицинских вмешательств в реальной клинической среде. Анализ таких факторов позволяет разрабатывать комплекс мероприятий, направленных на устранение выявленных проблем и совершенствование качества медицинской помощи. Постепенное расширение

научной базы в этой области способствовало формированию широкого спектра инструментов и стратегий, ориентированных как непосредственно на пациентов, так и на различные уровни организации системы здравоохранения.

Методология имплементационной науки может применяться в рамках описательных, аналитических и интервенционных исследований. Описательный подход позволяет оценить имеющиеся ресурсы системы здравоохранения, доступность медицинской помощи и фактическую степень соблюдения положений клинических рекомендаций. Целью аналитических исследований является определение факторов, условий и барьеров, препятствующих их полноценному внедрению. Интервенционные исследования, в свою очередь, направлены на изучение эффективности конкретных инструментов и стратегий, предназначенных для повышения результативности внедрения рекомендаций в повседневную клиническую практику.

В целом имплементационная наука охватывает три взаимосвязанных направления:

– выявление и системный анализ факторов, затрудняющих внедрение рекомендованных практик;

– разработку совместно с заинтересованными участниками целевых решений, ориентированных на устранение выявленных препятствий;

– практическое тестирование и последующую оценку эффективности выбранных имплементационных стратегий [134].

Начальным этапом реализации имплементационного исследования и важной составляющей его методологии является определение проблемной области в выбранной сфере. Одним из наиболее простых, эффективных и распространённых способов выявления барьеров выступает проведение опросов. Их важным преимуществом является возможность получения значительного объёма информации от большого числа респондентов. Продуманная структура вопросов и чёткая формулировка их содержания позволяют собрать сведения о существующих проблемах, потребностях, ожиданиях и предложениях участников исследования. После определения ключевых барьеров предусмотрено

использование специализированных концептуальных моделей, позволяющих адаптировать стратегии внедрения. Наиболее распространёнными инструментами в этой области являются консолидированная структура исследований внедрения (CFIR – Consolidated Framework for Implementation Research) и модель теоретических доменов (TDF – Theoretical Domains Framework).

CFIR представляет собой широко применяемую концептуальную модель, позволяющую всесторонне анализировать факторы, влияющие на эффективность внедрения клинических рекомендаций в практическую деятельность [135]. Предлагаемая структура систематизирует значительный объем информации и включает пять ключевых доменов, каждый из которых отражает определенную группу факторов, способных влиять на эффективность внедрения:

– характеристики вмешательства – свойства и особенности метода или практики, которые определяют потенциальную успешность их внедрения. К ним относятся качество и убедительность имеющихся доказательств, преимущества вмешательства перед существующими альтернативами, возможность его адаптации и предварительного тестирования, экономическая составляющая и другие характеристики;

– внешняя среда – совокупность факторов, находящихся за пределами медицинской организации и способных воздействовать на процесс внедрения. К ним относятся потребности пациентов и доступность необходимых ресурсов, конкурентная среда между медицинскими организациями, а также политические, нормативные и управленческие условия функционирования системы здравоохранения;

– внутренняя среда – особенности организации, в которой осуществляется внедрение. Этот домен охватывает формальные и неформальные коммуникации, организационную культуру и ценности, отношение сотрудников к предстоящим изменениям, степень их готовности к внедрению новых подходов, а также наличие кадровых, материальных и иных необходимых ресурсов;

– характеристики участников – индивидуальные особенности специалистов, вовлечённых в процесс внедрения, включая уровень знаний и

представлений о предлагаемых вмешательствах, отношение к ним, а также личностные качества, которые могут оказывать влияние на эффективность реализации;

– процесс реализации – последовательность этапов реализации вмешательства, включающая планирование, непосредственное внедрение и последующую оценку результатов. Важным элементом является взаимодействие с различными заинтересованными сторонами, в том числе с лидерами мнений.

Преимущество использования модели CFIR заключается в её гибкости: исследователь может выбирать те конструкты, которые наилучшим образом соответствуют условиям конкретной практической области и задачам проводимого исследования.

Другой комплексной моделью, применяемой для анализа барьеров внедрения, является TDF [136]. Данная концептуальная структура включает 14 доменов, сформированных на основе 128 конструкций, заимствованных из 33 теорий поведения, связанных с факторами, определяющими поведение участников системы здравоохранения. Модель TDF охватывает широкий спектр возможных механизмов, влияющих на изменение поведения. Её ключевым преимуществом является акцент на индивидуальных факторах, что позволяет более точно выявлять существующие барьеры и определять необходимые меры вмешательства.

В ряде исследований описано совместное использование моделей CFIR и TDF [137]. Однако, учитывая их значительное сходство в практическом применении, одновременное использование нескольких концептуальных структур может усложнить исследовательский процесс и не всегда приводит к ожидаемым результатам.

Разнообразные стратегии, направленные на повышение эффективности внедрения клинических рекомендаций в практическую медицинскую деятельность, подробно описаны в двух ключевых документах: Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) [138] и Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) [139]. Экспертным сообществом в области

имплементационной науки предложено 73 стратегии, объединённые в девять основных категорий, которые могут применяться с учётом особенностей конкретной проблемной области.

Большинство стратегий, представленных в рамках ERIC (54 из 73), рассматриваются исследователями как крайне значимые и необходимые для успешного внедрения положений клинических рекомендаций в практическое здравоохранение [140]. Такая оценка может объясняться разнообразием существующих барьеров, а также ограниченными возможностями реализации некоторых стратегий в конкретных локальных условиях.

Следует также учитывать, что процесс реализации имплементационных стратегий нередко носит циклический характер. Анализ эффективности применяемых подходов позволяет выявить, почему одни стратегии оказываются результативными, а другие не приводят к ожидаемым изменениям. В ходе такого анализа могут обнаруживаться новые барьеры, требующие разработки дополнительных решений для более успешного внедрения рекомендаций в повседневную медицинскую практику. В целом, перечень стратегий ERIC представляет собой универсальный инструмент, учитывающий влияние факторов на разных уровнях и способствующий принятию, реализации и устойчивому применению научно-обоснованных вмешательств в реальной клинической практике.

С учётом существующих проблем, связанных с недостаточно точной стратификацией ССР [141], низкой выявляемостью пациентов с СГХС [142], недостижением целевых показателей ХС ЛНП [143; 5; 177; 178; 179], недостаточным назначением оптимальной ГЛТ и её своевременной интенсификацией [145; 180; 181; 182], преувеличенной оценкой возможных побочных эффектов лечения [146; 183; 184; 185], а также низкой приверженностью пациентов к терапии [147], особую значимость приобретает детальное изучение структуры диагностических и терапевтических барьеров. Расширение доказательной базы, демонстрирующей эффективные стратегии

лечения СГХС, требует аналогичного расширения усилий по внедрению новых знаний в клиническую практику.

Исследований подобного типа касаемо СГХС в литературе всего несколько и все они принадлежат американским научным группам и датируются 2023–2024 годами, что демонстрирует локальность существующих данных и инновационность данного подхода. Sarkies M с соавторами одними из первых заговорили о проблемах и их потенциальных решениях в управлении пациентами с СГХС на основе данных об имплементационном исследовании [164]. Результаты анализа клинических регистров и проведенных опросов врачей выявили пробелы между доказательной медициной и реальной клинической практикой, такие как недостаточное использование молекулярно-генетического, в том числе каскадного тестирования, низкая частота достижения целевых значений ХС ЛНП и невысокий уровень знаний и осведомленности о проблеме. Была оценена эффективность различных стратегий имплементации для преодоления этих факторов: в частности, автоматическая идентификация лиц с СГХС, программы обучения и повышения квалификации как для врачебного, так и для пациентского сообщества. Клинические регистры были представлены в роли ключевой инфраструктуры для мониторинга, оценки и поддержания улучшений в оказании медицинской помощи.

В 2024 году сразу два имплементационных исследования были опубликованы в США: CARE-FH и IMPACT-FH [165; 166]. Целью исследования CARE-FH был анализ данных многоуровневого опроса: руководителей систем здравоохранения, врачей первичного звена, кардиологов, генетиков, медицинских сестер, и внедрение таргетных рекомендаций с целью улучшения скрининга пациентов на СГХС в первичном звене здравоохранения на основе проведенного опроса. Результаты показали, что скрининг на СГХС в учреждениях первичной медико-санитарной помощи проводился недостаточно часто, в основном после сердечно-сосудистых событий или ввиду наличия семейного анамнеза по ранним ССЗ (инфаркт миокарда) и высокому уровню ХС ЛНП. К числу важных барьеров для скрининга относились недостаточное время на обследование пациента,

стоимость тестирования и недостаточная осведомленность во врачебном сообществе о критериях генетически детерминированных дислипидемий. Факторами, способствующими увеличению объемов скрининга, были четкие инструкции по проведению скрининга и появление новых методов лечения СГХС. Эти результаты способствовали разработке таргетных многоуровневых стратегий, которые на втором этапе исследования были протестированы в пилотном режиме в одной из клиник первичной медико-санитарной помощи.

В рамках небольшого исследования IMPACT-FH были проведены интервью с 33 участниками: 15 пробандами, 12 родственниками первой линии родства и 6 медицинскими работниками. В рамках обзора проблематики участники выявили барьеры на пути к улучшению проведения каскадного скрининга, а именно: трудности при раскрытии результатов молекулярно-генетического теста на СГХС пробанда, дезинформированность в отношении стоимости генетического тестирования, ограничения в обмене информацией между врачами и родственниками, дискомфорт при использовании чат-ботов.

Программа каскадного тестирования IMPACT-FH и ее стратегии на основе выявленных барьеров были оценены участниками как ценные для внедрения, в первую очередь за счет снижения стоимости каскадного тестирования на предмет наличия СГХС для родственников.

Наконец, международное общество по изучению атеросклероза – IAS (International Atherosclerosis Society), в 2023 году опубликовало руководство по имплементации лучших практик при ведении пациентов с СГХС [159]. Документ включает в себя детальный разбор важных аспектов, касающихся выявления и ведения пациентов с СГХС, а также возможностям имплементационных стратегий.

В рамках ограничений данных исследований, ввиду их выполнения на специфических когортах пациентов из одной страны – США, в работах особо подчеркивается, что из-за экономических, политических, культурных и социальных различий между странами, данные рекомендации не могут быть универсальными и применимыми к любой стране, а научным группам следует

приложить особые усилия для включения в исследования пациентов различной этнической принадлежности и географического положения. Экспоненциальный рост новых знаний о диагностике и инновационных методах лечения СГХС за последние годы создал уникальный прецедент, требующий от систем здравоохранения различных стран необходимости быстрой адаптации к новым стандартам ведения заболевания, и наука об имплементации предоставляет оптимальную методологию для решения этой задачи [160; 161; 162; 163].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Блок задач I (задачи 1-3)

Дизайн исследования и формирование групп пациентов с семейной гиперхолестеринемией в двух этнических выборках

Дизайн первой части исследования, посвященной изучению особенностей фенотип – генотипического профиля СГХС в РФ, сопоставлению с данными другой этнической выборки (Италия) и поиску методов повышения точности текущих шкал оценки вероятности заболевания, состоял из оценки спектра клинических данных в сочетании с лабораторно-инструментальным обследованием и одномоментным выполнением молекулярно-генетического тестирования.

В группу были включены 309 пациентов с фенотипом СГХС, наблюдавшиеся на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2019 по 2023 год. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинской Декларации и было одобрено ЛЭК ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты были обследованы утром натощак в Центре атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, где подписали информированное согласие и заполнили опросник, разработанный на основе международного опыта ведения регистра пациентов с СГХС и включающий в себя 6 модулей. Основным критерием включения в группу являлся фенотип СГХС, вероятность наличия которого оценивалась согласно критериям DLCN [37]. В исследование включались пациенты, набравшие 5 и более баллов. Для оценки вероятности наличия заболевания у лиц детского возраста применялись критерии Саймона-Брума [42]. Критериями невключения являлся отказ от участия в исследовании.

Для реализации спектра задач по сопоставлению полученного клинико-генетического профиля с данными другой этнической выборки, оценке возможностей ультразвуковой диагностики ахилловых сухожилий в улучшении диагностики СГХС, а также для возможности кросс-валидации гипотезы в рамках протеомного анализа в другой этнической выборке в исследование была включена группа пациентов с фенотипом СГХС из итальянского Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена – участника регистрового исследования по СГХС LIPIGEN (г.Милан, Италия). Исследование было одобрено этическим комитетом Координационного центра (Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi IRCCS MultiMedica, Сесто Сан Джованни, Милан, Италия). В исследование также включались пациенты, набравшие 5 и более баллов согласно критериям DLCN [37], а для оценки вероятности наличия заболевания у лиц детского возраста применялись критерии Саймона-Брума [42]. Протокол обследования, опросник, объем клинического, лабораторного и инструментального обследования был полностью релевантен российской группе пациентов с СГХС. Для валидации второй гипотезы в рамках протеомного анализа помимо когорт пациентов с фенотипом СГХС из России и Италии, в анализ была включена группа пациентов с уровнем ХС ЛНП $\geq 4{,}0$ ммоль/л, но набравших менее 3 баллов согласно критериям DLCN, и контрольная группа лиц без нарушений липидного обмена из числа участников исследования PLIC – миланского наблюдательного, поперечного исследования участников, включенных в исследование в 1998–2000 годах, дизайн которого был опубликован ранее [219].

У всех пациентов был осуществлен сбор жалоб и анамнеза, клиническое обследование, забор биообразцов крови, лабораторно-инструментальное обследование. Блок персональных данных участника №1 (фамилия, имя, отчество, номер телефона) был использован только для идентификации и контакта с участником, № 2 (дата рождения, пол) – для анализа полученных результатов. Сбор анамнестических данных включал в себя информацию о наследственном анамнезе (раннее развитие ИБС, ксантомы сухожилий и/или липоидная дуга роговицы до 45 лет, ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у членов семьи первой степени

родства, ХС ЛНП > 4,1 ммоль/л – у лиц до 18 лет) и персональном анамнезе пациента (традиционные факторы риска развития АССЗ, возраст постановки диагноза СГХС, самый высокий уровень ХС ЛНП в жизни, наличие ассоциированных состояний, сопутствующей патологии, прием гиполипидемической и иной постоянной медикаментозной терапии). Клиническое обследование включало оценку антропометрических параметров и показателей гемодинамики (рост, вес, ИМТ, артериальное давление (АД), пульс, наличие ксантом сухожилий, липоидной дуги роговицы).

Забор крови для выполнения биохимического, молекулярно-генетического тестирования и протеомного анализа выполнялся однократно. Биохимический анализ крови включал в себя следующие параметры: ОХ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды (ТГ), Лп(а), аланинаминотранфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), тиреотропный гормон (ТТГ), креатинин, глюкоза. Значения ХС ЛНП до начала терапии рассчитывались путем умножения ХС ЛНП на терапии на поправочный коэффициент (на основе среднего процентного снижения ХС ЛНП, достигаемого при определенной дозе и виде гиполипидемического препарата [223]). Кроме того, рассчитывалась кумулятивная нагрузка ХС ЛНП как уровень ХС ЛНП без ГЛТ × возраст (у лиц без ГЛТ) или как [уровень ХС ЛНП без ГЛТ × возраст начала ГЛТ] + [уровень ХС ЛНП на фоне ГЛТ × годы приема ГЛТ] (у лиц, получавших ГЛТ) [224].

Инструментальное обследование включало в себя ультразвуковое исследование сонных артерий и ультразвуковую оценку толщины ахилловых сухожилий с помощью портативной диагностической системы My Sono U6 (Samsung, Корея).

Определение антропометрических показателей

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет ИМТ по формуле Кетле как отношение массы тела к росту в метрах,

возведенному в квадрат. Измерение осуществлялось на электронных весах ВЭМ-150 (Россия).

Измерение артериального давления

Измерение АД проводилось с помощью тонометра OMRON M3 Expert (Япония) в положении сидя после 10-минутного отдыха. Для измерения использовались стандартные манжеты или манжеты для полных рук. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии диагноз был выставлен пациентам с уровнем систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. и/или получающих антигипертензивную терапию.

Лабораторные исследования

Забор крови для биохимических исследований и протеомного анализа осуществлялся в пробирки системы Vacuette с антикоагулянтом ЭДТА. Полученные образцы центрифугировали при 2000 оборотах/мин на протяжении 10 минут при температуре + 4°С. Параметры липидного спектра, Лп(а), содержание креатинина в сыворотке крови, глюкозы плазмы крови, АЛТ, АСТ, КФК, ТТГ определялись на биохимическом анализаторе Abbott Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США) в день забора крови. Плазма крови для последующего выполнения протеомного анализа немедленно замораживалась в аликвотах по 500 мкл при температуре
-80°С.

Цельная кровь для последующего выполнения молекулярно-генетического тестирования также забиралась в пластиковые пробирки системы Vacuette с антикоагулянтом ЭДТА и замораживалась до выделения ДНК. Хранение

биологических образцов осуществлялось в Биобанке ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России при температуре -80°С.

Инструментальные методы диагностики

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий

Исследование выполнялось в положении больного лежа на спине с небольшим отведением головы в сторону, противоположную исследуемому сосуду, по стандартному протоколу билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках – в 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика) аппаратом My Sono U6 (Samsung, Корея) с использованием линейного датчика высокого разрешения LN5–12. Наличие локальных утолщений ≥ 1,3 мм было расценено как атеросклеротические бляшки.

Ультразвуковое исследование толщины ахилловых сухожилий

Исследование проводилось и вносилось в медицинскую документацию врачом до получения информации о результатах молекулярно-генетического тестирования пациента. С помощью аппарата My Sono U6 (Samsung, Корея) выполнялось трехкратное измерение толщины ахилловых сухожилий с каждой из сторон линейным датчиком высокого разрешения LN5–12, расположенным продольно сухожилию на расстоянии 1,2 см и 3 см от места крепления сухожилия к пяточному бугру. Ключевое диагностическое значение имело наличие очаговых гипоэхогенных структур и/или неоднородная ультразвуковая структура сухожилия.

Протеомный анализ

В рамках протеомного анализа в 200 мкл плазмы крови двух групп пациентов с СГХС, группы лиц с дислипидемией без СГХС и в группе контроля группы было измерено 264 белка с помощью технологии Proximity Extension Assay (PEA) на платформе Olink™ (Уппсала, Швеция). Эти белки относятся к панелям Cardiovascular II, Cardiovascular III и Inflammation платформы Olink™ (полный список белков, включенных в панели, представлен на сайте http://www.olink.com). Список белков с UniProt ID приведен в Таблице 2. Итоговый результат анализа был представлен в виде нормализованной экспрессии белка (NPX) – произвольной единице в логарифмической шкале (log2), где высокое значение соответствует более высокой экспрессии белка. Для каждого измерения PEA рассчитывался нижний предел обнаружения (LOD) на основе отрицательных контролей, включенных в каждый цикл анализа. Измерения ниже LOD были исключены из дальнейшего анализа. Для контроля и нормализации качества данных был использован внутренний контроль расширения и контроль интерполяции. Учитывая разницу во времени обработки плазмы пациентов с фенотипом СГХС и контрольной группы, внутренний сервис Olink™ был использован для нормализации значений NPX с целью минимизации межсуточных колебаний. Данный этап работы реализован в рамках научного сотрудничества между ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и Миланским Университетом (договор от 29.03.2021).

Таблица 2 – Список белков, измеренных в плазме в рамках протеомного анализа с помощью технологии PEA

Белок	Uniprot ID	OlinkID	Панель
4E-BP1	Q13541	OID00536	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
ACE2	Q9BYF1	OID00457	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
ADA	P00813	OID00560	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
ADAM-TS13	Q76LX8	OID00385	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
ADM	P35318	OID00381	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
AGRP	O00253	OID00448	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)

Белок	Uniprot ID	OlinkID	Панель
ALCAM	Q13740	OID00572	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
AMBP	P02760	OID00430	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
ANGPT1	Q15389	OID00380	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
AP-N	P15144	OID00611	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
ARTN	Q5T4W7	OID00526	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
AXIN1	O15169	OID00487	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
AXL	P30530	OID00612	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
AZU1	P20160	OID00597	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
Beta-NGF	P01138	OID00519	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
BLM hydrolase	Q13867	OID00581	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
BMP-6	P22004	OID00379	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
BNP	P16860	OID00455	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
BOC	Q9BWV1	OID00386	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CA5A	P35218	OID00464	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CASP-3	P42574	OID00630	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CASP-8	Q14790	OID00550	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CCL11	P51671	OID00505	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CCL15	Q16663	OID00629	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CCL16	O15467	OID00654	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CCL17	Q92583	OID00439	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CCL19	Q99731	OID00513	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CCL20	P78556	OID00556	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CCL23	P55773	OID00530	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CCL24	O00175	OID00592	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CCL25	O15444	OID00551	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CCL28	Q9NRJ3	OID00539	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CCL3	P10147	OID00440	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CCL4	P13236	OID00498	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CD163	Q86VB7	OID00577	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CD244	Q9BZW8	OID00477	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CD4	P01730	OID00466	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CD40	P25942	OID00542	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CD40-L	P29965	OID00382	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CD5	P06127	OID00531	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CD6	P30203	OID00499	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CD84	Q9UIB8	OID00420	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CD8A	P01732	OID05124	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CD93	Q9NPY3	OID00639	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CDCP1	Q9H5V8	OID00476	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CDH5	P33151	OID00587	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CEACAM8	P31997	OID00436	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CHI3L1	P36222	OID00633	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CHIT1	Q13231	OID00605	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CNTN1	Q12860	OID00586	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
COL1A1	P02452	OID00641	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CPA1	P15085	OID00624	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CPB1	P15086	OID00632	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)

Белок	Uniprot ID	OlinkID	Панель
CSF-1	P09603	OID00562	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CST5	P28325	OID00491	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CSTB	P04080	OID00575	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CTRC	Q99895	OID00414	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CTSD	P07339	OID00622	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CTSL1	P07711	OID00459	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
CTSZ	Q9UBR2	OID00643	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CX3CL1	P78423	OID00552	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CXCL1	P09341	OID00496	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CXCL10	P02778	OID00535	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CXCL11	O14625	OID00486	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CXCL16	Q9H2A7	OID00601	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
CXCL5	P42830	OID00520	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CXCL6	P80162	OID00534	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
CXCL9	Q07325	OID00490	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
DCN	P07585	OID00444	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
DECR1	Q16698	OID00424	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
Dkk-1	O94907	OID00445	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
DLK-1	P80370	OID00598	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
DNER	Q8NFT8	OID01213	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
EGFR	P00533	OID00637	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
EN-RAGE	P80511	OID00541	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
Ep-CAM	P16422	OID00610	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
EPHB4	P54760	OID00569	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
FABP2	P12104	OID00451	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
FABP4	P15090	OID00589	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
FAS	P25445	OID00615	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
FGF-19	O95750	OID00545	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
FGF-21	Q9NSA1	OID00410	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
FGF-23	Q9GZV9	OID00415	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
FGF-5	P12034	OID00509	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
Flt3L	P49771	OID00533	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
FS	P19883	OID00418	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
Gal-3	P17931	OID00578	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
Gal-4	P56470	OID00626	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
Gal-9	O00182	OID00406	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
GDF-15	Q99988	OID00595	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
GDF-2	Q9UK05	OID00450	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
GDNF	P39905	OID00475	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
GH	P01241	OID00417	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
GIF	P27352	OID00407	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
GLO1	Q04760	OID00419	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
GP6	Q9HCN6	OID05026	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
GRN	P28799	OID00579	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
GT	P51161	OID00454	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
HAOX1	Q9UJM8	OID00470	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
HB-EGF	Q99075	OID00449	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)

Белок	Uniprot ID	OlinkID	Панель
HGF	P14210	OID00522	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
HO-1	P09601	OID00432	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
hOSCAR	Q8IYS5	OID00460	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
HSP 27	P04792	OID00465	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
ICAM-2	P13598	OID00646	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IDUA	P35475	OID00393	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IFN-gamma	P01579	OID05547	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IGFBP-1	P08833	OID00604	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IGFBP-2	P18065	OID00650	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IGFBP-7	Q16270	OID00638	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IgG Fc receptor II-b	P31994	OID00442	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL-1 alpha	P01583	OID00493	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL10	P22301	OID00528	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-10RA	Q13651	OID00508	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-10RB	Q08334	OID00515	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-12B	P29460	OID00523	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL13	P35225	OID00525	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-15RA	Q13261	OID00514	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL16	Q14005	OID00434	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL-17A	Q16552	OID00485	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-17C	Q9P0M4	OID00483	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-17D	Q8TAD2	OID00403	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL-17RA	Q96F46	OID00566	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IL18	Q14116	OID00501	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-18BP	O95998	OID00640	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IL-18R1	Q13478	OID00517	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-1ra	P18510	OID00389	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL1RL2	Q9HB29	OID00400	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL-1RT1	P14778	OID00613	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IL-1RT2	P27930	OID00627	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IL2	P60568	OID00495	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-20	Q9NYY1	OID00537	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-20RA	Q9UHF4	OID00489	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-22 RA1	Q8N6P7	OID00516	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-24	Q13007	OID00524	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-27	Q8NEV9,Q14213	OID00402	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL2-RA	P01589	OID00570	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IL-2RB	P14784	OID00492	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL33	O95760	OID00543	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL4	P05112	OID00546	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL-4RA	P24394	OID00387	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL5	P05113	OID00559	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL6	P05231	OID00390	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
IL-6RA	P08887	OID00602	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
IL7	P13232	OID00478	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
IL8	P10145	OID00471	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
ITGB1BP2	Q9UKP3	OID00443	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)

Белок	Uniprot ID	OlinkID	Панель
ITGB2	P05107	OID00565	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
JAM-A	Q9Y624	OID00625	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
KIM1	Q96D42	OID00426	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
KLK6	Q92876	OID00647	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
LAP TGF-beta-1	P01137	OID00480	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
LDL receptor	P01130	OID00564	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
LEP	P41159	OID00463	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
LIF	P15018	OID00547	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
LIF-R	P42702	OID00511	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
LOX-1	P78380	OID00405	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
LPL	P06858	OID00446	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
LTBR	P36941	OID00583	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
MARCO	Q9UEW3	OID00453	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
MB	P02144	OID00616	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
MCP-1	P13500	OID00576	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
MCP-2	P80075	OID00549	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
MCP-3	P80098	OID00474	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
MCP-4	Q99616	OID00504	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
MEPE	Q9NQ76	OID00132	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
MERTK	Q12866	OID00425	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
MMP-1	P03956	OID00510	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
MMP-10	P09238	OID00527	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
MMP12	P39900	OID00456	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
MMP-2	P08253	OID00614	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
MMP-3	P08254	OID00644	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
MMP7	P09237	OID00441	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
MMP-9	P14780	OID00568	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
MPO	P05164	OID00600	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
NEMO	Q9Y6K9	OID00467	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
Notch 3	Q9UM47	OID00584	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
NRTN	Q99748	OID00548	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
NT-3	P20783	OID00554	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
NT-proBNP	NA	OID00131	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
OPG	O00300	OID00571	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
OPN	P10451	OID00621	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
OSM	P13725	OID00494	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
PAI	P05121	OID00591	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PAPPA	Q13219	OID00421	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PAR-1	P25116	OID00395	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PARP-1	P09874	OID00469	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PCSK9	Q8NBP7	OID00619	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PDGF subunit A	P04085	OID00648	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PDGF subunit B	P01127	OID00401	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PD-L1	Q9NZQ7	OID00518	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
PD-L2	Q9BQ51	OID00458	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PECAM-1	P16284	OID00652	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PGF	P49763	OID00384	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)

Белок	Uniprot ID	OlinkID	Панель
PGLYRP1	O75594	OID00623	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PI3	P19957	OID00609	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PIgR	P01833	OID00411	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PLC	P98160	OID00582	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PON3	Q15166	OID00642	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PRELP	P51888	OID00431	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PRSS27	Q9BQR3	OID00397	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PRSS8	Q16651	OID00447	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PRTN3	P24158	OID00618	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PSGL-1	Q14242	OID00438	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
PSP-D	P35247	OID00608	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
PTX3	P26022	OID00437	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
RAGE	Q15109	OID00412	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
RARRES2	Q99969	OID00645	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
REN	P00797	OID00423	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
RETN	Q9HD89	OID00603	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
SCF	P21583	OID00408	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
SCGB3A2	Q96PL1	OID00636	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
SELE	P16581	OID00596	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
SELP	P16109	OID00574	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
SERPINA12	Q8IW75	OID00422	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
SHPS-1	P78324	OID00628	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
SIRT2	Q8IXJ6	OID00538	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
SLAMF1	Q13291	OID00502	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
SLAMF7	Q9NQ25	OID00383	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
SOD2	P04179	OID00413	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
SORT1	Q99523	OID00435	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
SPON1	Q9HCB6	OID00599	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
SPON2	Q9BUD6	OID00416	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
SRC	P12931	OID00388	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
ST1A1	P50225	OID00557	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
ST2	Q01638	OID00634	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
STAMBP	O95630	OID00558	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
STK4	Q13043	OID00392	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TF	P13726	OID00399	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TFF3	Q07654	OID00573	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TFPI	P10646	OID00590	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TGF-alpha	P01135	OID00503	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
TGM2	P21980	OID00462	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
THBS2	P35442	OID00427	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
THPO	P40225	OID00452	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TIE2	Q02763	OID00398	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TIMP4	Q99727	OID00585	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TLT-2	Q5T2D2	OID00588	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TM	P07204	OID00428	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TNF	P01375	OID05548	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
TNFB	P01374	OID00561	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)

Белок	Uniprot ID	OlinkID	Панель
TNF-R1	P19438	OID00649	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TNF-R2	P20333	OID00567	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TNFRSF10A	O00220	OID00391	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TNFRSF10C	O14798	OID00594	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TNFRSF11A	Q9Y6Q6	OID00394	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TNFRSF13B	O14836	OID00461	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TNFRSF14	Q92956	OID00563	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TNFRSF9	Q07011	OID00553	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
TNFSF13B	Q9Y275	OID00617	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TNFSF14	O43557	OID00506	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
t-PA	P00750	OID00635	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TR	P02786	OID00593	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TRAIL	P50591	OID00488	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
TRAIL-R2	O14763	OID00396	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
TRANCE	O14788	OID00521	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
TR-AP	P13686	OID00606	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
TSLP	Q969D9	OID00497	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
TWEAK	O43508	OID00555	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
uPA	P00749	OID00631	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
U-PAR	Q03405	OID00620	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
VEGFA	P15692	OID00472	Olink Target 96 Inflammation(v.3023)
VEGFD	O43915	OID00468	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
VSIG2	Q96IQ7	OID00429	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)
vWF	P04275	OID00651	Olink Target 96 Cardiovascular III(v.6114)
XCL1	P47992	OID00433	Olink Target 96 Cardiovascular II(v.5006)

Молекулярно-генетическое тестирование

Выделение ДНК из крови проводилось колоночным методом с помощью Axygen с использованием микроцентрифуги (13 000×). После лизиса клеток и преципитации клеточного детрита ДНК осаждалась на мембране с последующим промыванием системой буферов. Отмытая ДНК элюировалась буфером ТЕ и растворялась в конечном объеме 200 мкл. Проверка качества полученной ДНК и полуколичественная ее оценка проводились с помощью электрофореза 5 мкл ДНК в 0,8% агарозном геле при силе тока 60 мА с использованием электрофоретических камер фирмы BioRad. Качество ДНК считалось приемлемым для последующей работы при отсутствии признаков деградации (низкомолекулярных фрагментов ДНК при электрофорезе) и концентрации более 30 мкг\мкл.

Генетическая диагностика в генах, ассоциированных с развитием СГХС, осуществлялась методом секвенирования нового поколения с применением целевых панелей обогащения на приборе Illumina MiSeq: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, APOE. Кроме того, осуществлялся поиск вариантов в гене LIPA с целью исключения наличия дефицита лизосомальной кислой липазы, фенотип которого схож с фенотипом СГХС. Для каждого обнаруженного варианта указывался ген, положение варианта (экзон или интрон), вариация аминокислотной и белковой последовательности, генотип (гомозиготный или гетерозиготный), тип мутации (SNV, SNP, CNVDUP, CNVDEL, INDEL) и класс патогенности.

Алгоритм биоинформатического анализа генетических вариантов основывался на стандарте HGVS [220] с использованием изоформ REFSEQ [221]. Расчет функциональной значимости возникших аминокислотных изменений осуществлялся с применением PolyPhen2, MutationTaster и Provean. Анализ по прогнозированию сплайсинга проводился с использованием программ MaxEntScan, NNSplice, FSPLICE и GeneSplicer. Определение патогенности/доброкачественности вариантов осуществлялось в соответствии с базой данных генетических вариантов GenInCode и рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики – ACMG.

Функциональное значение вариантов неопределенной клинической значимости в генах *LDLR, APOB* и *PCSK9* было интерпретировано с использованием рекомендаций ACMG [47]**,** а также сверено с вариантами СГХС, описанными Chora J.R. и соавторами [222]. Также следует учитывать, что недавно разработанные критерии для интерпретации патогенности были применимы к вариантам, обнаруженным в гене *LDLR*, в меньшей степени – в генах *APOB* и *PCSK9,* однако – не в гене *LDLRAP1*. Оценка патогенности вариантов в гене *LDLRAP1* была проверена с использованием критериев ACMG и оставлена без изменений исходной оценки. В ходе интерпретации данных варианты были распределены на патогенные (тип I), вероятно патогенные (тип II), варианты неопределенной клинической значимости (тип III), вероятно доброкачественные

(тип IV) и доброкачественные (тип V). Выявление у пациентов патогенного или вероятно патогенного варианта в одном из генов-кандидатов расценивалось как положительный результат генотипирования, варианта неопределенной клинической значимости – как сомнительный генетический результат, вероятно доброкачественного или доброкачественного варианта, гетерозиготного варианта в гене LDLRAP1 или отсутствие вариантов – как отрицательный генетический результат. Все обнаруженные варианты в вышеперечисленных генах подтверждались секвенированием по Сэнгеру.

2.2. Блок задач II. Дизайн имплементационного исследования

Экспертами ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было разработано три специализированных опросника по оказанию помощи пациентам с нарушениями липидного обмена для специалистов разных уровней системы здравоохранения: главных внештатных кардиологов (ГВС), руководителей медицинских организаций (РМО) и практикующих врачей, включивших в себя информационный блок о респонденте, практический, организационный и образовательный блоки (Таблица 3). В завершении опроса всем респондентам была предоставлена возможность предложить собственные варианты оптимизации работы.

Таблица 3 – Специализированный опросник по оказанию помощи пациентам с нарушениями липидного обмена для главных внештатных кардиологов, руководителей медицинских организаций и практикующих врачей

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
Скринер					
1	Какова Ваша основная специальность?	–Терапевт –Врач общей практики –Кардиолог –Другая	+	+	+
2	Каков Ваш стаж работы по специальности?	–Меньше 3 лет –От 3 лет до 10 лет –От 10 лет до 20 лет –Больше 20 лет	+	+	+
3	В каком типе лечебно-профилактических учреждений Вы работаете?	–Амбулаторные учреждения (амбулатория, поликлиника, консультативно-диагностический центр и т.д.) –Стационарные учреждения (больница, клиника, госпиталь и т.д.) –Частный медицинский центр – Совмещаю работу в частном и государственном учреждениях	+	+	+
4	В каком субъекте РФ Вы работаете?	Представлен выбор из субъектов РФ	+	+	+
Практический блок					
5	В скольких учреждениях региона доступна оценка липидного профиля?	Указать количество	-	-	+
6	Как часто в клинической практике Вы располагаете лабораторными данными для оценки дислипидемии? (доля среди всех	–ОХС: % –ХС ЛНП: % –ТГ: % –ХС-неЛВП: %	+	-	-

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
	пациентов, %)	–липопротеид (а): %			
7	Выполняется ли оценка липидного профиля в Вашем учреждении?	–Да –Нет, направляется по договору в другое учреждение, срок ожидания составляет 2 нед. –Нет возможности –Иное	+	-	-
8	Как часто Вы проводите верификацию/ исключение субклинического атеросклероза при помощи неинвазивных инструментальных методов обследования? (доля среди всех пациентов, %)	–Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий/артерий нижних конечностей: % –Количественная оценка индекса коронарного кальция: % –КТ-ангиография коронарных артерий: %	+	+	+
9	Как часто Вы проводите скрининг на гетерозиготную СГХС при наличии ОХС ≥8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥5 ммоль/л, раннем дебюте (у мужчин<55 лет, у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза? (доля среди всех пациентов, %)	___% _____	+	-	-
10	Как часто для диагностики гетерозиготной СГХС Вы используете диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) – шкалы Голландских липидных клиник или критерии Simon Broome Registry – Саймона Брума? (доля	___% _____	+	-	-

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
	среди всех пациентов, %)				
11	Какое количество пациентов с сердечнососудистой патологией приходило к Вам на консультативный прием за последний год?	Указать количество пациентов	+	-	-
12	Из этих (из 11 вопроса) пациентов, какому количеству проводилась стратификация ССР по шкале SCORE?	Указать количество пациентов	+	-	-
13	Как распределились (из 11 вопроса) пациенты с сердечно-сосудистой патологией по категориям ССР?	–Пациенты низкого ССР –Пациенты умеренного ССР –Пациенты высокого ССР –Пациенты очень высокого ССР	+	-	-
14	Какое количество пациентов экстремально высокого ССР (наличие двух и более сердечно-сосудистых осложнений в течение 2 лет (необязательно в одном сосудистом бассейне), несмотря на оптимальную ГЛТ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л) приходило к Вам на консультативный прием за последний год?	Указать количество пациентов	+	-	-
15	У какого количества пациентов, относящихся к соответствующим категориям риска, был определен уровень ХС ЛНП?	–Пациенты низкого ССР –Пациенты умеренного ССР –Пациенты высокого ССР –Пациенты очень высокого ССР	+	-	-

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
16	У скольких пациентов, относящихся к соответствующим категориям риска, по результатам оценки липидограммы уровень ХС ЛНП был выше целевых значений?	–Пациенты низкого ССР –Пациенты умеренного ССР –Пациенты высокого ССР –Пациенты очень высокого ССР	+	-	-
17	Из них по результатам лечения у скольких пациентов удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП?	–Пациенты низкого ССР –Пациенты умеренного ССР –Пациенты высокого ССР –Пациенты очень высокого ССР	+	-	-
18	Как часто проводится контроль определения доли пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП в рамках диспансерного наблюдения (приказ 168-н) в Вашем учреждении?	–Ежемесячно –Один раз в квартал –Один раз в 6 мес. –Один раз в год –Иное	-	+	+
19	Как часто достигаются целевые значения ХС ЛНП у пациентов в Вашей медицинской организации?	___% _____	-	+	+
20	Как часто достигаются целевые значения ТГ?	___% _____	-	+	+
21	Какому количеству (из 11 вопроса) пациентов, которым проводилась стратификация ССР, Вы назначили ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)?	Указать количество пациентов	+	-	-
22	Какому количеству (из 11	Указать количество пациентов	+	-	-

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
	вопроса) пациентов был дополнительно назначен эзетимиб?				
23	Какому количеству (из 11 вопроса) пациентов при недостижении целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, был дополнительно назначен ингибитор PCSK9?	Указать количество пациентов	+	-	-
24	На основании Вашего опыта какой подход при первичном назначении статинов пациентам высокого и очень высокого риска Вы считаете наиболее целесообразным?	–Начинать с низко-умеренных доз из-за возможных проблем непереносимости –Начинать с низко-умеренных доз, т.к. возможно их будет достаточно для цели лечения – Стартовать с высокоинтенсивных доз статинов – Иное	+	-	-
25	Как часто проводится контроль назначения оптимальной ГЛТ в соответствии с клиническими рекомендациями?	–Ежемесячно –Один раз в квартал –Один раз в 6 мес. –Один раз в год –Иное	-	+	+
26	Если взять за 100% всех пациентов на терапии статинами, в каком проценте случаев Вы сталкиваетесь с явлениями непереносимости?	Указать долю среди всех пациентов, %	+	-	-
27	Как часто в практике Вы сталкиваетесь со следующими причинами непереносимости	Предложенные варианты непереносимости терапии: –повышение АЛТ/АСТ более, чем в 3 раза от ВГН –повышение АЛТ/АСТ менее, чем в 3 раза от ВГН	+	-	-

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
	терапии статинами?	–повышение КФК более, чем в 4 раза от ВГН –повышение КФК менее, чем в 4 раза от ВГН, но при наличии жалоб на мышечные боли Варианты ответа: – никогда –редко – нечасто – часто – очень часто			
28	Как часто Вы выполняете контроль АЛТ у пациентов, получающих ГЛТ?	–Только до инициации ГЛТ –До инициации и через 4-12 нед. после начала и смены медикаментозной терапии –Не оцениваю –Иное	+	-	-
29	Как часто Вы выполняете контроль КФК у пациентов, получающих ГЛТ?	–Только до инициации ГЛТ –Только до инициации ГЛТ и при появлении жалоб на мышечные боли –До инициации и через 4-12 нед. после начала и смены медикаментозной терапии –Не оцениваю –Иное	+	-	-
30	Насколько важной Вы считаете задачу коррекции уровня ТГ после того, как Ваш пациент достиг целевых значений ХС ЛНП?	–Не считаю важной, т.к. главная цель в коррекции дислипидемии достигнута –Считаю важной, однако опасаюсь применения комбинированной терапии статинами и фибратами –Считаю важной и корректирую дозу/схему терапии в случае необходимости –Иное	+	-	-
31	Как Вы оцениваете значение появления фиксированной комбинированной терапии для коррекции нарушений липидного обмена?	–Положительно, т.к. пациентов, нуждающихся в такой терапии много, а фиксированная комбинация позволяет повышать приверженность и вероятность достижения целевых значений показателей –Положительно, однако барьером является отсутствие возможности получения данной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения –Положительно, однако есть потребность в комбинациях с различными дозировками, в т.ч. высокодозными –Положительно, т.к. фиксированная комбинация позволяет не прибегать	+	+	+

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
		к использованию высоких доз статинов –Отрицательно, т.к. опасаюсь побочных эффектов –Не вижу необходимости их применения в своей клинической практике –Иное			
32	Какие, на Ваш взгляд, наиболее частые барьеры для назначения PCSK9- таргентной терапии (алирокумаб, эволокумаб, инклисиран)? (возможен выбор нескольких ответов)	–Нет потребности в их применении, т.к. пациентам достаточно статинов и/или комбинации статинов и эзетимиба –Вопросы безопасности, риск развития неизвестных побочных явлений из-за сравнительно небольшого мирового опыта применения, инъекционной формы и длительного периода действия –Препараты подобного уровня требуют стационарного применения, а не амбулаторного назначения –Отсутствие осведомленности о том, что данные препараты можно выписывать по льготе — Сложность процесса оформления льготы в условиях высокой загрузки врача работой с пациентами –Риск отмены препарата из-за отсутствия уверенности в возможности бесперебойного его получения пациентом –Высокая стоимость –Не применяю, т.к. мало осведомлен(а) о данном варианте лечения –Иное	+	+	+
33	Какие, на Ваш взгляд, наиболее частые барьеры для регулярного приема ГЛТ и достижения целевых значений ХС ЛНП? (возможен выбор нескольких ответов)	–Отсутствие осознанной необходимости лечения дислипидемии у пациентов –Частая кратность применения ГЛТ –Побочные эффекты –Перебои в поставках лекарственных средств –Невозможность назначения комбинированной ГЛТ (статины+эзетимиб) в рамках льготного лекарственного обеспечения –Невозможность назначения PCSK9-таргетной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения –Недоступность медикаментозного лечения из-за высокой стоимости лечения (в первую очередь PCSK9-таргетной терапии) для пациента –Иное	+	+	+

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
34	Какая причина, на Ваш взгляд, чаще является барьером в регулярном приеме ГЛТ и достижении целевых значений ТГ?	–Отсутствие осознанной необходимости лечения гипертриглицеридемии у пациентов –Низкая информированность врачебного сообщества о важности проблемы –Побочные эффекты на фоне приема терапии –Перебои в поставках лекарственных средств –Невозможность назначения комбинированной ГЛТ в рамках льготного обеспечения –Иное	-	+	+
Организационный блок					
35	Насколько важным Вы считаете создание и функционирование липидного кабинета/ центра в учреждениях второго и третьего уровня?	–Не считаю важным –Считаю важным, однако отсутствуют соответствующие средства для формирования данной структуры –Считаю важным и обеспечиваю её существование –Иное	-	+	+
36	Насколько важным Вы считаете проведение углубленного обследования пациентов, включая генетический и каскадный скрининг, который является неотъемлемой частью ведения пациентов с дислипидемией?	–Не считаю важным –Считаю важным, однако отсутствуют необходимые возможности для проведения обследования –Считаю важным и обеспечиваю направление пациентов на генетический и каскадный скрининг –Иное	-	+	+
37	Считаете ли Вы необходимой консультативную поддержку в сложных клинических случаях, в т.ч. с применением телемедицинских технологий по типу врачврач?	–Да, на регулярной основе –Нет, т.к. существуют организационные трудности –Нет, т.к. не считаю важным –Иное	-	+	+
38	Ведутся ли регистры пациентов	С наследственными формами нарушений липидного обмена:	-	+	+

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
	в Вашей медицинской организации?	–ведутся –не доступна возможность –не считаю важным –иное С доказанной непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): –ведутся –не доступна возможность –не считаю важным –иное Экстремально высокого ССР: –ведутся –не доступна возможность –не считаю важным –иное			
39	Как часто привлекаются ведущие эксперты регионального и федерального уровня в липидологии к разбору сложных клинических случаев тяжелой дислипидемии?	–Еженедельно –Ежемесячно –Один раз в квартал –Один раз в 6 мес. –Один раз в год –Иное	-	+	+
40	Какое количество пациентов в Вашей организации получают льготную ГЛТ по решению врачебной комиссии?	Указать количество пациентов	-	+	+
41	Какое количество пациентов получают инновационную ГЛТ в рамках договоров пожертвований, научных	Указать количество пациентов	-	+	+

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
	и клинических протоколов?				
42	В рамках каких каналов финансирования Ваши пациенты чаще получают терапию ингибиторами PCSK9? (возможен выбор нескольких ответов)	–Региональные программы/региональная льгота – Федеральная льгота –КСГ –Из личных средств пациента –Иное	+	+	+
43	В рамках каких каналов финансирования Ваши пациенты будут получать терапию инклисираном? (возможен выбор нескольких ответов)	–Региональные программы/региональная льгота – Федеральная льгота –КСГ –Из личных средств пациента –Не планируются к назначению –Иное	+	+	+
44	Улучшит ли ситуацию по достижению целевых значений ХС ЛНП включение инновационной терапии в программы льготного лекарственного обеспечения?	–Улучшит –Не окажет влияния –Иное	+	+	+
45	Как Вы оцениваете роль появления фиксированной комбинированной терапии в липидологии в коррекции нарушений липидного обмена?	–Положительно, т.к. пациентов, нуждающихся в такой терапии много, а фиксированная комбинация позволяет повышать приверженность – Положительно, однако сложностью является отсутствие возможности получения данной терапии в рамках льготного обеспечения –Положительно, однако есть потребность в комбинациях с различными дозировками, в т.ч. высокодозными –Положительно, т.к. фиксированная комбинация позволяет не прибегать к использованию высоких доз статинов –Отрицательно, т.к. опасаюсь побочных эффектов –Не вижу необходимости их применения в своей клинической практике –Иное	+	+	+

№	Вопрос	Варианты ответа	ПВ	РМО	ГВС
Образовательный блок					
46	Как часто проводятся образовательные мероприятия для врачей с целью освещения актуальной информации о ключевых принципах диагностики и лечения нарушений липидного обмена?	–Еженедельно –Ежемесячно –Один раз в квартал –Один раз в 6 мес. –Один раз в год –Иное	-	+	+
47	Насколько важным Вы считаете разработку и внедрение обучающих программ для пациентов, которые направлены на повышение информированности и приверженности к ГЛТ, являются неотъемлемой частью лечебного процесса?	–Не считаю важным, т.к. пациенты не заинтересованы в участии в данных программах –Считаю важным и обеспечиваю их существование –Иное	+	+	+
48	Ваши комментарии/предложения по оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена	–Указать возможные варианты	+	+	-

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS v.28. Распределение было оценено с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD). При распределении, отличном от нормального – в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25;75]). Категориальные переменные сравнивались с помощью критерия хи-квадрат ($\chi 2$) или точного критерия Фишера и были представлены в виде частот и процентов (%). Для сравнения количественных данных в двух независимых группах при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального – критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных данных в трех независимых группах был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для сравнения качественных показателей использовался критерий $\chi 2$ Пирсона. Для сравнения значений ХС ЛНП до начала лечения в группах, стратифицированных по возрасту и ИМТ, использовался линейный регрессионный анализ. При корреляционном анализе был использован критерий Спирмена. Для анализа количественных переменных в трех связанных группах использовали критерий Фридмана. Статистически значимым различием при сравнении двух групп считалось достижение уровня $p < 0,05$, при сравнении трех групп – $p < 0,017$.

Статистический анализ результатов имплементационного исследования был выполнен в программе Excel 2019 (Microsoft corporation, США). В качестве параметров описательной статистики были рассчитаны относительные частоты (%).

Данные протеомного анализа были проанализированы с использованием алгоритма машинного обучения XGboost (ML) для поиска наилучшего соответствия белков, которые максимизируют различия в протеомных профилях, обнаруженные в одномерном анализе. Был построен ряд моделей

прогнозирования бинарных исходов с использованием алгоритма XGboost. Все модели включали 264 белка, измеренных в подгруппах. Чтобы избежать переобучения моделей, каждый образец был случайным образом разделен на когорту разработки (70% от общего образца) и внутреннюю валидационную когорту (30%) для относительных сравнений. При построении моделей и определении наиболее надежной сигнатуры биомаркеров в наборах протеомных данных был использован отбор по стабильности с помощью экстремального градиентного бустинга (XGBoost). Модель машинного обучения и представление результатов были выполнены с использованием Python 6.4.5 с библиотеками pandas, scikit-learn, NumPy и XGboost.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Фенотип-генотипическое профилирование когорты пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Клинико-лабораторная характеристика основной когорты

Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра когорты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра основной когорты пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии

Показатель	Значение
Клинические данные	
Возраст на момент постановки диагноза, лет (среднее значение ± стандартное отклонение)	
Взрослые (n=261), p<0.001	
Мужчины	38±10,84
Женщины	46±14,17
Лица до 18 лет (n=48), p=0,5809	
Мальчики	11±3,29
Девочки	10±4,41
Индекс масс тела, кг/м2 (n, %)	
Взрослые	
недостаточный вес (<18,5)	7 (2,70%)
нормальный вес (18,5-24,9)	98 (37,45%)
избыточный вес (25-29,9)	99 (38,22%)
ожирение (≥30)	57 (21,62%)
Сухожильные ксантомы (n, %)	
Взрослые	44 (16,86%)
Лица до 18 лет	1 (2,08%)
Липоидная дуга роговицы до 45 лет (n, %)	
Взрослые	16 (6,13%)
Лица до 18 лет	1 (2,08%)
Анамнез ранней ИБС (n, %)	
Взрослые	44 (16,86%)
Лица до 18 лет	0 (0%)
Субклинический атеросклероз (n, %)	
Взрослые	8 (3,08%)

Показатель	Значение
Лица до 18 лет	0 (0%)
Анамнез ранних ССЗ среди родственников первой линии родства (n, %)	
Взрослые	132 (50,57%)
Лица до 18 лет	10 (20,83%)
Повышенный уровень ХС ЛНП среди родственников первой линии родства (n, %)	
Взрослые	139 (53,26 %)
Лица до 18 лет	40 (83,33%)
Ксантомы сухожилий среди родственников первой линии родства (n, %)	
Взрослые	5 (1,92%)
Лица до 18 лет	9 (18,75%)
Лабораторные данные (медиана±интерквартильный размах)	
ОХ, ммоль/л	
Взрослые	6,81±3,56
Лица до 18 лет	7,50±1,95
ТГ, ммоль/л:	
Взрослые	1,10±0,76
Лица до 18 лет	0,80±0,27
ХС ЛВП, ммоль/л:	
Взрослые	1,32±0,47
Лица до 18 лет	1,40±0,31
ХС ЛНП на момент включения в исследование, ммоль/л:	
Взрослые	4,85±3,27
Лица до 18 лет	5,75±2,15
Самый высокий уровень ХС ЛНП в жизни, ммоль/л:	
Взрослые	7,57±2,24
Лица до 18 лет	6,95±1,73
Лп (а), г/л:	
Взрослые	23,00 [8,00; 63,00]
Лица до 18 лет	16,50 [8,75; 54,50]

Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра основной когорты с учетом возрастной группы представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра основной когорты с учетом возрастной группы

Показатели	**Возрастная группа**					
	< 18	**18-24**	**25-44**	**45- 4**	**> 65**	**p-значение**
	Основные характеристики / Данные липидного профиля					
Мужчины, (n, %)	26 (54,17%); n=48	13 (52,00%); n=25	63 (50,40%); n=125	30 (31,25%); n=96	2 (13,33%); n=15	p=0,0021
Возраст, среднее±СО	11±4; n=48	21±2; n=25	35±5; n=125	53±6; n=96	70±5; n=15	p<0,0001
Пациенты с вариантами в генах СГХС, (n, %)	36 (75,0%); n=48	20 (80,0%); n=25	82 (65,60%); n=125	51 (53,13%); n=96	8 (53,33%); n=15	p=0,0258
ОХ, ммоль/л, медиана± МКР	7,50±1,95; n=48	7,03±3,24; n=25	7,08±3,31; n=125	6,55±3,53; n=96	5,32±1,97; n=15	p=0,0287
ХС ЛНП, ммоль/л, медиана± МКР	5,75±2,15; n=48	5,15±3,45; n=25	5,21±2,89; n=125	4,62±3,40; n=95	3,57±1,93; n=14	p=0,0037
ТГ, ммоль/л, медиана± МКР	0,80±0,28; n=48	0,90±0,38; n=25	1,09±0,71; n=125	1,24±0,85; n=96	1,15±0,41; n=15	p<0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л, медиана± МКР	1,40±0,31; n=48	1,25±0,60; n=25	1,35±0,51; n=124	1,27±0,44; n=96	1,15±0,39; n=15	p=0,4538
Самый высокий уровень ХС ЛНП, ммоль/л, медиана± МКР	6,95±1,73; n=48	6,90±1,63; n=25	7,62±2,37; n=122	7,62±2,10; n=93	8,11±1,57; n=10	p=0,0029
ГЛТ (n, %)	4 (8,33%); n=48	13 (52,0%); n=25	57 (45,60%); n=125	60 (62,50%); n=96	13 (86,67%); n=15	p<0,0001
Компоненты шкалы DLCN						
Сухожильные ксантомы (n, %)	1 (2,08%); n=48	1 (4,00%); n=25	18 (14,40%); n=125	20 (20,83%); n=96	5 (33,33%); n=15	p=0,0037
Липоидная дуга роговицы до 45 лет (n, %)	1 (2,08%); n=48	0 (0%); n=25	8 (6,40%); n=125	8 (8,33%); n=96	0 (0%); n=15	p=0,2790

Показатели	Возрастная группа					
	< 18	**18-24**	**25-44**	**45- 4**	**> 65**	**p-значение**
Анамнез ранней ИБС (n, %)	0 (0%); n=48	0 (0%); n=25	18 (14,40%); n=125	23 (23,96%); n=96	3 (20,0%); n=15	p=0,0005
Субклинический атеросклероз (n, %)	0 (0%); n=48	0 (0%); n=25	1 (0,81%); n=124	7 (7,29%); n=96	0 (0%); n=15	p=0,0154
Повышенный уровень ХС ЛНП среди родственников первой линии родства (n, %)	40 (83,33%); n=48	18 (72,0%); n=25	69 (55,20%); n=125	41 (42,71%); n=96	11 (73,33%); n=15	p<0,0001
Анамнез ранних АССЗ среди родственников первой линии родства (n, %)	10 (20,83%); n=48	12 (48,00%); n=25	61 (48,80%); n=125	53 (55,21%); n=96	6 (40,0%); n=15	p=0,0028
Ксантомы сухожилий среди родственников первой линии родства (n, %)	9 (18,75%); n=48	1 (4,0%); n=25	2 (1,60%); n=125	2 (2,08%); n=96	0 (0%); n=15	p<0,0001
Шкала DLCN, количество баллов (n, %) 3 – 5 6 – 8 >9	- - -	 10 (40,0%) 12 (48,0%) 3 (12,0%)	 21 (16,80%) 62 (49,60%) 42 (33,60%)	 7 (7,29%) 49 (51,04%) 40 (41,67%)	 3 (20,0%) 4 (26,67%) 8 (53,33%)	p=0,0003

П р и м е ч а н и е – СО – стандартное отклонение, МКР – межквартильный размах.

Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра основной когорты в группах с различной вероятностью наличия СГХС согласно шкале DLCN представлен в Таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра основной когорты в группах с различной вероятностью наличия семейной гиперхолестеринемии согласно шкале DLCN

Показатели	**Количество баллов согласно шкале DLCN**			
	3-5	**6-8**	**≥ 9**	**p-значение**
Мужчины, (n, %)	19 (46,34%); n=41	55 (43,31%); n=127	34 (36,56%); n=93	p=0,4720
Возраст, среднее±СО	37±16; n=41	42±13; n=127	45±12; n=93	p=0,0021
Пациенты с вариантами в генах СГХС, (n, %)	23 (56,10%); n=41	64 (50,39%); n=127	74 (79,57%); n=93	p<0,0001
ОХ, ммоль/л, медиана± МКР	6,81±2,39; n=41	6,60±3,60; n=127	7,05±4,89; n=92	p=0,0171
ХС ЛНП, ммоль/л, медиана± МКР	4,70±2,37; n=40	4,64±3,46; n=126	5,39±4,62; n=92	p=0,0018
Самый высокий уровень ХС ЛНП, ммоль/л, медиана± МКР	6,21±0,72; n=38	7,23±1,18; n=121	9,16±2,47; n=92	p<0,0001
ТГ, ммоль/л, медиана± МКР	1,10±0,73; n=41	1,10±0,77; n=126	1,10±0,69; n=92	p=0,6665
ХС ЛВП, ммоль/л, медиана± МКР	1,40±0,54; n=41	1,35±0,47; n=127	1,20±0,44; n=92	p=0,0099
ГЛТ (n, %)	16 (39,02%); n=41	76 (59,84%); n=127	51 (54,84%); n=93	p=0,0664
Компоненты шкалы DLCN				
Сухожильные ксантомы (n, %)	0 (0%); n=41	2 (1,57%); n=127	42 (45,16%); n=93	p<0,0001
Липоидная дуга роговицы до 45 лет (n, %)	0 (0%); n=41	0 (0%); n=127	16 (17,20%); n=93	p<0,0001
Анамнез ранней ИБС (n, %)	1 (2,44%); n=41	27 (21,26%); n=127	16 (17,20%); n=93	p=0,0198
Субклинический атеросклероз (n, %)	1 (2,44%); n=41	3 (2,36%); n=127	4 (4,35%); n=93	p=0,6896
Повышенный уровень ХС ЛНП среди родственников первой линии родства (n, %)	20 (48,78%); n=41	70 (55,12%); n=127	49 (52,69%); n=93	p=0,7715

Показатели	Количество баллов согласно шкале DLCN			
	3-5	6-8	≥ 9	p-значение
Анамнез ранних ССЗ среди родственников первой линии родства (n, %)	15 (36,59%); n=41	74 (58,27%); n=127	43 (46,24%); n=93	p=0,0315
Ксантомы сухожилий среди родственников первой линии родства (n, %)	1 (2,44%); n=41	3 (2,36%); n=127	1 (1,08%); n=93	p=0,7618
П р и м е ч а н и е – СО – стандартное отклонение, МКР – межквартильный размах.				

Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования

Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра в зависимости от результатов молекулярно-генетического тестирования представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Клинико-анамнестический портрет и данные липидного спектра основной когорты в зависимости от результатов молекулярно-генетического тестирования

Показатели	Результаты молекулярно-генетического тестирования		
	Положительные	Отрицательные	p-значение
Мужчины, (n, %)	84 (43,52%); n=193	42 (44,68%); n=94	p=0,8994
Лица до 18 лет, (n, %)	37 (19,17%); n=193	6 (6,38%); n=94	p=0,0044
Возраст на момент постановки диагноза, лет (среднее значение ± СО)	35±16; n=193	44±16; n=94	p<0,0001
Индекс масс тела, кг/м^2, медиана± МКР	25,60 [22,75; 29,10]; n=156	26,55 [23,64; 29,90]; n=88	p=0,0915
Данные липидного профиля			
ОХ, ммоль/л, медиана± МКР	7,15 [5,53; 8,75]; n=193	6,67 [4,86; 8,33]; n=94	p=0,0787
ХС ЛНП, ммоль/л, медиана± МКР	5,41 [3,71; 6,84]; n=192	4,69 [2,75; 6,29]; n=93	p=0,0096
ТГ, ммоль/л, медиана± МКР	0,93 [0,72; 1,37]; n=193	1,16 [0,86; 1,51]; n=93	p=0,0080
ХС ЛВП, ммоль/л, медиана± МКР	1,29 [1,08; 1,54]; n=193	1,37 [1,16; 1,61]; n=94	p=0,0663
Самый высокий уровень ХС ЛНП, ммоль/л, медиана± МКР	7,66 [6,71; 9,00]; n=187	7,12 [6,52; 8,13]; n=89	p=0,0161

Показатели	Результаты молекулярно-генетического тестирования		
	Положительные	**Отрицательные**	**p-значение**
Лп(а), г/л, медиана± МКР	22,00 [10,50; 56,00]; n=167	21,00 [6,00; 78,50]; n=80	p=0,8112
Компоненты шкалы DLCN			
Сухожильные ксантомы (n, %)	37 (19,17%); n=193	7 (7,45%); n=94	p=0,0089
Липоидная дуга роговицы до 45 лет (n, %)	12 (6,22%); n=193	4 (4,26%); n=94	p=0,5929
Анамнез ранней ИБС (n, %)	21 (10,88%); n=193	20 (21,28%); n=94	p=0,0298
Субклинический атеросклероз (n, %)	6 (3,13%); n=192	2 (2,13%); n=94	p>0,9999
Повышенный уровень ХС ЛНП среди родственников первой линии родства (n, %)	123 (63,73%); n=193	46 (48,94%); n=94	p=0,0213
Анамнез ранних АССЗ среди родственников первой линии родства (n, %)	78 (40,41%); n=193	53 (56,38%); n=94	p=0,0118
Ксантомы сухожилий среди родственников первой линии родства (n, %)	12 (6,22%); n=193	1 (1,06%); n=94	p=0,0670
П р и м е ч а н и е – СО – стандартное отклонение, МКР – межквартильный размах.			

По результатам молекулярно-генетического тестирования у 197 (63.8%) пациентов был обнаружен хотя бы один из известных патогенных вариантов в генах, отвечающих за развитие СГХС.

При анализе структуры распределения вариантов в генах, ответственных за развитие СГХС, по степени патогенности в 40,71% случаев был выявлен патогенный вариант, в 29,2% – вероятно-патогенный, в 6,19% – вариант неопределенной клинической значимости.

Структура распределения вариантов в генах, ответственных за развитие СГХС, по влиянию на белок представлена на Рисунке 1.

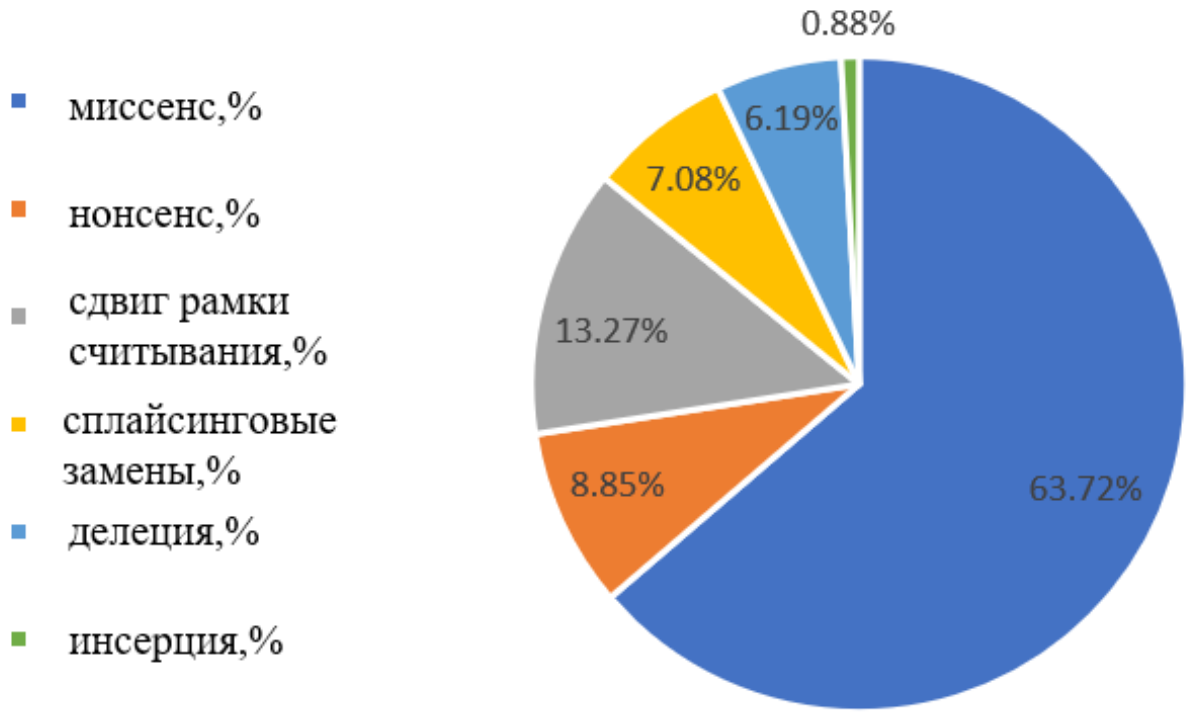


Рисунок 1 – Структура распределения вариантов в генах, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии, по влиянию на белок

Перечень выявленных патогенных и вероятно-патогенных вариантов представлен в Таблице 8.

Таблица 8 – Перечень выявленных патогенных и вероятно-патогенных вариантов в основной когорте

Ген	Номер в dbSNP	Положение на хромосоме	Положение в кДНК	Аминокислотная замена	Классификация по ACMG	Влияние на белок	Частота аллеля в популяции	Индекс патогенности CADD	Число пациентов
APOB	rs5742904	chr2:g.21006288C>T	NM_000384.3:c.10580G>A	p.Arg3527Gln	Вероятно патогенный	Миссенс	0,04207%	26,7	21
LDLR	rs121908038	chr19:g.11113293T>A	NM_000527.5:c.1202T>A	p.Leu401His	Патогенный	Миссенс	0,000248%	27	25
LDLR	rs137929307	chr19:g.11116928G>A	NM_000527.5:c.1775G>A	p.Gly592Glu	Патогенный	Миссенс	0,004647%	25,1	15
LDLR	rs761954844	chr19:g.11110697G>A	NM_000527.5:c.986G>A	p.Cys329Tyr	Вероятно патогенный	Миссенс	0,0006197%	25,3	8
LDLR	rs750518671	chr19:g.11128085G>A	NM_000527.5:c.2389G>A	p.Val797Met	Патогенный	Миссенс	0,00043%	25,4	7
LDLR	rs769737896	chr19:g.11110759C>T	NM_000527.5:c.1048C>T	p.Arg350Ter	Патогенный	Нонсенс	0,0008059%	36	6
LDLR	-	chr19:g.11107517_11107520del	NM_000527.5:c.940+3_940+6del	-	Вероятно патогенный	Делеция	Нет данных	Нет данных	5
LDLR	rs1600727337	chr19:g.11113558del	NM_000527.5:c.1382del	p.Gly461AlafsTer46	Патогенный	Сдвиг рамки считывания, делеция	0,000062%	10,4	4
LDLR	rs773618064	chr19:g.11129534T>TG	NM_000527.5:c.2416dup	p.Val806GlyfsTer11	Патогенный	Сдвиг рамки считывания, дупликация	0,001177%	24,5	4
LDLR	-	chr19:g.11116203A>T	NM_000527.5:c.1696A>T	p.Ile566Phe	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	26,3	4
LDLR	rs879254492	chr19:g.11105267T>G	NM_000527.5:c.361T>G	p.Cys121Gly	Патогенный	Миссенс	0,000062%	25,5	3
LDLR	rs1301458707	chr19:g.11116885G>T	NM_000527.5:c.1732G>T	p.Val578Phe	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	27	3

Ген	Номер в dbSNP	Положение на хромосоме	Положение в кДНК	Аминокислотная замена	Классификация по ACMG	Влияние на белок	Частота аллеля в популяции	Индекс патогенности CADD	Число пациентов
LDLR	rs137943601	chr19:g.11113313G>A	NM_000527.5:c.1222G>A	p.Glu408Lys	Патогенный	Миссенс	0,0002479%	27,6	3
LDLR	rs121908027	chr19:g.11105560_11105562del	NM_000527.5:c.654_656del	p.Gly219del	Патогенный	Миссенс	0,00188%	9,98	3
LDLR	rs570942190	chr19:g.11224013C>T	NM_000527.5:c.1246C>T	p.Arg416Trp	Патогенный	Миссенс	0,00239%	Нет данных	3
LDLR	rs879254671	chr19:g.11106638C>A	NM_000527.5:c.768C>A	p.Asp256Glu	Вероятно патогенный	Миссенс	0,0001239%	22,9	3
LDLR	rs773328511	chr19:g.11106680C>A	NM_000527.5:c.810C>A	p.Cys270Ter	Патогенный	Нонсенс	0,00006195%	26,1	3
LDLR	-	chr19:g.11105261G>GTTCC	NM_000527.5:c.355_356insTTCC	p.Gly119ValfsTer12	Вероятно патогенный	Сдвиг рамки считывания, инсерция	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	rs144172724	chr19:g.11102774G>A	NM_000527.5:c.301G>A	p.Glu101Lys	Патогенный	Миссенс	0,002851%	25,2	2
LDLR	rs144172724	chr19:g.11102774G>T	NM_000527.5:c.301G>T	p.Glu101Ter	Патогенный	Нонсенс	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	-	chr19:g.11116920dup	NM_000527.5:c.1767dup	p.Val590CysfsTer13	Вероятно патогенный	Сдвиг рамки считывания, дупликация	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	-	chr19:g.11113410del	NM_000527.5:c.1319del	p.Arg440LysfsTer11	Вероятно патогенный	Сдвиг рамки считывания, делеция	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	rs879254866	chr19:g.11113419G>A	NM_000527.5:c.1328G>A	p.Trp443Ter	Патогенный	Нонсенс	0,00006196%	43	2
LDLR	rs879254474	chr19:g.11105221CCCCAAGACGTGCT>C	NM_000527.5:c.320_332del	p.Lys107ArgfsTer95	Патогенный	Сдвиг рамки считывания, делеция	Нет данных	Нет данных	2

Ген	Номер в dbSNP	Положение на хромосоме	Положение в кДНК	Аминокислотная замена	Классификация по ACMG	Влияние на белок	Частота аллеля в популяции	Индекс патогенности CADD	Число пациентов
LDLR	rs756613387	chr19:g.11105572C>A	NM_000527.5:c.666C>A	p.Cys222Ter	Патогенный	Нонсенс	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	-	chr19:g.11129597A>T	NM_000527.5:c.2474A>T	p.Asn825Ile	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	-	chr19:g.11116162_11116179del	NM_000527.5:c.1655_1672del;	p.Ile552_Glu558delinsLys	Вероятно патогенный	Делеция	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	rs730882096	chr19:g.11110738G>A	NM_000527.5:c.1027G>A	p.Gly343Ser	Патогенный	Миссенс	0,003408%	28,7	2
LDLR	rs875989936	chr19:g.11120201T>C	NM_000527.5:c.1955T>C	p.Met652Thr	Патогенный	Миссенс	0,0001239%	24,6	2
LDLR	rs879254667	chr19:g.11106631A>C	NM_000527.5:c.761A>C	p.Gln254Pro	Патогенный	Миссенс	0,0006195%	26,9	2
LDLR	-	chr19	NM_000527.5:c.(940+1_941-1)_(1845+1_1846-1)del	-	Патогенный	Делеция	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	rs879254850	chr19:g.11113365A>T	NM_000527.5:c.1274A>T	p.Asn425Ile	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	23,6	2
LDLR	rs1555807335	chr19:g.11120369G>A	NM_000527.5:c.1988-1G>A	-	Патогенный	Мутация сайта сплайсинга	Нет данных	35	2
LDLR	rs1600743301	chr19:g.11120379GGT>G	NM_000527.5:c.2001_2002delTG	p.Cys667Ter	Патогенный	Нонсенс	Нет данных	Нет данных	2
LDLR	rs753707206	chr19:g.11116954G>T	NM_000527.5:c.1801G>T	p.Asp601Tyr	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	-	chr19	NM_000527.5:c.(313+1_314-1)_(940+1_941-1)del	-	Патогенный	Делеция	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	-	chr19	NM_000527.5:c.(?_314)_(940_?)del	-	Патогенный	Делеция	Нет данных	Нет данных	1

Ген	Номер в dbSNP	Положение на хромосоме	Положение в кДНК	Аминокислотная замена	Классификация по ACMG	Влияние на белок	Частота аллеля в популяции	Индекс патогенности CADD	Число пациентов
LDLR	rs875989906	chr19:g.11105567G>A	NM_000527.5:c.661G>A	p.Asp221Asn	Патогенный	Миссенс	0,0005585%	26,4	1
LDLR	-	chr19:g.11107440G>T	NM_000527.5:c.866G>T	p.Cys289Phe	Патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	-	chr19:g.11120224C>CA	NM_000527.5:c.1979dup	p.Pro661AlafsTer8	Вероятно патогенный	Сдвиг рамки считывания, дупликация	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs879254566	chr19:g.11105440T>G	NM_000527.5:c.534T>G	p.Asp178Glu	Патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs879255010	chr19:g.11116903T>C	NM_000527.5:c.1750T>C	p.Ser584Pro	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	-	chr19:g.11120214C>A	NM_000527.5:c.1968C>A	p.His656Gln	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs5742904	chr19:g.11105261G>GTTCC	NM_000527.5:c.355_356insTTCC	p:Gly119ValfsTer12	Вероятно патогенный	Сдвиг рамки считывания, инсерция	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	-	chr19:g.11120476C>A	NM_000527.5:c.2094C>A	p.Cys698Ter	Вероятно патогенный	Нонсенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs879255051	chr19:g.11120091G>C	NM_000527.5:c.1846-1G>C	-	Вероятно патогенный	Мутация сайта сплайсинга	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs879254652	chr19:g.11106564G>T	NM_000527.5:c.695-1G>T	-	Патогенный	Мутация сайта сплайсинга	Нет данных	35	1
LDLR	rs879254803	chr19:g.11111588T>C	NM_000527.5:c.1135T>C	p.Cys379Arg	Патогенный	Миссенс	0,00006197%	29,1	1
LDLR	rs387906304	chr19:g.11107499_11107505del; chr19:g.1110	NM_000527.5:c.925_931del	p.Pro309LysfsTer59	Патогенный	Сдвиг рамки считывания, делеция	0,0009324%	27,4	1

Ген	Номер в dbSNP	Положение на хромосоме	Положение в кДНК	Аминокислотная замена	Классификация по ACMG	Влияние на белок	Частота аллеля в популяции	Индекс патогенности CADD	Число пациентов
		7497AACCCATC>A							
LDLR	-	chr19:g.11110649C>G	NM_000527.5:c.941-3C>G	-	Вероятно патогенный	Мутация сайта сплайсинга	Нет данных	13,94	1
LDLR	rs879254528	chr19:g.11105350T>G	NM_000527.5:c.444T>G	p.Cys148Trp	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	16,85	1
LDLR	rs377437226	chr19:g.11129669C>A	NM_000527.5:c.2546C>A	p.Ser849Ter	Вероятно патогенный	Нонсенс	0,000372%	45	1
LDLR	rs879255086	chr19:g.11120204T>G	NM_000527.5:c.1958T>G	p.Val653Gly	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	25,8	1
LDLR	rs139043155	chr19:g.11106668T>A	NM_000527.5:c.798T>A	p.Asp266Glu	Патогенный	Миссенс	0,003222%	15,7	1
LDLR	-	chr19:g.11105571G>GGGC	NM_000527.5:c.665_666insGGC	p.Cys222delinsTrpArg	Вероятно патогенный	Инсерция	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs879254492	chr19:g.11105267T>C	NM_000527.5:c.361T>C	p.Cys121Arg	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR		chr19:g.11113368T>G	NM_000527.5:c.1277T>G	p.Leu426Arg	Вероятно патогенный	Миссенс	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs879255000	chr19:g.11116882T>C	NM_000527.5:c.1729T>C	p.Trp577Arg	Патогенный	Миссенс	0,00006196%	27	1
LDLR	-	chr19:g.11105562GCCCCGACT>G	NM_000527.5:c.657_664del	p.Pro220GlnfsTer5	Вероятно патогенный	Сдвиг рамки считывания, делеция	Нет данных	Нет данных	1
LDLR	rs201102492	chr19:g.11116937G>A	NM_000527.5:c.1784G>A	p.Arg595Gln	Патогенный	Миссенс	0,001611%	28,6	1
LDLR	rs730882109	chr19:g.11116900C>T	NM_000527.5:c.1747C>T	p.His583Tyr	Патогенный	Миссенс	0,002788%	24,7	1

Соотношение различных типов вариантов по степени патогенности (критерии ACMG) в генах, отвечающих за развитие СГХС, представлено на Рисунке 2.

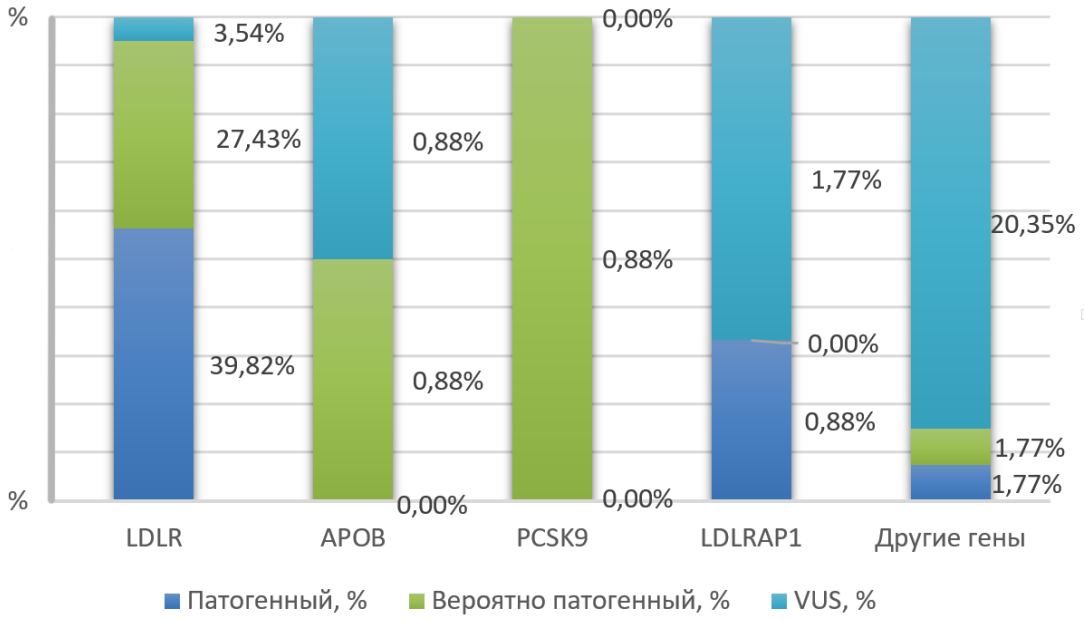


Рисунок 2 – Соотношение различных типов вариантов по степени патогенности (критерии ACMG) в генах, отвечающих за развитие семейной гиперхолестеринемии

Структура распределения генов, отвечающих за развитие СГХС, среди взрослых лиц представлена на Рисунке 3, а генетическая архитектура в зависимости от вида СГХС – на Рисунке 4.

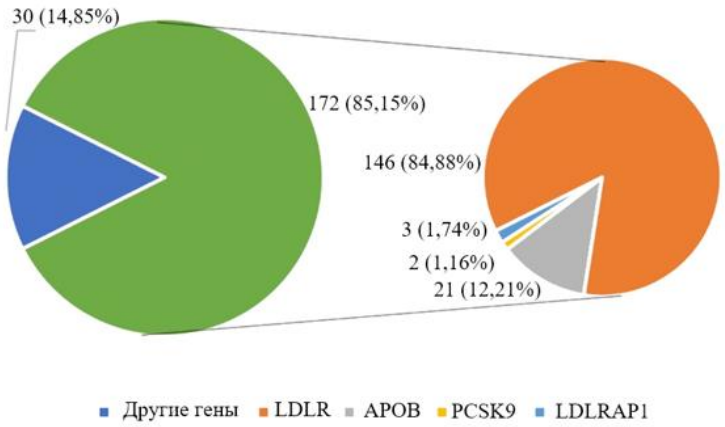


Рисунок 3 – Структура распределения вариантов в генах, отвечающих за развитие семейной гиперхолестеринемии, среди взрослых лиц



Рисунок 4 – Генетическая архитектура среди взрослых лиц основной выборки в зависимости от вида семейной гиперхолестеринемии

Структура распределения генов, отвечающих за развитие СГХС, среди лиц до 18 лет представлена на Рисунке 5, а генетическая архитектура в зависимости от вида СГХС – на Рисунке 6.

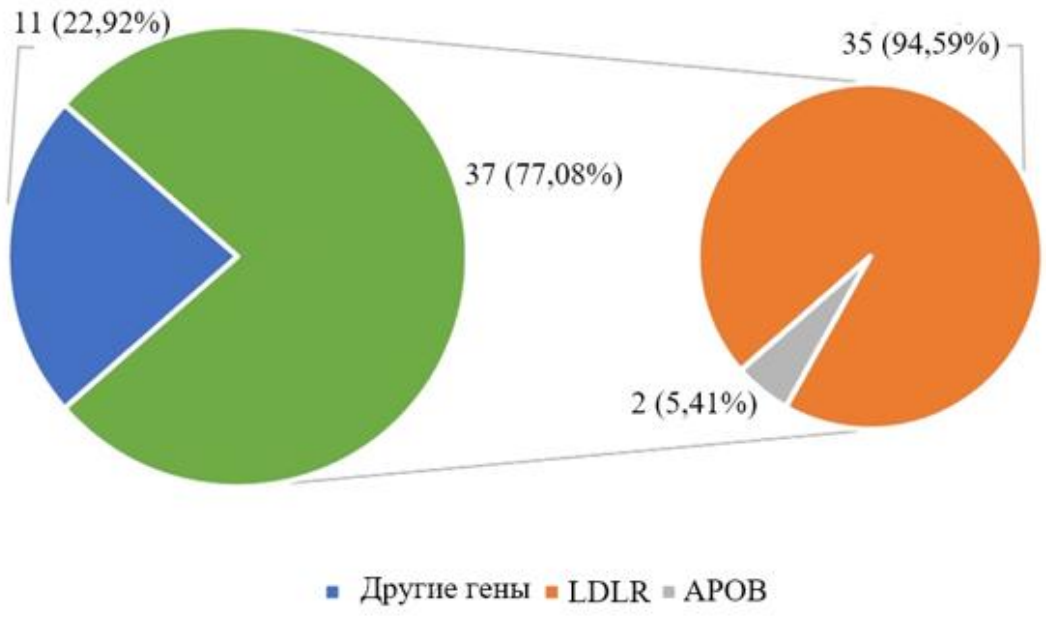
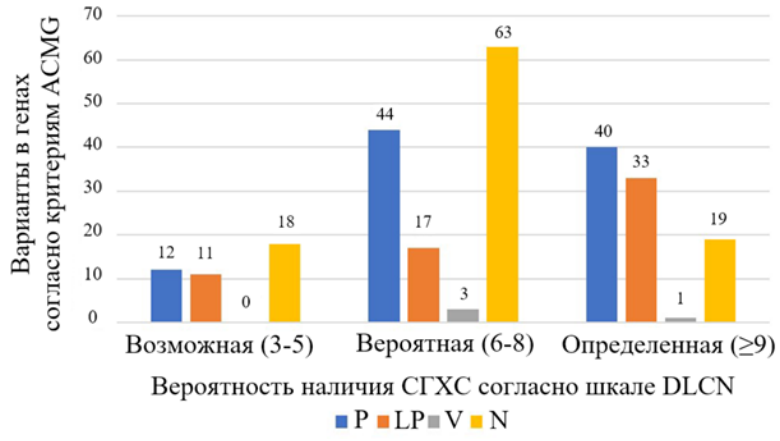


Рисунок 5 – Структура распределения вариантов в генах, отвечающих за развитие семейной гиперхолестеринемии, среди лиц детского возраста



Рисунок 6 – Генетическая архитектура среди лиц детского возраста в зависимости от вида семейной гиперхолестеринемии

Соотношение различных вариантов согласно критериям ACMG со степенью клинической вероятности наличия СГХС по шкале DLCN представлено на Рисунке 7. Особого внимания заслуживает наличие существенного процента лиц с патогенными и вероятно патогенными вариантами в группе невысокой клинической вероятности наличия СГХС (3–5 баллов) и с отсутствием патогенных вариантов в группе высокой клинической вероятности (≥ 9 баллов).



П р и м е ч а н и е – P- pathogenic, LP – likely pathogenic, VUS – variant of uncertain clinical significance, N – not pathogenic.

Рисунок 7 – Соотношение различных вариантов согласно критериям ACMG со степенью клинической вероятности наличия семейной гиперхолестеринемии по шкале DLCN

Анализ спектра вариантов неопределенной клинической значимости

Полный список выявленных VUS представлен в Таблице 9. VUS были выявлены преимущественно в генах *LDLR* (8 пациентов, 35,9%) и *APOB* (6 пациентов, 28.2%). 3 пациента из исследуемой выборки являлись носителями вариантов в двух генах СГХС: c.*653G > A в *LDLR* и c.11788 + 16C > T в *APOB*; c.1465T > A в *LDLR* и c.*25C > T в *APOE*; c.817 + 6C > T в *LDLR* и c.2068-4T > A в *APOB*. Важно отметить, что самый высокий уровень ХС ЛНП (11.89 ммоль/л) был выявлен у пациента с гетерозиготным вариантом в гене *LDLR* (c.1732G > T p.Val578Phe) и пятнадцатью баллами по шкале DLCN.

Таблица 9 – Перечень выявленных вариантов неопределенной клинической значимости

Ген	Нуклеотидный код	Аминокислотный код
LDLR	c.866G>T	p.Cys289Phe
	c.817+6C>T	-
	c.1053A>G	p.Arg351=
	c.1465T>A	p.Tyr489Asn
	c.1706A>T	p.Asp569Val
	c.1732G>T	p.Val578Phe
	c.1968C>A	p.His656Gln
	c.2389+5G>C	-
	c.*653G>A	-
APOB	c.-547C>T	-
	c.1125-8C>T	-
	c.2068-4T>A	-
	c.7615G>A	p.Val2539Ile
	c.11354C>T	p.Thr3785Ile
	c.11401T>A	p.Ser3801Thr
	c.11788+16C>T	-
PCSK9	c.1180+24G>A	-
	c.1486C>T	p.Arg496Trp
	c.-26_-21dup	-
	c.604_605delinsCA	p.Ser202His
	c.*478C>T	-
	c.*629A>G	-
	c.*737G>T	-
	c.*853C>T	-
APOE	c.*25C>T	-
	c.237-16G>A	-

Примечание – APOB – apolipoprotein B, APOE – apolipoprotein E, LDLR – low-density lipoprotein receptor, PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Тщательная оценка вариантов VUS по вышеописанным критериям привела к реклассификации в разряд вероятно патогенных таких вариантов в гене *LDLR*, как c.1696A > T p.Ile566Phe, c.1955T > C p.Met652Thr и c.2474A > T p.Asn825Ile. Это стало возможным благодаря применению критериев ACMG. Ряд других вариантов сохранили статус неопределенной клинической значимости несмотря на то, что носители имели высокий уровень ХС ЛНП (например, вариант c.1732G > T).

Сравнительный анализ когорт пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии в Российской Федерации и Италии

Клинико-лабораторная характеристика двух групп

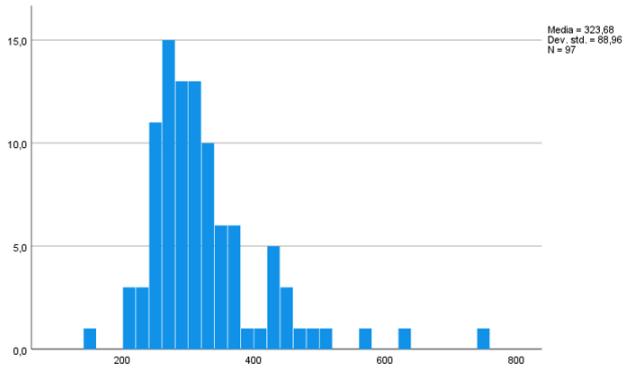
Для изучения особенностей фенотип-генотипических ассоциаций в различных популяциях были отобраны две когорты пациентов с СГХС из северных городов России и Италии – Санкт-Петербурга (СГХС_СПб) и Милана (СГХС_М). Клинико-лабораторная характеристика двух групп представлена в Таблице 10. Следует отметить разницу в среднем возрасте лиц с впервые диагностированной СГХС в когорте СГХС_СПб по сравнению с когортой СГХС_М (39,4 ± 17,2 против 24,6 ± 15,1 лет соответственно).

Таблица 10 – Клинико-лабораторная характеристика когорт пациентов СГХС_СПб и СГХС_М

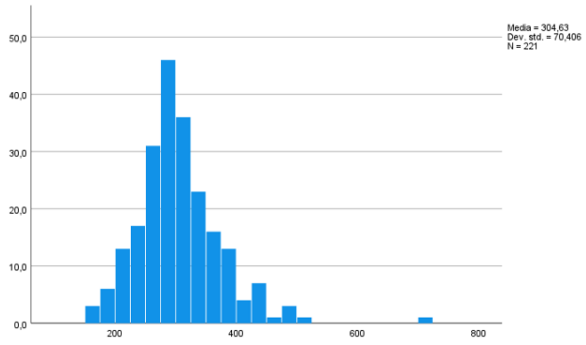
Показатели	**СГХС_СПб N=307**	**СГХС_М N=369**	**p-значение**
Мужской пол, n (%)	43(40,2%)	181(49,1%)	0,106
Возраст (лет)	40,7±17,6	39,9±19,5	0,663
ИМТ (кг/м$^{2)}$	25,6±5,7	24,4±4,8	0,045
Возраст, когда впервые была диагностирована СГХС (лет)	39,4±17,2	24,6±15,1	<0,0001

Показатели	**СГХС_СПб N=307**	**СГХС_М N=369**	**p-значение**
Общий холестерин (мг/дл)	281,5±93,7	308,0±83,9	0,009
ХС ЛНП (мг/дл)	208,2±90,6	228,0±79,4	0,042
Триглицериды (мг/дл)	96,5 [69,1 – 135,5]	104,0[71,0 – 140,0]	0,248
ХС ЛВП (мг/дл)	51,4±13,4	56,7±14,0	< 0,0001
Глюкоза (мг/дл)	93,4±19,2	92,1±15,6	0,525

Данные гистограммы демонстрируют распределение уровней ХС ЛНП до инициации ГЛТ, согласно которому более высокие средние значения отмечаются в группе СГХС_СПб по сравнению с СГХС_М (304,63 ± 70,41 против 323,68 ± 88,96 мг/дл соответственно, Рисунок 9).



Уровни ХС ЛНП до инициации ГЛТ в группе СГХС_СПб (мг/дл)



Уровни ХС ЛНП до инициации ГЛТ в группе СГХС_М (мг/дл)

Рисунок 9 – Распределение значений холестерина липопротеидов низкой плотности до инициации гиполипидемической терапии в группах СГХС_СПб и СГХС_М

Анализ структуры диагностических критериев в шкале DCLN в двух группах продемонстрировал более высокую частоту развития ранней ИБС, а также более высокую частоту развития ранней ИБС у родственников первой линии в группе СГХС_СПб по сравнению с группой СГХС_М (Таблица 11).

Таблица 11 – Анализ структуры диагностических критериев в шкале DCLN в группах СГХС_СПб и СГХС_М

Показатели	**СГХС_СПб**	**СГХС_М**	**p**
Семейный анамнез			
Анамнез ранних АССЗ среди родственников первой линии родства (n, %)	54 (50,5%)	117 (31,7%)	<0,0001
Повышенный уровень ХС ЛНП среди родственников первой линии родства (n, %)	63 (58,9%)	317 (85,9%)	<0,0001
Наличие ксантом сухожилий и/или липоидной дуги роговицы у родственников первой линии родства, n (%)	8 (7,5%)	31 (8,4%)	0,759
Повышенный уровень ХС ЛНП у детей младше 18 лет, n (%)	15 (14,0%)	81 (22,0%)	0,072
Раннее развитие ИБС, n (%)	15 (14,0%)	26 (7,0%)	0,024
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных или периферических артерий, n (%)	4 (3,7%)	23 (6,2%)	0,484
Физикальное обследование и лабораторные данные			
Сухожильные ксантомы, n (%)	11 (10,3%)	39 (10,6%)	0,932
Липоидная дуга роговицы до 45 лет, n (%)	12 (11,2%)	18 (4,9%)	0,018
Уровень ХС ЛНП до инициации ГЛТ, n (%) 4,0-4,8 ммоль/л 4,9-6,4 ммоль/л 6,5-8,4 ммоль/л ≥8,5 ммоль/л	 3 (2,8%) 15 (14,0%) 52 (48,6%) 36 (33,6%)	 44 (11,9%) 120 (32,5%) 112 (30,4%) 68 (18,4%)	<0,0001
ГЛТ, n (%)	44(41,1%)	96(26,0%)	0,003

Однако, после поправки на уровень ХС ЛНП до инициации ГЛТ в обеих группах расхождения в частоте развития ранней ИБС и появления липоидной

дуги роговицы в возрасте до 45 лет имели тенденцию к нивелированию (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота встречаемости раннего развития ишемической болезни сердца и появления липоидной дуги роговицы в возрасте до 45 лет в группах СГХС_СПб и СГХС_М после поправки на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности до инициации гиполипидемической терапии

Показатель	Диапазон	Раннее развитие ИБС, n (%)		Липоидная дуга роговицы у пациентов младше 45 лет, n (%)	
		СГХС_СПб	СГХС_М	СГХС_СПб	СГХС_М
Уровень ХС ЛНП до инициации ГЛТ, ммоль/л, n (%)	6,4-7,7	1(2,7%)	5(6,3%)	3(8,1%)	2(2,5%)
	7,8-9,0	4(16,0%)	5(8,5%)	3(12,0%)	6(10,2%)
	9,1-10,3	3(27,3%)	2(6,9%)	1(9,1%)	2(6,9%)
	Все	8(11,0%)	12(7,2%)	7(9,6%)	10(6,0%)

Результаты молекулярно-генетического тестирования двух групп и ассоциация с фенотипом

Молекулярно-генетический анализ когорты СГХС_СПб продемонстрировал положительный результат (наличие патогенных и вероятно патогенных вариантов) у 43,9% лиц, сомнительный (наличие VUS) – у 27,1%, отрицательный – у 28,0%. При аналогичном анализе когорты СГХС_М были получены следующие результаты: 78,3%, 3,6% и 12,7% соответственно.

При сравнительном анализе показателей липидного профиля отмечалась тенденция к более высокому расчетному уровню ХС ЛНП до инициации ГЛТ в когорте СГХС_СПб по сравнению с когортой СГХС_М во всех группах, стратифицированных по результатам генетического анализа (Таблица 13).

Таблица 13 – Анализ показателей липидного профиля в когортах СГХС_СПб и СГХС_М, стратифицированных по результатам генетического анализа

Показатели	**СГХС_СПб, ммоль/л**	**СГХС_М, ммоль/л**	**p-значение**
Уровни ХС ЛНП на момент включения			
Положительный	5,66±2,89	6,72±2,26	0,030
Сомнительный	5,59±2,08	7,34±1,97	0,050
Отрицательный	4,97±1,91	6,05±1,77	0,035
Итого	5,41±2,29	6,70±1,99	<0,0001
Уровни ХС ЛНП до инициации ГЛТ			
Положительный	8,82±2,47	8,12±1,78	0,091
Сомнительный	8,33±2,74	7,67±1,47	0,376
Отрицательный	7,76±1,21	6,87±1,41	0,015
Итого	8,30±2,14	7,55±1,55	0,064

Анализ соотношения различных вариантов согласно критериям ACMG со степенью клинической вероятности наличия СГХС по шкале DLCN продемонстрировал высокий процент положительных результатов генетического тестирования в обеих выборках при количестве баллов 9 и выше по шкале DLCN, однако также большой процент положительных результатов – среди лиц с маловероятным клиническим диагнозом среди пациентов, набравших 3–5 баллов по шкале DLCN (Таблица 14).

Таблица 14 – Анализ релевантности современной клинической и генетической диагностики в когортах СГХС_СПб и СГХС_М

Количество баллов по шкале DLCN		СГХС_СПб, n (%)			СГХС_М, n (%)		
		Положительный	Сомнительный	Отрицательный	Положительный	Сомнительный	Отрицательный
	3-5	**4(36,3%)**	**4(36,4%)**	3(27,3%)	**18(54,5%)**	1(3,0%)	9(27,3%)

Количество баллов по шкале DLCN		СГХС_СПб, n (%)			СГХС_М, n (%)		
		Положительный	Сомнительный	Отрицательный	Положительный	Сомнительный	Отрицательный
	6-8	10(21,7%)	**16(34,8%)**	20(43,5%)	75(75,8%)	6(6,1%)	16(16,2%)
	≥9	**14(35,0%)**	7(17,5%)	19(47,5%)	**80(89,9%)**	1(1,1%)	3(3,4%)

Сравнительный анализ расчетных значений ХС ЛНП до инициации терапии в обеих когортах, стратифицированных по типу патогенного варианта в генах, отвечающих за развитие СГХС, показал более высокие уровни ХС ЛНП в когорте СГХС_СПб, чем СГХС_М в пределах тех же патогенных вариантов (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ значений холестерина липопротеидов низкой плотности до инициации гиполипидемической терапии в когортах СГХС_СПб и СГХС_М, стратифицированных по типу патогенного варианта

Тип патогенного варианта	СГХС_СПб		СГХС_М	
	ХС ЛНП, ммоль/л	Количество пациентов	ХС ЛНП, ммоль/л	Количество пациентов
LDLR гомозигота	-	-	324,0	1
LDLR гетерозигота	335,6	36	282,0	160
LDLR-PCSK9	240,0	1	242,0	1
APOB гетерозигота	290,2	7	248,4	5

Ниже приведен перечень патогенных и условно-патогенных вариантов (Таблица 16) и VUS (Таблица 17), выявленных в группах СГХС_СПб (РФ) и СГХС_М (ИТ). Необходимо отметить крайне низкую частоту встречаемости вариантов, обнаруженных в обеих выборках.

Таблица 16– Перечень патогенных и условно-патогенных вариантов в группах СГХС_СПб (РФ) и СГХС_М (ИТ)

Ген	Вариант гена	Вариант белка	Выборка
LDLR	c.(?_-187)_(190+1_191-1)del	p.?	РФ
	c.(?_314)_(940_?)del	p.?	РФ
	c.(190+1_191-1)_(940+1_941-1)dup	p.?	ИТ
	c.191-?_313+?del	p.L64_P105delinsSer	ИТ
	c.301G>A	p.Glu101Lys	РФ
	c.304C>T	p.Gln102*	ИТ
	c.313+1G>A	p.Leu64_Pro105delinsSer	ИТ
	c.(313+1_314-1)_(940+1_941-1)del	p.?	РФ
	c.320_332del	p.?	РФ
	c.337G>T	p.Glu113*	ИТ
	c.355_356insTTCC	p.Gly119Valfs*12	РФ
	c.361T>G	p.Cys121Gly	РФ
	c.418G>T	p.Glu140*	ИТ
	c.420G>C	p.Glu140Asp	ИТ
	c.530C>T	p.Ser177Leu	ИТ
	c.539G>A	p.Trp180*	ИТ
	c.622A>G	p.Asp221Gly	ИТ
	c.654_656del	p.Gly219del	РФ
	c.661G>A	p.Asp221Asn	I/РФ
	c.662A>G	p.Asp221Gly	ИТ
	c.666C>A	p.Cys222*	РФ
	c.682G>A	p.Glu228Lys	ИТ
	c.761>C	p.Gln254Pro	РФ
	c.818-2>G	p.Val273Glufs*31	ИТ
	c.81C>A	p.Cys27*	ИТ
	c.81C>G	p.Cys27Trp	ИТ
	c.825_826delCT	p.Cys276Argfs*24	ИТ
	c.858C>A	p.Ser286Arg	ИТ

Ген	Вариант гена	Вариант белка	Выборка
	c.884delT	p.Val295Alafs*75	ИТ
	c.939C>A	p.Cys313*	ИТ
	c.(940+1_941-1)_(1845+1_1846-1)del	p.(Thr315Glnfs*28)	РФ
	c.941-12G>A	p.?	ИТ
	c.1027G>A	p.Gly343Ser	ИТ
	c.1056C>G	p.Cys352Trp	ИТ
	c.1061-1G>T	p.?	ИТ
	c.1061-2A>G	p.?	ИТ
	c.1090T>C	p.Cys364Arg	ИТ
	c.1118G>A	p.Gly373Asp	ИТ
	c.1135T>C	p.Cys379Arg	ИТ
	c.1187-?_1586+?del	p.?	ИТ
	c.1195G>A	p.Ala399Thr	ИТ
	c.1202T>A	p.Leu401His	РФ
	c.1207_1209delTCT	p.Phe403del	ИТ
	c.1246C>T	p.Arg416Trp	ИТ/ РФ
	c.1257C>G	p.Tyr419*	ИТ
	c.1325A>G	p.Tyr442Cys	ИТ
	c.1328G>A	p.Trp443*	РФ
	c.1414G>T	p.Asp472Tyr	ИТ
	c.1415_1418dupACAT	p.Gln474Hisfs*63	ИТ
	c.1463T>A	p.Ile488Asn	ИТ
	c.1474G>A	p.Asp492Asn	ИТ
	c.1478_1479del	p.Ser493Cysfs*42	ИТ
	c.1567G>A	p.Val523Met	ИТ
	c.1618G>A	p.Ala540Thr	ИТ
	c.1646G>A	p.Gly549Asp	ИТ
	c.1694G>T	p.Gly565Val	ИТ
	c.1696A>T	p.Ile566Phe	РФ
	c.1739C>T	p.Ser580Phe	ИТ
	c.1775G>A	p.Gly592Glu	ИТ/ РФ

Ген	Вариант гена	Вариант белка	Выборка
	c.1778delG	p.Gly593Alafs*72	ИТ
	c.1801G>T	p.Asp601Tyr	РФ
	c.1846-?_2311+?del	p.Asp616Leufs*17	ИТ
	c.1846-?_2583+?del	p.?	ИТ
	c.1846-1G>A	p.?	ИТ
	c.1897C>T	p.Arg633Cys	ИТ
	c.1951G>A	p.Asp651Asn	ИТ
	c.1955T>C	p.Met652Thr	РФ
	c.1979dup	p.Pro661Alafs*8	РФ
	c.2001_2002delTG	p.Cys667*	РФ
	c.2054C>T	p.Pro685Leu	ИТ
	c.2311+1G>A	p.?	ИТ
	c.2312-3C>A	p.Ala771_796del	ИТ
	c.2474A>T	p.Asn825Ile	РФ
	c.2416dup	p.Val806Glyfs*11	РФ
APOB	c.10580G>A	p.Arg3527Gln	ИТ/ РФ
PCSK9	c.60_65dupGCTGCT	p.Leu21tri	ИТ

Таблица 17 – Перечень VUS в группах СГХС_СПб (РФ) и СГХС_М (ИТ)

Ген	Вариант гена	Вариант белка	Выборка
LDLR	c.866G>T	p.Cys289Phe	РФ
	c.817+6C>T [b]	-	РФ
	c.1053A>G	p.Arg351=	РФ
	c.1294C>G [c]	p.Leu432Val	ИТ
	c.1307T>C	p.Val436Ala	ИТ
	c.1393T>A [c]	p.Tyr465Asn	ИТ
	c.1465T>A [d]	p.Tyr489Asn	РФ
	c.1576C>T	p.Pro526Ser	ИТ
	c.1706A>T	p.Asp569Val	РФ
	c.1732G>T	p.Val578Phe	РФ
	c.1966C>A	p.His656Asn	ИТ
	c.1968C>A	p.His656Gln	РФ
	c.2389+5G>C	-	РФ
	c.*653G>A [a]	-	РФ
APOB	c.-908G>A	-	ИТ
	c.-547C>T	-	РФ

Ген	Вариант гена	Вариант белка	Выборка
	c.1125-8C>T	-	РФ
	c.2067+6T>C	-	ИТ
	c.2068-4T>A [b]	-	ИТ/ РФ
	c.7615G>A	p.Val2539Ile	РФ
	c.11354C>T	p.Thr3785Ile	РФ
	c.11401T>A	p.Ser3801Thr	РФ
	c.11788+16C>T [a]	-	РФ
	c.11940C>G	p.Ser3980Arg	ИТ
	c.13153C>T	p.Arg4385Cys	ИТ
PCSK9	c.1180+24G>A	-	РФ
	c.1486C>T	p.Arg496Trp	РФ
	c.*981G>A	-	ИТ
LDLRAP1	c.-26_-21dup	-	РФ
	c.604_605delinsCA	p.Ser202His	ИТ/ РФ
	c.748-2A>G	-	ИТ
	c.888C>G	p.Asp296Glu	ИТ
	c.*1786G>A	-	ИТ
	c.*478C>T	-	РФ
	c.*629A>G	-	РФ
	c.*737G>T	-	РФ
	c.*853C>T	-	РФ
APOE	c.*25C>T [d]	-	РФ
	c.237-16G>A	-	РФ

3.2. Оценка возможностей новых подходов в улучшении диагностики семейной гиперхолестеринемии

Ультразвуковая оценка толщины ахилловых сухожилий как инструмент повышения точности диагностики семейной гиперхолестеринемии

Для реализации данного блока задач в исследование было включено 769 пациентов с фенотипом СГХС из регистра СГХС РФ и Италии, разделенных по результатам обследования ахилловых сухожилий на три группы: с пальпаторно выявленными ксантомами (clinically-detected xanthomas – CA-ATX), ксантомами, детектированными только при помощи ультразвукового исследования (only ultrasound-detected xanthomas – US-ATX) и их отсутствием (no xanthomas – No-ATX). Характеристика всех групп представлена в Таблице 18.

Важно отметить, что в группе US-ATX значения ХС ЛНП до начала лечения были ниже, чем в группе A-ATX, но выше, чем в группе No-ATX.

Таблица 18 – Характеристика пациентов с пальпаторно выявленными ксантомами (CA-ATX), УЗ-детектированными ксантомами (US-ATX) или их отсутствием (No-ATX)

Показатели	CA-ATX	US-ATX	No-ATX	p value			
	N 75	N 180	N 514	Все	CA-ATX vs US-ATX	US-ATX vs No-ATX	CA-ATX vs No-ATX
Возраст (лет)	53,5±13,2	50,2±12,7	45,5±15,3	<,0001	0,06	<,0001	<,0001
Мужской пол, n (%)	32 (42,7)	83 (46,1)	266 (51,8)	0,20	0,61	0,19	0,14
ИМТ (кг/м^2)	27,0±4,7	26,4±4,6	25,2±3,9	<,0001	0,28	0,002	0,001
СД, n (%)	8 (10,7)	7 (3,9)	12 (2,3)	0,001	0,04	0,0002	0,0002
ОХ (ммоль/л)	6,41 (2,46)	5,96 (1,96)	6,57 (2,05)	0,005	0,18	0,001	0,59
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,42±2,25	3,97±1,78	4,48±1,90	0,009	0,09	0,002	0,84
ТГ (ммоль/л)	2,49 (1,86-3,44)	2,12 (1,63-2,85)	2,59 (1,86-3,60)	0,0005	0,02	0,0001	0,79
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,41 (0,33)	1,51 (0,37)	1,52 (0,38)	0,07	0,05	0,80	0,02
ХС ЛНП до начала терапии (ммоль/л)	9,00±2,21	7,78±2,03	6,59±1,64	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
Терапия статинами (на момент выполнения УЗИ), n (%)	61 (81,3)	149 (82,8)	298 (58,0)	<,0001	0,78	<,0001	0,0001
Полож, результат генет,тест,, n (%)	72 (96,0)	170 (94,4)	336 (65,4)	<,0001	0,61	<,0001	<,0001
Толщина ахилловых сухожилий (мм)	10,3±4,2	7,0±1,8	5,4±1,0	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001

П р и м е ч а н и е – ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ХС ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ТИМ ОСА – толщина интима медиа общей сонной артерии.

Максимальная толщина ахиллова сухожилия была выше у пациентов с клинически выявленными ксантомами по сравнению с пациентами с ксантомами, выявленными только с помощью ультразвукового исследования (Таблица 19).

Таблица 19 – Толщина ахилловых сухожилий пациентов в зависимости от наличия, метода обнаружения ксантом ахилловых сухожилий и результатов молекулярно-генетического тестирования

Группы	**Толщина ахилловых сухожилий (среднее±СО, мм)**			**Р-значение**		
	CA-ATX	US-ATX	No-ATX	p CA-ATX vs US-ATX	p US-ATX vs No-ATX	p CA-ATX vs No-ATX
FHGen-	[n=3] 8.7±4.0 mm	[n=10] 7.1±0.8 mm	[n=178] 5.3±0.9 mm	0.5511	<.0001	0.2694
FHGen+	[n=72] 10.4±4.2 mm	[n=170] 7.0±1.8 mm	[n=336] 5.4±1.1 mm	<.0001	<.0001	<.0001
Примечание – CA-ATX – пациенты с пальпаторно выявленными ксантомами, US-ATX – УЗ-детектированными ксантомами, No-ATX – их отсутствием, «FHGen+» – пациенты с положительными результатами генетического тестирования, «FHGen-» – пациенты с отрицательными результатами генетического тестирования, СО – стандартное отклонение.						

При замене параметра DLCN, связанного с CA-ATX, на US-ATX, процент лиц с 6-ю и более баллами согласно шкале DLCN увеличился с 61,8% до 65,7%, процент лиц с 9 и более баллами – с 32,5% до 43.2% (Рисунок 10).

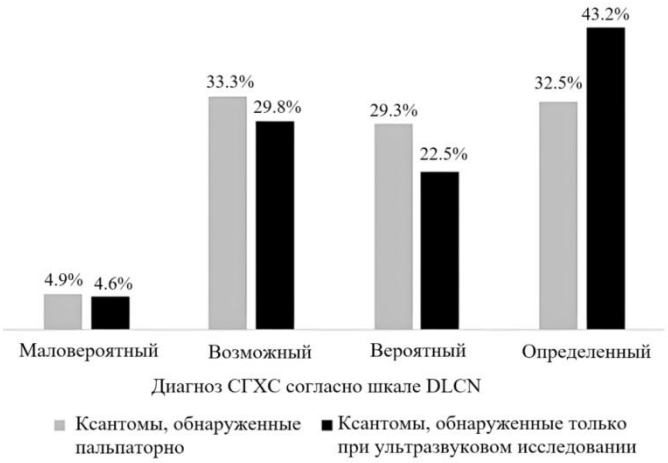
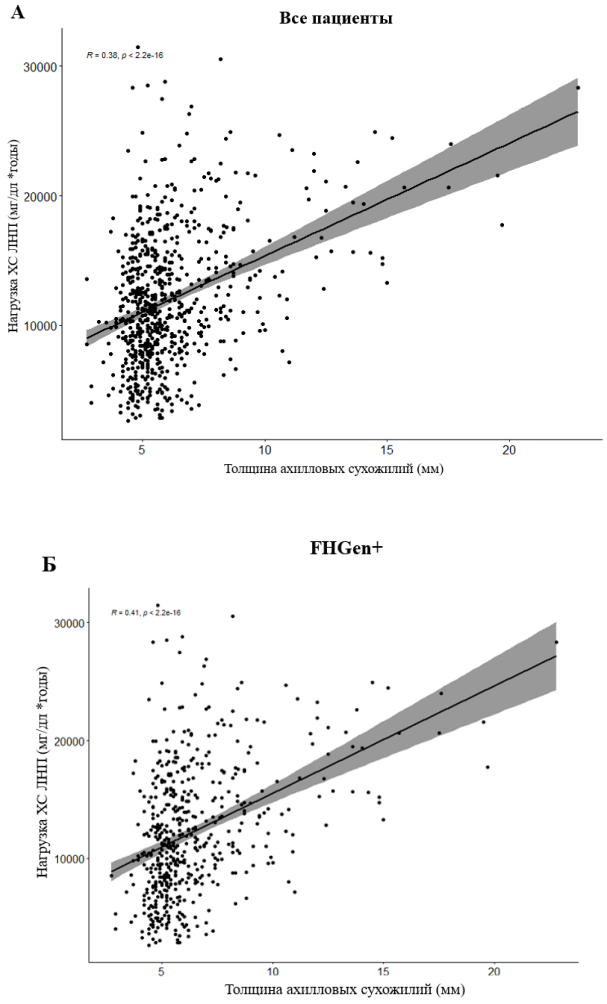


Рисунок 10 – Реклассификация категорий диагноза DLCN при использовании ультразвуковой детекции ксантом ахилловых сухожилий вместо пальпаторной оценки

Ультразвуковая детекция ксантом ахилловых сухожилий также продемонстрировала более высокую согласованность с результатами молекулярно-генетического диагноза. Так, число пациентов с ксантомами и подтвержденным результатами генетического тестирования диагнозом СГХС увеличилось с 9,4% до 31,5% при использовании ультразвукового исследования вместо клинического выявления.

Наконец, было обнаружено, что толщина ахиллова сухожилия положительно коррелировала с кумулятивной нагрузкой ХС ЛНП у пациентов с FHGen+, но не FHGen- (Рисунок 11 А, Б, В).



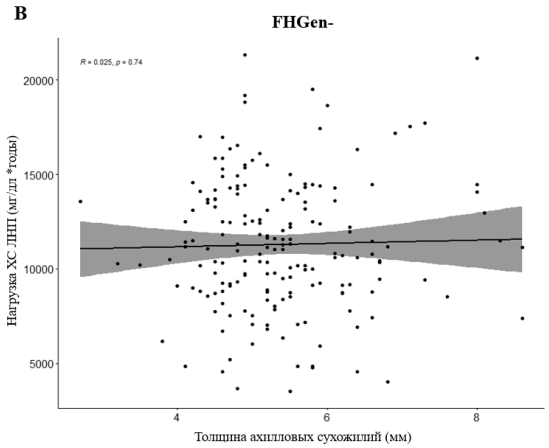
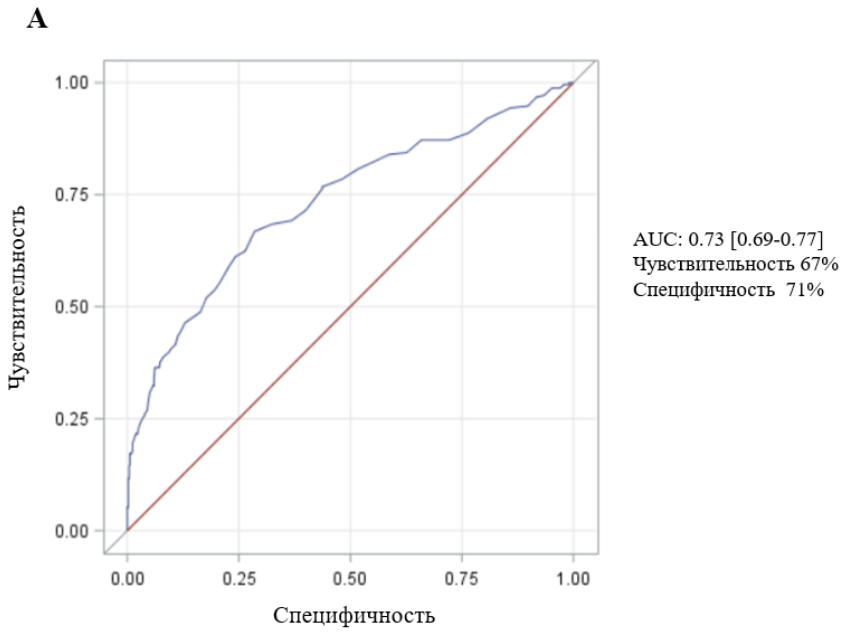


Рисунок 11 – Ассоциация между толщиной ахилловых сухожилий и нагрузкой холестерина липопротеидов низкой плотности у всех пациентов (А), у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и положительными результатами генетического тестирования – FHGen+ (Б) и у пациентов с клиническим фенотипом семейной гиперхолестеринемии, но отрицательными результатами генетического тестирования – FHGen- (В)

Однако, измерение толщины ахиллова сухожилия продемонстрировало низкую чувствительность как для выявления пациентов с определенным диагнозом СГХС согласно шкале DLCN, так и с генетическим подтвержденным диагнозом СГХС (Рисунок 12 А, Б).



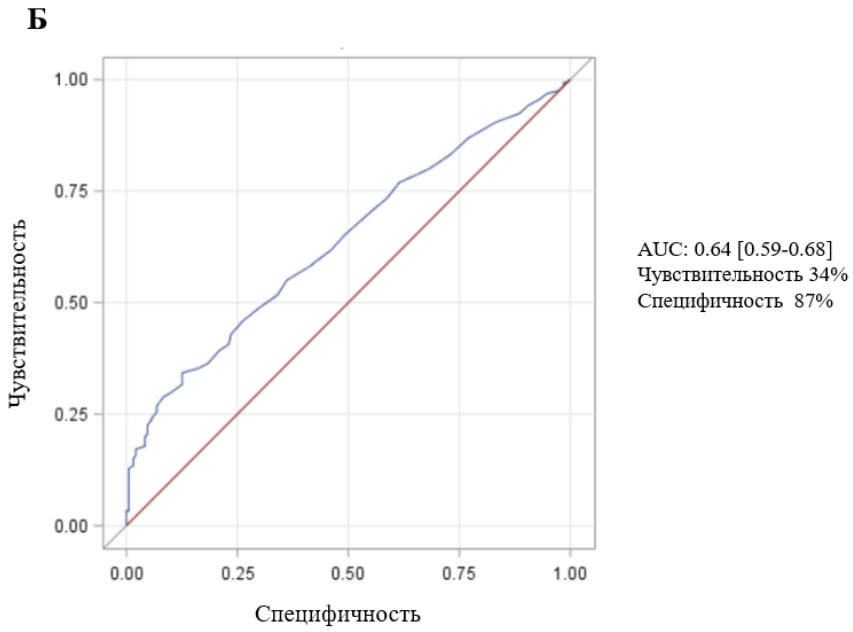


Рисунок 12 – ROC-анализ толщины ахилловых сухожилий как для выявления пациентов с определенным диагнозом семейной гиперхолестеринемии согласно шкале DLCN (А), так и с генетическим подтвержденным диагнозом семейной гиперхолестеринемии (Б)

Протеомный анализ: поиск новых маркеров точной диагностики семейной гиперхолестеринемии

Для реализации целей данного блока задач в исследование были включены 6 групп пациентов. Лица с фенотипом СГХС из итальянской и российской выборок были распределены в группы с положительными результатами молекулярно-генетического тестирования (СГХС1+ и СГХС2+ соответственно) и отрицательными (СГХС1- и СГХС2- соответственно). Кроме того, из пациентов исследования PLIC была сформирована группа с уровнем ХС ЛНП ≥ 4,0 ммоль/л, но набравших менее 3 баллов согласно критериям DLCN (ГХ), и контрольная группа лиц без нарушений липидного обмена (КГ). Клинические характеристики групп пациентов с СГХС представлены в Таблице 20, ГХ и КГ – в Таблице 21 [293].

Таблица 20 – Клинические характеристики субъектов СГХС+ и СГХС- в итальянской и российской выборках

Показатели	**СГХС1 (n=114)**		**СГХС2 (n=59)**	
	СГХС1+ (n=92)	**СГХС1- (N=22)**	**СГХС2+ (n=41)**	**СГХС2- (N=18)**
Возраст (лет)	29 (13-45)	32 (12-45)	33 (24-50)	43 (32-58) **
Мужской пол, n (%)	52 (56,5%)	14 (63,6%)	21 51%)	5 (27,7%)
Курильщики, n (%)	11 (11,9%)	1 (4,5%)	19 (46%)	18 (100%) **
Бывшие курильщики, n(%)	17 (18,4%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ИМТ (кг/м^2)	23,8 (21,9-27,0)	24,2 (22,1-29,0)	24,55 (22,5-29,9)	27,5 (23,7-29,0)
Систолическое давление (мм рт ст)	110(100-120) *	97 (91-100)	120 (110-130)	127 (110-131)
Диастолическое давление (мм рт ст)	70 (60-75)	70 (58-70)	75 (66-80)	76 (70-80)
Антигипертензивная терапия, n (%)	3 (3,2%)	1 (4,5%)	11 (26%)	5 (27,7%)
Ксантомы ахилловых сухожилий, n (%)	9 (9,7%)	1 (4,5%)	5 (12%)	1 (5,5%)
DLCN	6 (4-9) *	4 (2-4)	7 (6-11)	6 (6-7)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,0 (4,55-5,33)	4,83 (4,66-5,11)	4,94 (4,61-5,33)	5,0 (4,77-5,44)
Гипогликемическая терапия, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Общий холестерин (ммоль/л)	8,1(7,3-9,6)*	7,3 (6,2-7,8)	8,0 (7,1-6,9)	7,3 (5,9-8,6)
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,3 (1,1-1,5)	1,4 (1,2-1,7)	1,2 (1,1-1,4)	1,4 (1,1-1,5)
Триглицериды (ммоль/л)	2,4 (1,7-3,6)	3 (2-3,64)	2,2 (1,6-2,9)	2,7 (2,0-3,9)
ХС ЛНП (ммоль/л)	6,1 (5,3-7,1) *	5,2 (3,8-6,0)	6,0 (5,2-7,4)	4,8 (4,0-6,3)
Терапия статинами, n (%)	8 (8,6%)	1 (4,5%)	6 (14,6%)	1 (5,5%)
ХС ЛНП до начала терапии (ммоль/л)	6,2 (5,3-7,3) *	5,1 (3,8-6,0)	7,4 (6,5-8,8)	6,8 (6,4-7,7)
ХС неЛВП (ммоль/л)	260 (222-319) *	219 (175-259)	263 (229-320)	207 (176-283)
ССЗ, n (%)	3 (3,2%)	1 (%)	7 (17,1%)	0 (0,0%)

Примечание – ИМТ - индекс массы тела, DLCN - шкала голландских липидных клиник, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, неЛВП - холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, «*»

Показатели	**СГХС1 (n=114)**		**СГХС2 (n=59)**	
	СГХС1+ (n=92)	**СГХС1- (N=22)**	**СГХС2+ (n=41)**	**СГХС2- (N=18)**
обозначает p < 0,05 между субъектами СГХС1+ и СГХС1-, «**» обозначает p < 0,05 между субъектами СГХС2+ и СГХС2-.				

Таблица 21 – Клинические характеристики гиперхолестеринемии и контрольной группы

Показатели	**ГХ (n=55)**	**КГ (n=586)**
Возраст (лет)	56 (51-61)	55 (50-61)
Мужской пол, n (%)	20 (36%)	197 (34%)
Курильщики, n (%)	12 (21,8%)	108 (18,4%)
Бывшие курильщики, n (%)	15 (27,2%)	137 (23,3%)
ИМТ (кг/м^2)	27,0 (24,51-29,21)	26,0 (23,7-28,7)
Систолическое давление (мм рт ст)	140 (120-150)	130 (120-140)
Диастолическое давление (мм рт ст)	90 (80-90)	80 (80-90)
Антигипертензивная терапия, n (%)	20 (36,4%)	131 (22,3%)
Ксантомы ахилловых сухожилий, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
DLCN	3 (3-4)	0 (0-1)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,88 (4,55-5,38)	4,88 (4,55-5,27)
Гипогликемическая терапия, n (%)	1 (1,8%)	3 (0,5%)
Общий холестерин (ммоль/л)	7,2 (6,9-7,5)	5,6 (5,0-6,1)
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,2 (1,0-1,3)	1,3 (1,1-1,7)
Триглицериды (ммоль/л)	3,2 (2,2-3,8)	2,2 (1,6-3,2)
ХС ЛНП (ммоль/л)	5,1 (5,0-5,4)	3,6 (3,0-4,1)
Терапия статинами, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ХС ЛНП (до начала терапии) (ммоль/л)	/	/
ХС неЛВП (ммоль/л)	226 (218-240)	158 (135-183)
ССЗ, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Примечание – ГХ – гиперхолестеринемия, ИМТ – индекс массы тела, DLCN – шкала голландских липидных клиник, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.		

Протеомный анализ групп с генетически детерминированной семейной гиперхолестеринемии в сравнении с контрольной группой

Первым этапом был произведен поиск белка плазмы, который бы выделял СГХС1+ в сравнении с контрольной группой. У пациентов с генетически подтвержденной СГХС наблюдались значительно более высокие уровни ХС ЛНП по сравнению с контрольной группой (6,1 (5,3–7,1) ммоль/л против 3,6 (3,0–4,1) ммоль/л, $p < 0,001$). Только 8 пациентов (8,6%) получали терапию статинами на момент взятия проб плазмы для протеомного анализа, в контрольной группе не было лиц, получающих ГЛТ.

Общий анализ продемонстрировал, что профиль 264 белков плазмы значимо отличался у пациентов с СГХС в сравнении с контрольной группой (Рисунок 13).

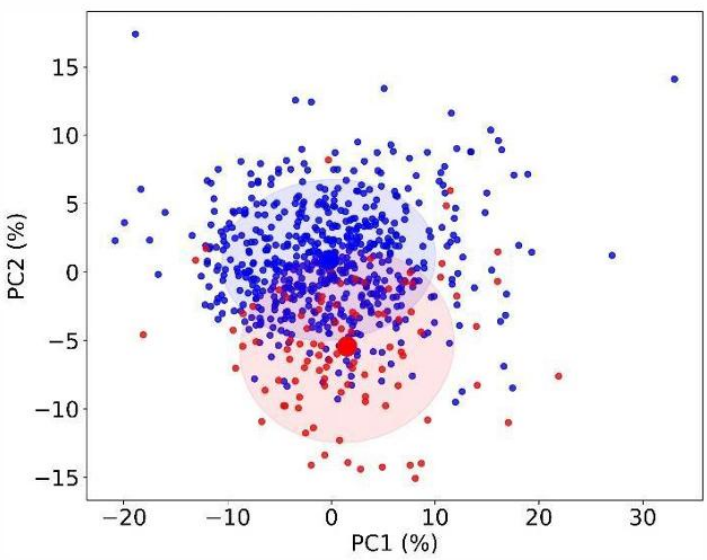
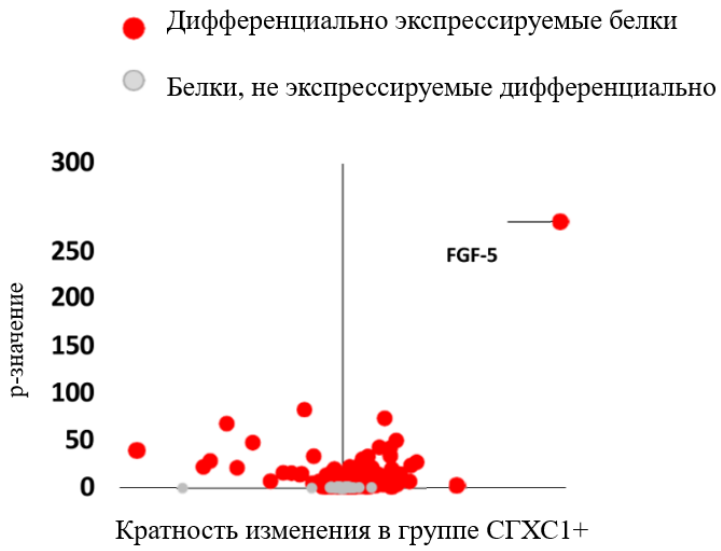


Рисунок 13 – Общие данные протеомного анализа для СГХС1+ и контрольной группы

При одномерном анализе отмечалась большая экспрессия 114 белков плазмы, меньшая – 61 в плазме пациентов с генетически детерминированной СГХС (СГХС1+) по сравнению с контрольной группой (Рисунок 14). Зафиксированы данные о каждом протеине, для которого наблюдается

значительная разница между группой СГХС1+ и контрольной группой (−log10 значения p > 1,30).



Примечание – FGF-5 – Fibroblast Growth Factor 5.

Рисунок 14 – Вариабельность значений каждого протеина плазмы в группе СГХС1+ по сравнению с контрольной группой

В Таблице 22 представлено сравнение нормализованной экспресии белков (NPX – normalised protein expression) и кратности изменений у пациентов с СГХС1+ в сравнении с КГ. Важно отметить, что из всего набора белков Fibroblast Growth Factor 5 (FGF-5) оказался наиболее показательным, будучи значимо сверхэкспрессированным у пациентов СГХС1+ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 22 – Сравнение NPX и кратности изменений у пациентов с СГХС1+ в сравнении с контрольной группой

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
FGF-5	1,95	0,28	0,05	1,08	0,98	0,17	4,15E-247	246,38
IL-20	0,24	0,34	0,12	0,06	0,51	1,81	7,88E-03	2,10
MMP7	6,57	2,55	4,40	2,07	0,33	0,26	7,41E-25	24,13
NT-3	1,71	0,50	1,19	0,61	0,30	0,28	6,49E-22	21,19
BNP	0,49	0,41	0,35	0,15	0,30	0,46	3,34E-07	6,48
IL-17C	1,53	0,58	1,14	0,53	0,26	0,29	3,67E-14	13,44
IL5	1,82	1,27	1,38	0,35	0,24	0,57	1,79E-04	3,75
OPN	5,97	1,46	4,55	2,31	0,24	0,12	7,21E-45	44,14
IL-15RA	0,80	0,28	0,62	0,29	0,22	0,29	2,24E-11	10,65
Beta-NGF	0,49	0,24	0,38	0,12	0,22	0,96	2,67E-02	1,57
GDNF	2,05	0,49	1,60	0,78	0,22	0,22	1,19E-18	17,92
IL-10RA	0,70	0,51	0,55	0,24	0,22	1,04	4,94E-02	1,31
MEPE	4,80	1,14	3,78	1,94	0,21	0,14	9,26E-31	30,03
IL2	1,05	0,27	0,83	0,40	0,21	0,31	4,64E-10	9,33
TR-AP	2,45	0,71	1,73	0,88	0,21	0,20	7,47E-38	37,13
CD6	6,22	0,59	5,06	2,97	0,19	0,09	1,76E-65	64,75
IL-20RA	0,86	0,48	0,71	0,28	0,18	0,43	2,42E-04	3,62
MMP-2	3,49	0,47	2,92	1,68	0,16	0,10	1,06E-38	37,98
ADA	1,97	0,99	1,66	0,61	0,16	0,29	1,03E-05	4,99
PAPPA	2,13	0,58	1,79	0,79	0,16	0,17	7,68E-14	13,11
THPO	2,04	0,57	1,73	0,80	0,15	0,16	1,77E-13	12,75
IL-24	1,53	0,57	1,30	0,50	0,15	0,42	1,15E-03	2,94
IL10	2,55	0,84	2,18	0,87	0,15	0,24	2,18E-07	6,66
IL-17A	1,23	0,44	1,05	0,40	0,14	0,43	1,85E-03	2,73
BMP-6	2,91	1,00	2,51	2,02	0,14	0,29	2,02E-05	4,69

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
IL13	1,46	0,83	1,26	0,32	0,14	0,35	1,31E-03	2,88
COL1A1	3,51	0,69	3,05	1,49	0,13	0,11	8,22E-20	19,09
NRTN	0,48	0,45	0,42	0,02	0,13	1,00	2,33E-01	0,63
IL-4RA	1,70	0,29	1,49	0,71	0,13	0,19	1,40E-09	8,85
IDUA	4,12	0,85	3,61	1,70	0,12	0,23	1,64E-06	5,79
IL-2RB	1,53	0,44	1,35	0,61	0,12	0,24	9,31E-06	5,03
IL-17D	2,27	0,29	2,00	1,06	0,12	0,14	9,09E-15	14,04
XCL1	4,39	0,57	3,87	1,98	0,12	0,18	1,34E-09	8,87
IL33	0,69	0,31	0,61	0,20	0,12	0,51	3,52E-02	1,45
GLO1	4,35	1,41	3,85	1,61	0,12	0,20	3,90E-06	5,41
Gal-4	3,07	0,54	2,72	1,34	0,11	0,13	5,85E-14	13,23
BOC	4,04	0,46	3,58	1,97	0,11	0,08	4,24E-30	29,37
EN-RAGE	2,98	1,19	2,66	0,92	0,11	0,27	6,65E-04	3,18
TRANCE	4,69	0,85	4,19	2,01	0,11	0,12	4,13E-13	12,38
CD8A	9,29	0,94	8,31	4,60	0,11	0,11	2,45E-17	16,61
LIF	0,90	0,23	0,81	0,41	0,10	0,51	4,88E-02	1,31
MMP12	5,86	0,77	5,27	2,62	0,10	0,11	3,67E-16	15,44
SLAMF1	2,35	0,29	2,13	1,16	0,09	0,23	1,34E-04	3,87
PTX3	2,19	0,56	1,99	0,87	0,09	0,19	5,22E-05	4,28
TNFRSF9	6,55	0,73	5,98	3,17	0,09	0,06	1,23E-27	26,91
FGF-23	1,97	0,52	1,81	0,74	0,08	0,27	4,98E-03	2,30
IL-22 RA1	2,35	0,55	2,17	0,98	0,08	0,24	3,49E-03	2,46
AZU1	3,85	1,46	3,57	1,21	0,07	0,23	8,99E-03	2,05
HAOX1	2,68	1,54	2,48	0,93	0,07	0,44	1,48E-01	0,83
MMP-1	11,83	1,70	10,97	5,50	0,07	0,12	1,60E-07	6,80
CCL24	5,98	1,03	5,58	2,66	0,07	0,16	1,43E-04	3,84
PON3	5,28	0,64	4,92	2,45	0,07	0,15	4,23E-05	4,37
IL16	5,73	0,99	5,35	2,45	0,07	0,12	4,35E-06	5,36

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
TWEAK	9,55	0,59	8,94	4,97	0,06	0,06	2,66E-20	19,58
MPO	3,60	0,54	3,37	1,63	0,06	0,11	2,36E-06	5,63
TNFB	4,35	0,56	4,08	2,09	0,06	0,11	3,12E-07	6,51
LIF-R	2,82	0,27	2,65	1,35	0,06	0,09	1,82E-09	8,74
IL-12B	4,63	0,69	4,35	2,03	0,06	0,13	2,55E-05	4,59
AP-N	5,03	0,30	4,74	2,61	0,06	0,06	5,26E-17	16,28
AGRP	3,01	0,79	2,83	1,36	0,06	0,20	1,33E-02	1,88
PSP-D	2,72	0,78	2,57	1,14	0,06	0,23	3,10E-02	1,51
CD4	4,03	0,40	3,81	1,99	0,06	0,10	1,13E-06	5,95
LPL	7,71	0,74	7,27	4,11	0,06	0,11	3,07E-06	5,51
U-PAR	4,68	0,40	4,42	2,34	0,06	0,09	6,66E-09	8,18
CNTN1	4,09	0,40	3,86	1,98	0,06	0,08	1,66E-09	8,78
CD84	4,61	0,58	4,36	2,19	0,05	0,12	4,55E-05	4,34
IL-1ra	4,28	1,03	4,06	1,64	0,05	0,19	2,04E-02	1,69
PRTN3	5,03	0,92	4,78	2,07	0,05	0,13	8,36E-04	3,08
PARP-1	2,44	1,43	2,32	0,51	0,05	0,41	2,98E-01	0,53
EGFR	2,70	0,23	2,56	1,28	0,05	0,08	3,45E-08	7,46
uPA	5,29	0,43	5,03	2,77	0,05	0,07	2,73E-09	8,56
MARCO	5,72	0,38	5,44	2,81	0,05	0,07	7,49E-10	9,13
CD5	4,40	0,42	4,18	2,14	0,05	0,09	2,41E-07	6,62
TRAIL	7,56	0,39	7,21	3,96	0,05	0,06	4,09E-14	13,39
TIMP4	2,84	0,57	2,71	1,28	0,05	0,19	3,07E-02	1,51
PCSK9	3,31	0,40	3,16	1,71	0,04	0,12	4,65E-04	3,33
FGF-23	1,74	0,53	1,67	0,64	0,04	0,29	2,05E-01	0,69
SHPS-1	3,04	0,38	2,92	1,54	0,04	0,12	3,28E-03	2,48
FABP2	7,77	0,79	7,47	3,89	0,04	0,09	2,41E-04	3,62
REN	7,32	0,60	7,03	3,96	0,04	0,10	3,74E-04	3,43
THBS2	5,33	0,26	5,14	2,92	0,04	0,04	8,03E-16	15,10

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
CEACAM8	3,25	1,01	3,13	1,15	0,04	0,22	1,60E-01	0,80
MMP-10	5,92	0,76	5,72	3,13	0,03	0,11	5,42E-03	2,27
ARTN	1,33	0,43	1,29	0,55	0,03	0,30	3,00E-01	0,52
Notch 3	4,14	0,48	4,00	1,94	0,03	0,09	1,23E-03	2,91
TLT-2	5,15	0,55	4,98	2,50	0,03	0,08	2,88E-04	3,54
IL7	2,49	0,91	2,41	0,88	0,03	0,33	3,79E-01	0,42
IL8	5,80	1,07	5,61	2,44	0,03	0,13	3,24E-02	1,49
IL-17RA	3,62	0,59	3,51	1,56	0,03	0,14	4,73E-02	1,32
CCL25	5,34	0,54	5,17	2,59	0,03	0,13	2,24E-02	1,65
DNER	8,99	0,32	8,71	4,80	0,03	0,03	1,07E-20	19,97
IL6	2,71	0,56	2,63	1,14	0,03	0,25	2,50E-01	0,60
TFPI	9,47	0,43	9,18	4,92	0,03	0,04	8,55E-13	12,07
CCL3	5,66	0,97	5,49	2,48	0,03	0,13	4,89E-02	1,31
GDF-2	8,58	0,91	8,33	4,03	0,03	0,07	3,16E-04	3,50
ST2	3,81	0,52	3,70	1,81	0,03	0,12	3,06E-02	1,51
SCF	10,42	0,41	10,11	5,72	0,03	0,04	7,78E-10	9,11
IL6	3,20	0,58	3,11	1,42	0,03	0,20	1,92E-01	0,72
SCF	10,30	0,40	10,01	5,67	0,03	0,04	2,85E-09	8,54
SPON2	9,68	0,36	9,40	5,32	0,03	0,03	6,89E-16	15,16
IL-27	4,19	0,46	4,08	1,99	0,03	0,11	1,88E-02	1,73
uPA	9,30	0,46	9,05	5,08	0,03	0,04	2,10E-10	9,68
TNFRSF10A	2,43	0,36	2,37	1,08	0,03	0,13	6,38E-02	1,20
ALCAM	5,20	0,36	5,06	2,65	0,03	0,05	6,63E-06	5,18
IL-1RT2	5,97	0,30	5,81	3,18	0,03	0,05	4,55E-06	5,34
AXL	8,62	0,39	8,40	4,45	0,03	0,04	5,83E-09	8,23
FGF-19	7,53	0,99	7,34	3,61	0,03	0,12	4,80E-02	1,32
CDH5	3,98	0,44	3,89	1,86	0,02	0,11	5,65E-02	1,25
GRN	5,98	0,33	5,84	3,17	0,02	0,05	1,31E-04	3,88

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
PGLYRP1	7,05	0,60	6,89	3,39	0,02	0,09	2,58E-02	1,59
IL2-RA	3,83	0,44	3,75	2,00	0,02	0,11	9,54E-02	1,02
TNFRSF11A	4,95	0,45	4,85	2,47	0,02	0,08	2,79E-02	1,55
DCN	4,01	0,25	3,93	2,15	0,02	0,07	9,22E-03	2,04
CD93	10,93	0,45	10,73	5,94	0,02	0,03	5,50E-07	6,26
LOX-1	6,81	1,41	6,68	3,12	0,02	0,13	2,25E-01	0,65
IL-10RB	6,08	0,30	5,97	3,25	0,02	0,05	2,25E-03	2,65
CCL20	5,61	0,97	5,51	2,51	0,02	0,18	3,97E-01	0,40
MERTK	4,71	0,42	4,63	2,31	0,02	0,08	6,60E-02	1,18
IL-18R1	7,31	0,45	7,19	3,84	0,02	0,06	8,40E-03	2,08
MMP-9	4,77	0,90	4,69	1,94	0,02	0,17	3,97E-01	0,40
CCL15	7,14	0,56	7,03	3,67	0,02	0,06	1,74E-02	1,76
MB	6,08	0,67	5,99	3,00	0,02	0,09	1,45E-01	0,84
CCL3	5,07	0,82	4,99	2,27	0,02	0,12	2,73E-01	0,56
CCL4	5,89	0,72	5,80	2,78	0,01	0,12	2,74E-01	0,56
PRSS27	8,50	0,65	8,37	4,28	0,01	0,06	2,55E-02	1,59
HO-1	10,69	0,61	10,53	5,74	0,01	0,06	2,63E-02	1,58
SELE	12,39	0,61	12,21	6,75	0,01	0,05	9,36E-03	2,03
CXCL16	4,65	0,31	4,58	2,45	0,01	0,06	4,27E-02	1,37
TM	8,88	0,44	8,76	4,73	0,01	0,04	1,35E-03	2,87
EPHB4	4,58	0,33	4,52	2,43	0,01	0,06	4,76E-02	1,32
ADM	4,66	2,13	4,60	1,54	0,01	0,42	7,85E-01	0,11
CTSZ	5,28	0,34	5,22	2,84	0,01	0,08	1,51E-01	0,82
CX3CL1	5,96	0,43	5,89	3,00	0,01	0,07	1,30E-01	0,89
RETN	6,35	0,52	6,27	3,18	0,01	0,08	1,63E-01	0,79
ADAM-TS13	5,15	0,50	5,09	2,59	0,01	0,06	8,56E-02	1,07
TNFSF13B	6,98	0,38	6,90	3,76	0,01	0,05	3,11E-02	1,51
FS	10,50	0,57	10,38	5,64	0,01	0,06	8,03E-02	1,10

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
CSF-1	8,81	0,27	8,71	4,80	0,01	0,03	1,27E-03	2,90
IL-1RT1	6,07	0,30	6,01	3,27	0,01	0,05	4,10E-02	1,39
CST5	6,33	0,64	6,27	3,34	0,01	0,08	3,04E-01	0,52
MCP-1	10,27	0,63	10,18	5,37	0,01	0,05	1,16E-01	0,94
ICAM-2	4,95	0,38	4,91	2,53	0,01	0,08	3,19E-01	0,50
CPA1	4,51	0,98	4,47	1,93	0,01	0,14	6,11E-01	0,21
VEGFD	6,35	0,42	6,29	3,21	0,01	0,07	2,91E-01	0,54
PGF	7,16	0,38	7,11	3,83	0,01	0,04	1,55E-01	0,81
LTBR	3,56	0,33	3,54	1,77	0,01	0,08	5,54E-01	0,26
IL-18BP	5,72	0,34	5,69	2,99	0,00	0,06	5,05E-01	0,30
TGF-alpha	3,79	0,64	3,78	1,63	0,00	0,19	8,39E-01	0,08
PIgR	5,75	0,16	5,73	3,20	0,00	0,04	4,06E-01	0,39
hOSCAR	9,68	0,30	9,66	5,33	0,00	0,03	4,84E-01	0,31
PLC	6,45	0,35	6,44	3,46	0,00	0,05	7,32E-01	0,14
VEGFA	9,07	0,54	9,05	4,74	0,00	0,06	8,28E-01	0,08
SORT1	7,74	0,47	7,73	4,14	0,00	0,05	7,96E-01	0,10
MCP-2	8,24	0,78	8,24	4,31	0,00	0,09	9,59E-01	0,02
CCL23	9,86	0,48	9,85	5,31	0,00	0,05	9,39E-01	0,03
IL-6RA	12,17	0,35	12,17	6,75	0,00	0,03	9,79E-01	0,01
TRAIL-R2	4,52	0,42	4,52	2,33	0,00	0,12	1,00E+00	0,00
PRSS8	8,59	0,36	8,59	4,73	0,00	0,05	9,45E-01	0,02
TNF-R2	4,91	0,36	4,91	2,49	0,00	0,07	9,52E-01	0,02
MCP-1	3,42	0,49	3,42	1,56	0,00	0,17	9,52E-01	0,02
Gal-9	8,11	0,34	8,12	4,45	0,00	0,04	7,58E-01	0,12
CD163	7,12	0,53	7,13	3,63	0,00	0,07	8,48E-01	0,07
TNFRSF14	4,22	0,43	4,22	2,06	0,00	0,08	8,56E-01	0,07
PRELP	5,48	0,29	5,49	2,97	0,00	0,06	7,57E-01	0,12
MCP-3	1,71	0,65	1,72	0,53	0,00	0,29	9,42E-01	0,03

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
CCL19	8,93	0,83	8,96	4,71	0,00	0,11	8,35E-01	0,08
SOD2	8,53	0,13	8,55	4,68	0,00	0,04	4,35E-01	0,36
BLM hydrolase	5,25	0,50	5,26	2,49	0,00	0,08	7,27E-01	0,14
PDGF subunit A	3,91	1,24	3,92	1,49	0,00	0,23	8,85E-01	0,05
RAGE	4,45	0,45	4,47	2,30	0,00	0,08	6,58E-01	0,18
NT-proBNP	1,58	0,92	1,59	0,54	0,00	0,50	9,38E-01	0,03
LAP TGF-beta-1	6,24	0,76	6,27	3,25	0,00	0,10	6,74E-01	0,17
IGFBP-1	5,50	1,20	5,53	2,53	-0,01	0,20	8,05E-01	0,09
OPG	9,67	0,36	9,73	5,46	-0,01	0,03	1,22E-01	0,91
TR	5,76	0,73	5,80	2,93	-0,01	0,08	4,96E-01	0,30
CXCL10	9,58	0,88	9,64	4,89	-0,01	0,09	4,91E-01	0,31
Flt3L	9,12	0,46	9,18	5,02	-0,01	0,05	1,79E-01	0,75
ANG-1	7,81	1,49	7,87	3,70	-0,01	0,12	6,17E-01	0,21
CCL11	6,71	0,52	6,76	3,40	-0,01	0,09	4,36E-01	0,36
CXCL1	9,75	1,21	9,83	4,89	-0,01	0,10	4,89E-01	0,31
IGFBP-7	6,69	1,01	6,75	3,43	-0,01	0,05	3,00E-01	0,52
CTSD	4,23	0,40	4,27	2,27	-0,01	0,10	3,94E-01	0,40
LDL receptor	4,26	0,67	4,31	2,13	-0,01	0,13	4,79E-01	0,32
IL1RL2	3,48	0,42	3,52	1,69	-0,01	0,12	3,99E-01	0,40
CCL16	6,04	0,56	6,11	3,03	-0,01	0,09	2,25E-01	0,65
HGF	8,20	0,51	8,31	4,34	-0,01	0,06	5,16E-02	1,29
CXCL5	10,61	1,59	10,75	5,28	-0,01	0,13	3,52E-01	0,45
TSLP	1,24	0,51	1,25	0,44	-0,01	0,50	7,99E-01	0,10
IGFBP-2	7,31	0,76	7,41	3,70	-0,01	0,09	1,68E-01	0,78
Gal-3	5,48	0,39	5,56	2,91	-0,01	0,06	3,98E-02	1,40
4E-BP1	5,11	1,50	5,19	1,82	-0,02	0,28	6,30E-01	0,20
IL18	7,77	0,61	7,89	3,82	-0,02	0,10	1,38E-01	0,86
TNFSF14	3,75	0,85	3,81	1,46	-0,02	0,20	4,82E-01	0,32

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
Dkk-1	8,84	1,09	8,99	4,51	-0,02	0,08	9,31E-02	1,03
FAS	4,94	0,34	5,03	2,50	-0,02	0,07	2,27E-02	1,64
TNF-R1	5,67	0,35	5,78	3,00	-0,02	0,06	3,37E-03	2,47
OPG	3,44	0,31	3,50	1,90	-0,02	0,10	6,22E-02	1,21
CXCL1	8,51	1,22	8,68	4,32	-0,02	0,12	1,38E-01	0,86
CXCL9	7,07	0,68	7,21	3,54	-0,02	0,10	6,28E-02	1,20
KIM1	6,75	0,88	6,88	3,16	-0,02	0,10	9,26E-02	1,03
GIF	5,94	0,70	6,07	2,97	-0,02	0,14	1,66E-01	0,78
DLK-1	5,71	0,62	5,83	2,72	-0,02	0,11	5,87E-02	1,23
VSIG2	2,71	0,45	2,77	1,26	-0,02	0,16	2,04E-01	0,69
TNFRSF10C	5,59	0,94	5,72	2,69	-0,02	0,09	4,56E-02	1,34
RARRES2	10,82	0,36	11,06	6,07	-0,02	0,03	4,99E-13	12,30
CCL17	8,00	1,72	8,18	3,68	-0,02	0,12	1,21E-01	0,92
AMBP	7,05	0,18	7,22	3,96	-0,02	0,03	1,99E-12	11,70
TF	5,43	0,33	5,57	2,91	-0,03	0,06	1,02E-04	3,99
TNFRSF13B	8,09	0,39	8,30	4,34	-0,03	0,05	4,49E-06	5,35
CD244	6,42	0,37	6,59	3,38	-0,03	0,08	1,48E-03	2,83
PD-L1	4,56	0,29	4,68	2,36	-0,03	0,10	7,60E-03	2,12
PD-L2	2,16	0,45	2,22	0,92	-0,03	0,21	2,21E-01	0,66
ITGB2	6,31	0,58	6,49	3,21	-0,03	0,06	4,78E-05	4,32
TFF3	4,75	0,59	4,89	2,37	-0,03	0,16	9,18E-02	1,04
SERPINA12	2,80	1,63	2,88	0,60	-0,03	0,47	5,80E-01	0,24
HB-EGF	3,49	1,17	3,61	1,20	-0,04	0,27	2,50E-01	0,60
CTRC	9,11	0,72	9,43	4,88	-0,04	0,07	6,06E-06	5,22
MCP-4	13,45	0,96	13,93	6,88	-0,04	0,05	1,08E-08	7,97
PSGL-1	3,89	0,26	4,03	2,14	-0,04	0,07	1,79E-06	5,75
TIE2	7,68	0,37	7,97	4,20	-0,04	0,04	1,30E-18	17,88
vWF	6,65	1,00	6,91	3,09	-0,04	0,12	3,55E-03	2,45

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
MMP-3	5,52	1,34	5,73	2,34	-0,04	0,12	1,47E-02	1,83
CPB1	4,86	0,79	5,06	2,37	-0,04	0,13	6,31E-03	2,20
IL18	7,37	0,58	7,66	3,66	-0,04	0,11	3,71E-04	3,43
KLK6	4,98	0,42	5,18	2,63	-0,04	0,07	1,22E-07	6,91
SELP	9,20	0,64	9,58	4,87	-0,04	0,08	6,72E-06	5,17
CXCL6	7,78	1,10	8,11	3,84	-0,04	0,12	1,89E-03	2,72
FGF-21	3,91	1,32	4,08	2,09	-0,04	0,31	1,95E-01	0,71
SPON1	0,76	0,21	0,80	0,28	-0,05	0,33	1,98E-01	0,70
NEMO	3,05	1,33	3,19	0,86	-0,05	0,31	2,13E-01	0,67
CD40	9,91	0,45	10,40	5,36	-0,05	0,06	2,43E-15	14,61
OSM	4,81	1,05	5,05	1,93	-0,05	0,20	2,25E-02	1,65
CCL28	1,80	0,43	1,89	0,94	-0,05	0,25	6,08E-02	1,22
CD40-L	3,74	1,38	3,94	1,19	-0,05	0,35	1,56E-01	0,81
CA5A	2,12	0,68	2,24	0,93	-0,06	0,34	1,40E-01	0,85
PAI	5,45	1,15	5,76	2,52	-0,06	0,16	2,06E-03	2,69
GDF-15	4,75	0,55	5,02	2,28	-0,06	0,09	4,25E-08	7,37
CSTB	4,46	0,79	4,72	1,89	-0,06	0,12	5,45E-05	4,26
Ep-CAM	5,47	0,81	5,80	2,66	-0,06	0,19	3,82E-03	2,42
ACE2	2,63	0,65	2,78	1,16	-0,06	0,22	1,58E-02	1,80
t-PA	6,36	0,62	6,77	3,34	-0,06	0,10	1,47E-09	8,83
PAR-1	6,42	1,20	6,84	3,07	-0,07	0,12	4,49E-06	5,35
PECAM-1	3,93	0,45	4,19	1,87	-0,07	0,14	2,03E-05	4,69
CXCL11	7,26	0,88	7,74	3,65	-0,07	0,13	2,05E-06	5,69
FABP4	5,17	0,75	5,52	2,61	-0,07	0,13	4,26E-06	5,37
GH	8,22	2,05	8,78	5,35	-0,07	0,26	1,55E-02	1,81
CTSL1	6,18	0,58	6,63	3,24	-0,07	0,09	7,22E-13	12,14
LEP	5,46	1,28	5,88	2,80	-0,08	0,22	1,44E-03	2,84
SCGB3A2	2,64	0,67	2,84	1,09	-0,08	0,35	3,71E-02	1,43

Белок	NPX СГХС1+, среднее	NPX СГХС1+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения(отриц.)
PI3	3,22	0,61	3,47	1,55	-0,08	0,26	4,52E-03	2,35
CHI3L1	5,87	0,88	6,34	3,04	-0,08	0,14	6,43E-07	6,19
IgG Fc receptor II-b	1,87	0,81	2,03	0,55	-0,09	0,36	2,89E-02	1,54
FGF-21	4,66	1,46	5,08	2,59	-0,09	0,27	3,49E-03	2,46
SLAMF7	2,74	0,54	3,03	1,20	-0,10	0,18	2,81E-07	6,55
TGM2	7,53	1,31	8,51	3,20	-0,13	0,08	1,49E-30	29,83
CHIT1	5,49	1,47	6,22	2,15	-0,13	0,28	1,35E-05	4,87
IL-1 alpha	0,48	0,66	0,55	0,12	-0,14	1,70	4,50E-01	0,35
HSP 27	8,16	0,80	9,56	4,14	-0,17	0,07	2,22E-73	72,65
JAM-A	4,24	0,66	5,02	1,95	-0,18	0,22	2,54E-14	13,59
CDCP1	2,57	0,58	3,07	1,09	-0,19	0,23	1,76E-13	12,75
CASP-8	4,28	1,45	5,27	1,47	-0,23	0,25	5,55E-15	14,26
STAMBP	3,21	0,61	4,06	1,31	-0,27	0,32	3,78E-15	14,42
GT	1,18	0,59	1,57	0,45	-0,32	0,56	1,55E-07	6,81
CASP-3	4,72	0,99	6,62	1,93	-0,40	0,25	3,82E-43	42,42
SIRT2	2,57	0,90	3,79	0,85	-0,47	0,47	1,01E-19	19,00
SRC	4,22	1,24	6,40	1,49	-0,52	0,25	1,37E-60	59,86
DECR1	3,18	1,04	5,07	1,09	-0,59	0,51	4,63E-26	25,33
GP6	1,20	0,68	1,95	0,28	-0,62	0,59	1,03E-20	19,99
IL4	0,04	0,42	0,07	0,19	-0,71	13,05	6,09E-01	0,22
ITGB1BP2	1,66	0,74	3,19	0,74	-0,92	0,66	1,35E-35	34,87
STK4	1,63	1,36	3,66	0,32	-1,24	0,75	2,95E-43	42,53
ST1A1	1,36	1,15	3,24	0,64	-1,37	1,01	2,73E-33	32,56
PDGF subunit B	9,77	1,29	10,16	4,87	-2,49	0,28	6,03E-05	4,22
AXIN1	0,52	0,89	1,97	0,23	-2,79	2,12	1,33E-31	30,88
П р и м е ч а н и е –NPX – normalised protein expression, СО – стандартное отклонение.								

Для проверки этой гипотезы и определения того, превосходит ли FGF-5 другие белки в идентификации генотипа СГХС, была разработана и протестирована модель прогнозирования XGBoost ML в группе СГХС1+ и КГ. FGF-5 был классифицирован как белок с наибольшей относительной важностью, связанной с генотипом СГХС, по сравнению со всеми остальными измеренными белками (Рисунок 15 и Таблица 23). Площадь под кривой рабочей характеристики приемника (ROC- Receiver Operating Characteristic) составила 0,999 ([0,989–1,000], $p < 0,001$). (Рисунок 16).

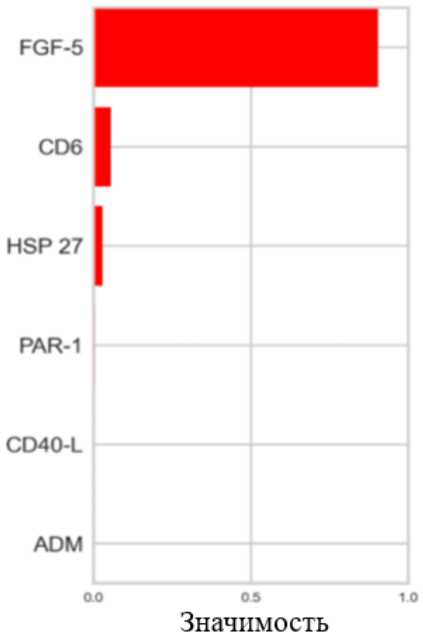


Рисунок 15 – Относительная значимость белков при сравнении группы СГХС1+ и контрольной группы, полученная помощью модели машинного обучения

Таблица 23 – Наиболее важные белки, позволяющие дифференцировать СГХС+ и СГХС- от контрольной группы

	СГХС1+			**СГХС2+**			**СГХС1-**			**СГХС2-**	
#предиктор	Протеин	Значимость	#предиктор	Протеин	Значимость	#предиктор	Протеин	Значимость	#предиктор	Протеин	Значимость
1	FGF-5	0,904	1	FGF-5	0,456	1	FGF-5	0,501	1	TR-AP	0,234
2	CD6	0,056	2	TR-AP	0,257	2	MMP7	0,168	2	CASP-8	0,194
3	HSP 27	0,029	3	CASP-8	0,160	3	BOC	0,156	3	FGF-5	0,188
4	PAR-1	0,006	4	OPN	0,076	4	THBS2	0,126	4	OPN	0,042
5	CD40-L	0,004	5	ADA	0,042	5	TGM2	0,049	5	NT-3	0,035
6	ADM	0,001	6	BMP-6	0,009	-	-	-	6	TIE2	0,032
-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	MMP7	0,028
-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	MEPE	0,028
-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	IL-17C	0,026
-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	CD6	0,024
-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	ADM	0,023
-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	MMP-2	0,022
-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	ADA	0,022
-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	ST1A1	0,021
-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	EN-RAGE	0,019
-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	ITGB2	0,017
-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	RARRES2	0,016
-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	GDF-2	0,015
-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	CXCL6	0,015

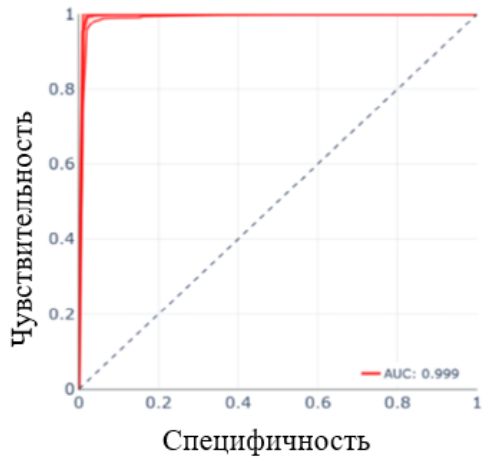


Рисунок 16 – Результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС1+ от профиля контрольной группы

Вторым этапом была предпринята попытка подтвердить полученные данные во второй выборке с генетически детерминированной СГХС – СГХС2+. В данной группе пациентов также было продемонстрировано значительное разнообразие плазменного протеома по сравнению с контрольной группой (Рисунок 17).

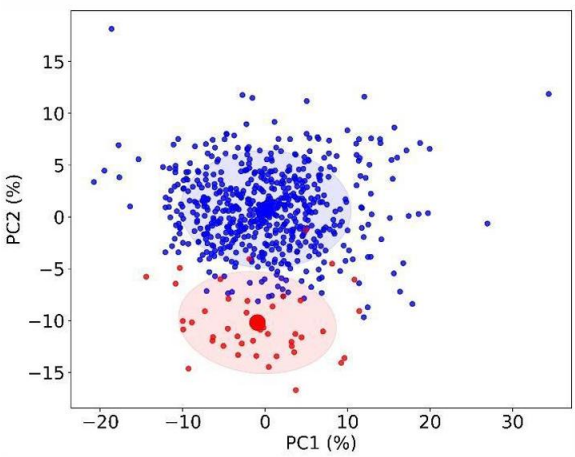


Рисунок 17 – Общие данные протеомного анализа для СГХС2+ и контрольной группы

Идентифицированы различные уровни 175 белков в плазме крови (82 повышенных и 93 сниженных) в группе СГХС2+, 127 из которых совпали с обнаруженными в группе СГХС1+ (Рисунок 18), и FGF-5 вновь оказался белком с

наибольшим относительным увеличением уровня в плазме крови по сравнению с контрольной группой (Рисунок 19, Таблица 24).

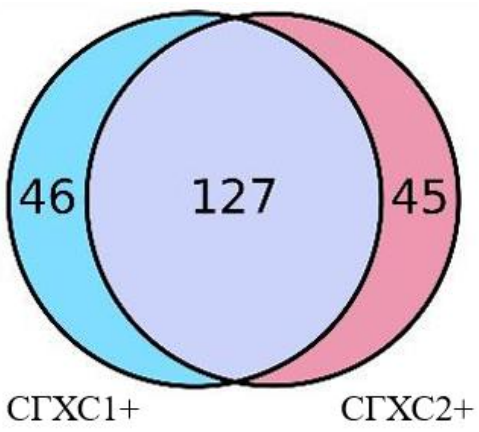


Рисунок 18 – Количество идентичных протеинов в группах СГХС1+ и СГХС2+



П р и м е ч а н и е – FGF-5 - Fibroblast Growth Factor 5.

Рисунок 19 – Вариабельность значений каждого протеина плазмы в группе СГХС2+ по сравнению с контрольной группой

Таблица 24 – Сравнение NPX и кратности изменений у пациентов с СГХС2+ в сравнении с контрольной группой

Белок	**NPX СГХС2+, среднее**	**NPX СГХС2+, СО**	**NPX КГ, среднее**	**NPX КГ, СО**	**log2 изменение кратности, среднее**	**log2 изменение кратности, СО**	**p-значение**	**log10 p-значения (отриц.)**
FGF-5	2,15	0,59	0,05	1,14	0,98	0,15	2,33E-163	162,63
BNP	1,21	0,94	0,35	0,25	0,71	0,19	6,09E-52	51,22
ADA	3,60	0,50	1,66	1,69	0,54	0,16	7,10E-78	77,15
IL-17C	2,29	0,62	1,14	0,95	0,50	0,19	6,85E-49	48,16
NT-3	2,38	0,52	1,19	0,96	0,50	0,20	9,04E-47	46,04
IL-20	0,23	0,25	0,12	0,06	0,49	1,90	9,42E-02	1,03
IL4	0,13	0,48	0,07	0,18	0,47	4,04	4,59E-01	0,34
MMP7	7,98	0,87	4,40	3,58	0,45	0,21	2,58E-37	36,59
BMP-6	4,45	0,61	2,51	2,40	0,44	0,19	1,66E-43	42,78
ADM	7,44	0,55	4,60	3,48	0,38	0,27	1,18E-19	18,93
OPN	7,22	0,95	4,55	3,15	0,37	0,10	7,38E-86	85,13
NT-proBNP	2,51	1,06	1,59	0,73	0,37	0,31	2,13E-12	11,67
4E-BP1	8,00	0,98	5,19	3,54	0,35	0,18	3,69E-32	31,43
MEPE	5,55	0,75	3,78	2,46	0,32	0,12	1,35E-49	48,87
GLO1	5,60	0,61	3,85	2,61	0,31	0,16	5,99E-33	32,22
IL10	3,10	0,49	2,18	1,31	0,30	0,20	1,74E-20	19,76
TR-AP	3,38	0,31	1,73	1,56	0,27	0,18	1,09E-93	92,96
GDNF	2,16	0,30	1,60	0,93	0,26	0,21	2,07E-15	14,68
MMP-2	3,83	0,38	2,92	1,85	0,24	0,09	1,99E-48	47,70
IDUA	4,70	0,63	3,61	2,07	0,23	0,20	8,67E-13	12,06
IL-17A	1,36	0,34	1,05	0,51	0,22	0,39	2,41E-04	3,62
HAOX1	3,12	1,66	2,48	0,93	0,21	0,38	9,19E-04	3,04
IL-10RA	0,69	0,37	0,55	0,24	0,21	1,06	2,07E-01	0,68
IL-24	1,64	0,67	1,30	0,49	0,20	0,40	1,33E-03	2,88
Beta-NGF	0,47	0,08	0,38	0,20	0,20	0,99	1,87E-01	0,73
XCL1	4,74	0,82	3,87	1,99	0,18	0,17	1,07E-11	10,97
Gal-4	3,31	0,53	2,72	1,43	0,18	0,12	5,09E-19	18,29

Белок	**NPX СГХС2+, среднее**	**NPX СГХС2+, СО**	**NPX КГ, среднее**	**NPX КГ, СО**	**log2 изменение кратности, среднее**	**log2 изменение кратности, СО**	**p-значение**	**log10 p-значения (отриц.)**
CD6	6,16	0,47	5,06	3,02	0,18	0,09	2,65E-33	32,58
IL-15RA	0,74	0,22	0,62	0,28	0,16	0,31	1,62E-03	2,79
CD8A	9,85	0,63	8,31	4,98	0,16	0,11	1,97E-20	19,71
PTX3	2,35	0,44	1,99	1,00	0,15	0,17	3,43E-08	7,46
TIMP4	3,19	0,46	2,71	1,46	0,15	0,17	2,10E-08	7,68
IL-17D	2,35	0,25	2,00	1,12	0,15	0,13	1,81E-12	11,74
MMP12	6,16	0,66	5,27	2,80	0,15	0,10	4,35E-18	17,36
LPL	8,50	0,48	7,27	4,50	0,14	0,10	1,97E-19	18,71
PON3	5,68	0,65	4,92	2,61	0,13	0,14	2,63E-09	8,58
IL2	0,96	0,23	0,83	0,39	0,13	0,34	1,22E-02	1,91
IL5	1,59	0,96	1,38	0,32	0,13	0,65	2,05E-01	0,69
CPA1	5,07	0,76	4,47	2,26	0,12	0,13	1,14E-08	7,94
MMP-1	12,41	1,40	10,97	5,88	0,12	0,12	4,28E-10	9,37
IL-4RA	1,68	0,26	1,49	0,71	0,11	0,20	1,98E-04	3,70
IL13	1,42	0,50	1,26	0,46	0,11	0,35	4,52E-02	1,35
AGRP	3,16	0,62	2,83	1,49	0,10	0,19	6,90E-04	3,16
FGF-23	2,01	0,33	1,81	0,86	0,10	0,27	1,30E-02	1,89
CD4	4,24	0,38	3,81	2,08	0,10	0,10	1,58E-10	9,80
TWEAK	9,87	0,36	8,94	5,21	0,09	0,06	2,62E-23	22,58
THPO	1,91	0,37	1,73	0,88	0,09	0,17	6,48E-04	3,19
COL1A1	3,35	0,67	3,05	1,45	0,09	0,12	4,62E-06	5,34
U-PAR	4,83	0,35	4,42	2,43	0,09	0,08	1,24E-10	9,91
BOC	3,91	0,41	3,58	1,96	0,08	0,08	1,08E-09	8,97
PAPPA	1,94	0,50	1,79	0,76	0,08	0,19	1,13E-02	1,95
TRAIL	7,81	0,30	7,21	4,10	0,08	0,05	1,44E-19	18,84
SLAMF1	2,30	0,25	2,13	1,17	0,08	0,23	3,55E-02	1,45
IL-12B	4,70	0,69	4,35	2,06	0,07	0,12	2,01E-04	3,70
FGF-21	4,39	1,33	4,08	2,14	0,07	0,27	1,06E-01	0,98
uPA	5,38	0,38	5,03	2,83	0,07	0,07	1,38E-08	7,86

Белок	NPX СГХС2+, среднее	NPX СГХС2+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
PSP-D	2,74	0,68	2,57	1,21	0,06	0,23	7,53E-02	1,12
TNFRSF9	6,37	0,63	5,98	3,17	0,06	0,06	5,35E-09	8,27
IL-20RA	0,75	0,32	0,71	0,36	0,06	0,50	4,31E-01	0,37
TNFB	4,34	0,48	4,08	2,13	0,06	0,11	4,60E-04	3,34
FGF-23	1,76	0,36	1,67	0,75	0,05	0,29	2,22E-01	0,65
IL-2RB	1,42	0,36	1,35	0,63	0,05	0,26	1,82E-01	0,74
FABP2	7,89	0,84	7,47	3,90	0,05	0,09	3,78E-04	3,42
MARCO	5,72	0,22	5,44	2,90	0,05	0,07	1,14E-05	4,94
MMP-10	6,02	0,64	5,72	3,23	0,05	0,11	3,17E-03	2,50
EGFR	2,70	0,22	2,56	1,29	0,05	0,08	1,21E-04	3,92
PAR-1	7,19	0,58	6,84	3,67	0,05	0,10	2,40E-03	2,62
CNTN1	4,06	0,35	3,86	2,00	0,05	0,08	1,67E-04	3,78
MCP-1	3,59	0,38	3,42	1,68	0,05	0,16	5,62E-02	1,25
Notch 3	4,20	0,43	4,00	1,99	0,05	0,09	9,65E-04	3,02
CCL25	5,42	0,63	5,17	2,57	0,05	0,13	2,24E-02	1,65
TRANCE	4,39	0,75	4,19	1,95	0,04	0,13	3,47E-02	1,46
PRELP	5,73	0,21	5,49	3,09	0,04	0,06	4,19E-06	5,38
LIF	0,84	0,21	0,81	0,41	0,04	0,54	6,39E-01	0,19
VEGFD	6,55	0,48	6,29	3,25	0,04	0,07	4,79E-04	3,32
vWF	7,19	1,00	6,91	3,28	0,04	0,11	2,80E-02	1,55
MCP-3	1,79	0,45	1,72	0,67	0,04	0,27	3,81E-01	0,42
uPA	9,40	0,41	9,05	5,14	0,04	0,04	3,19E-10	9,50
ST2	3,84	0,58	3,70	1,78	0,04	0,12	5,61E-02	1,25
HO-1	10,93	0,49	10,53	5,88	0,04	0,06	1,09E-04	3,96
CCL11	7,01	0,52	6,76	3,50	0,04	0,08	7,57E-03	2,12
IL6	2,72	0,92	2,63	0,94	0,03	0,25	3,98E-01	0,40
THBS2	5,31	0,19	5,14	2,95	0,03	0,04	1,92E-07	6,72
CCL24	5,76	0,97	5,58	2,61	0,03	0,17	2,18E-01	0,66
PGLYRP1	7,12	0,43	6,89	3,52	0,03	0,09	2,17E-02	1,66

Белок	NPX СГХС2+, среднее	NPX СГХС2+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
SPON2	9,71	0,22	9,40	5,41	0,03	0,03	8,53E-11	10,07
IL-22 RA1	2,24	0,46	2,17	1,00	0,03	0,25	4,34E-01	0,36
CTRC	9,72	0,70	9,43	5,07	0,03	0,06	3,88E-03	2,41
AP-N	4,88	0,27	4,74	2,58	0,03	0,06	3,23E-03	2,49
CD84	4,49	0,49	4,36	2,20	0,03	0,12	1,29E-01	0,89
CST5	6,45	0,40	6,27	3,51	0,03	0,08	2,25E-02	1,65
MB	6,16	0,57	5,99	3,08	0,03	0,09	5,28E-02	1,28
TFPI	9,41	0,36	9,18	4,93	0,02	0,04	2,78E-05	4,56
LIF-R	2,72	0,23	2,65	1,33	0,02	0,10	1,02E-01	0,99
TNFSF13B	7,06	0,39	6,90	3,78	0,02	0,05	3,15E-03	2,50
GRN	5,98	0,34	5,84	3,17	0,02	0,05	9,16E-03	2,04
MCP-1	10,41	0,45	10,18	5,52	0,02	0,05	4,20E-03	2,38
KLK6	5,30	0,26	5,18	2,82	0,02	0,06	2,33E-02	1,63
MERTK	4,73	0,48	4,63	2,28	0,02	0,08	1,25E-01	0,90
IL-1RT2	5,92	0,35	5,81	3,14	0,02	0,05	2,21E-02	1,66
IL2-RA	3,82	0,46	3,75	1,99	0,02	0,11	2,99E-01	0,53
AXL	8,54	0,38	8,40	4,44	0,02	0,04	6,22E-03	2,21
DNER	8,86	0,29	8,71	4,77	0,02	0,03	2,85E-04	3,54
FS	10,55	0,51	10,38	5,69	0,02	0,06	7,30E-02	1,14
IL-17RA	3,56	0,44	3,51	1,62	0,01	0,15	5,45E-01	0,26
CSF-1	8,83	0,29	8,71	4,79	0,01	0,03	5,63E-03	2,25
VEGFA	9,17	0,43	9,05	4,84	0,01	0,06	2,10E-01	0,68
FGF-21	5,13	1,44	5,08	2,65	0,01	0,25	7,95E-01	0,10
PIgR	5,79	0,12	5,73	3,24	0,01	0,04	9,75E-02	1,01
CD93	10,83	0,41	10,73	5,93	0,01	0,03	5,95E-02	1,23
IL-1RT1	6,07	0,30	6,01	3,27	0,01	0,05	1,77E-01	0,75
BLM hydrolase	5,32	0,36	5,26	2,60	0,01	0,08	4,51E-01	0,35
Ep-CAM	5,85	0,76	5,80	2,81	0,01	0,18	7,39E-01	0,13
CD163	7,20	0,50	7,13	3,67	0,01	0,07	4,18E-01	0,38

Белок	NPX СГХС2+, среднее	NPX СГХС2+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
CCL23	9,93	0,53	9,85	5,30	0,01	0,04	2,53E-01	0,60
CPB1	5,10	0,75	5,06	2,46	0,01	0,12	6,75E-01	0,17
IL6	3,13	0,86	3,11	1,24	0,01	0,21	8,23E-01	0,08
KIM1	6,93	0,86	6,88	3,24	0,01	0,10	6,46E-01	0,19
LDL receptor	4,34	0,56	4,31	2,21	0,01	0,13	7,48E-01	0,13
CTSZ	5,25	0,32	5,22	2,84	0,01	0,08	6,67E-01	0,18
REN	7,07	0,64	7,03	3,88	0,01	0,10	7,44E-01	0,13
ALCAM	5,08	0,33	5,06	2,64	0,00	0,05	6,27E-01	0,20
PSGL-1	4,04	0,20	4,03	2,21	0,00	0,07	8,18E-01	0,09
CCL15	7,03	0,50	7,03	3,66	0,00	0,06	9,27E-01	0,03
IL-27	4,08	0,45	4,08	1,95	0,00	0,11	9,92E-01	0,00
SHPS-1	2,92	0,39	2,92	1,50	0,00	0,13	9,99E-01	0,00
RETN	6,27	0,37	6,27	3,24	0,00	0,08	9,65E-01	0,02
Gal-9	8,11	0,36	8,12	4,44	0,00	0,04	9,04E-01	0,04
IL-18BP	5,69	0,36	5,69	2,96	0,00	0,06	9,28E-01	0,03
SOD2	8,55	0,08	8,55	4,71	0,00	0,04	8,56E-01	0,07
IL8	5,60	0,75	5,61	2,55	0,00	0,13	9,23E-01	0,03
IL-18R1	7,17	0,42	7,19	3,81	0,00	0,06	8,04E-01	0,09
CXCL16	4,57	0,29	4,58	2,43	0,00	0,07	8,20E-01	0,09
MMP-3	5,70	1,17	5,73	2,50	0,00	0,12	8,08E-01	0,09
PLC	6,40	0,27	6,44	3,49	-0,01	0,05	5,17E-01	0,29
MMP-9	4,66	0,72	4,69	1,99	-0,01	0,17	8,47E-01	0,07
IL33	0,61	0,27	0,61	0,20	-0,01	0,58	9,51E-01	0,02
IL-6RA	12,09	0,49	12,17	6,65	-0,01	0,03	2,08E-01	0,68
hOSCAR	9,59	0,25	9,66	5,33	-0,01	0,03	9,13E-02	1,04
Flt3L	9,11	0,41	9,18	5,04	-0,01	0,05	3,05E-01	0,52
Gal-3	5,52	0,36	5,56	2,94	-0,01	0,06	4,34E-01	0,36
EPHB4	4,48	0,28	4,52	2,43	-0,01	0,06	3,36E-01	0,47
ICAM-2	4,86	0,37	4,91	2,51	-0,01	0,08	4,69E-01	0,33

Белок	NPX СГХС2+, среднее	NPX СГХС2+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
SELE	12,09	0,55	12,21	6,70	-0,01	0,05	2,51E-01	0,60
PGF	7,04	0,39	7,11	3,79	-0,01	0,05	1,84E-01	0,73
CCL4	5,75	0,59	5,80	2,80	-0,01	0,13	6,16E-01	0,21
OPG	3,46	0,35	3,50	1,88	-0,01	0,09	4,05E-01	0,39
IL18	7,78	0,46	7,89	3,91	-0,01	0,10	3,49E-01	0,46
OPG	9,58	0,87	9,73	5,14	-0,02	0,04	2,13E-02	1,67
HGF	8,18	0,47	8,31	4,36	-0,02	0,06	9,40E-02	1,03
CTSD	4,20	0,42	4,27	2,26	-0,02	0,10	3,42E-01	0,47
IL-10RB	5,88	0,31	5,97	3,18	-0,02	0,05	5,75E-02	1,24
DCN	3,87	0,22	3,93	2,13	-0,02	0,07	1,35E-01	0,87
FGF-19	7,22	0,88	7,34	3,57	-0,02	0,12	3,92E-01	0,41
TM	8,61	0,38	8,76	4,68	-0,02	0,04	7,60E-03	2,12
PRSS8	8,45	0,47	8,59	4,63	-0,02	0,05	3,11E-02	1,51
TNFRSF11A	4,77	0,51	4,85	2,38	-0,02	0,08	2,12E-01	0,67
MPO	3,31	0,39	3,37	1,61	-0,02	0,12	3,52E-01	0,45
TFF3	4,80	0,37	4,89	2,51	-0,02	0,16	4,45E-01	0,35
CCL19	8,79	0,62	8,96	4,79	-0,02	0,11	2,68E-01	0,57
CD5	4,09	0,40	4,18	2,04	-0,02	0,09	1,13E-01	0,95
NEMO	3,11	0,95	3,19	1,08	-0,02	0,31	6,13E-01	0,21
TNFRSF10A	2,31	0,37	2,37	1,02	-0,03	0,14	2,39E-01	0,62
CCL3	4,86	0,51	4,99	2,38	-0,03	0,12	1,73E-01	0,76
CCL20	5,37	0,82	5,51	2,51	-0,03	0,19	3,79E-01	0,42
TNF-R2	4,79	0,42	4,91	2,41	-0,03	0,07	1,81E-02	1,74
CX3CL1	5,74	0,42	5,89	2,92	-0,03	0,08	2,87E-02	1,54
TNF-R1	5,62	0,37	5,78	2,97	-0,03	0,06	2,83E-03	2,55
LAP TGF-beta-1	6,10	0,50	6,27	3,37	-0,03	0,10	8,74E-02	1,06
IL1RL2	3,42	0,28	3,52	1,75	-0,03	0,12	1,46E-01	0,84
CDH5	3,78	0,45	3,89	1,78	-0,03	0,12	1,23E-01	0,91
IL16	5,20	0,67	5,35	2,42	-0,03	0,14	1,75E-01	0,76

Белок	NPX СГХС2+, среднее	NPX СГХС2+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
CCL3	5,34	0,73	5,49	2,50	-0,03	0,14	1,80E-01	0,75
FABP4	5,36	0,83	5,52	2,62	-0,03	0,13	1,37E-01	0,86
MCP-2	8,00	0,58	8,24	4,35	-0,03	0,09	3,02E-02	1,52
CXCL9	6,97	0,85	7,21	3,41	-0,03	0,10	3,45E-02	1,46
TGM2	8,23	0,69	8,51	3,84	-0,03	0,07	3,64E-03	2,44
IGFBP-2	7,16	0,80	7,41	3,64	-0,03	0,09	2,32E-02	1,63
GDF-15	4,85	0,59	5,02	2,29	-0,03	0,09	1,53E-02	1,82
RARRES2	10,69	0,37	11,06	6,03	-0,04	0,03	1,88E-14	13,73
STAMBP	3,92	0,75	4,06	1,59	-0,04	0,26	3,70E-01	0,43
CCL28	1,82	0,37	1,89	0,98	-0,04	0,25	3,44E-01	0,46
MCP-4	13,41	0,92	13,93	6,89	-0,04	0,05	1,12E-05	4,95
IL-1ra	3,91	0,86	4,06	1,58	-0,04	0,21	2,55E-01	0,59
FAS	4,84	0,36	5,03	2,46	-0,04	0,07	4,55E-04	3,34
IGFBP-7	6,49	1,40	6,75	3,34	-0,04	0,06	1,13E-03	2,95
GH	8,44	2,31	8,78	5,23	-0,04	0,25	3,16E-01	0,50
TF	5,34	0,32	5,57	2,88	-0,04	0,06	7,20E-06	5,14
CCL16	5,86	0,45	6,11	3,04	-0,04	0,09	2,83E-03	2,55
LTBR	3,39	0,28	3,54	1,74	-0,04	0,08	1,10E-03	2,96
CD40-L	3,77	1,12	3,94	1,33	-0,05	0,35	4,05E-01	0,39
TLT-2	4,76	0,43	4,98	2,44	-0,05	0,08	5,46E-04	3,26
TNFRSF10C	5,46	1,25	5,72	2,62	-0,05	0,09	4,57E-03	2,34
CXCL10	9,21	0,88	9,64	4,77	-0,05	0,09	8,56E-04	3,07
PRSS27	7,99	0,63	8,37	4,13	-0,05	0,06	1,56E-06	5,81
TR	5,53	0,76	5,80	2,86	-0,05	0,08	4,36E-04	3,36
AMBP	6,89	0,22	7,22	3,89	-0,05	0,03	1,06E-19	18,98
SCF	9,53	0,42	10,01	5,45	-0,05	0,05	5,19E-11	10,28
SCF	9,62	0,42	10,11	5,49	-0,05	0,05	7,67E-12	11,12
IL18	7,28	0,52	7,66	3,66	-0,05	0,11	1,83E-03	2,74
TNFRSF14	4,01	0,34	4,22	2,04	-0,05	0,08	3,06E-05	4,51

Белок	NPX СГХС2+, среднее	NPX СГХС2+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
SORT1	7,34	0,34	7,73	4,10	-0,05	0,05	2,44E-11	10,61
ADAM-TS13	4,83	0,12	5,09	2,71	-0,05	0,06	3,24E-09	8,49
DLK-1	5,53	0,69	5,83	2,62	-0,06	0,11	2,19E-03	2,66
PD-L1	4,43	0,28	4,68	2,32	-0,06	0,10	4,24E-04	3,37
TNFRSF13B	7,86	0,36	8,30	4,29	-0,06	0,05	9,96E-11	10,00
TRAIL-R2	4,28	0,41	4,52	2,27	-0,06	0,13	4,94E-03	2,31
CD244	6,23	0,32	6,59	3,35	-0,06	0,08	6,36E-06	5,20
CD40	9,83	0,43	10,40	5,35	-0,06	0,06	1,60E-10	9,80
RAGE	4,22	0,54	4,47	2,19	-0,06	0,08	1,28E-05	4,89
ANG-1	7,43	1,31	7,87	3,71	-0,06	0,13	5,13E-03	2,29
CA5A	2,11	0,87	2,24	0,82	-0,06	0,35	2,76E-01	0,56
PARP-1	2,18	0,66	2,32	0,83	-0,06	0,46	3,86E-01	0,41
SPON1	0,75	0,18	0,80	0,28	-0,06	0,34	2,26E-01	0,65
PRTN3	4,49	0,46	4,78	2,09	-0,06	0,15	4,90E-03	2,31
PECAM-1	3,93	0,42	4,19	1,89	-0,06	0,14	3,95E-03	2,40
CXCL11	7,25	0,85	7,74	3,67	-0,07	0,13	8,17E-04	3,09
t-PA	6,34	0,76	6,77	3,25	-0,07	0,10	1,47E-05	4,83
SELP	8,93	0,55	9,58	4,84	-0,07	0,09	1,17E-07	6,93
ARTN	1,20	0,24	1,29	0,63	-0,07	0,33	1,48E-01	0,83
PI3	3,22	0,61	3,47	1,54	-0,08	0,26	5,44E-02	1,26
CSTB	4,38	0,51	4,72	2,02	-0,08	0,12	7,66E-05	4,12
GIF	5,60	0,77	6,07	2,83	-0,08	0,15	5,50E-04	3,26
IGFBP-1	5,06	1,15	5,53	2,44	-0,09	0,21	5,80E-03	2,24
SLAMF7	2,77	0,65	3,03	1,15	-0,09	0,18	1,27E-03	2,90
SERPINA12	2,62	1,50	2,88	0,60	-0,10	0,50	2,13E-01	0,67
VSIG2	2,52	0,38	2,77	1,24	-0,10	0,18	2,04E-04	3,69
ITGB2	5,87	0,43	6,49	3,16	-0,10	0,06	6,54E-24	23,18
TIE2	7,22	0,29	7,97	4,12	-0,11	0,04	5,39E-55	54,27
CXCL6	7,32	0,76	8,11	3,90	-0,11	0,13	1,02E-07	6,99

Белок	NPX СГХС2+, среднее	NPX СГХС2+, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
CHIT1	5,58	1,27	6,22	2,30	-0,11	0,27	8,08E-03	2,09
HSP 27	8,57	0,92	9,56	4,20	-0,12	0,07	1,05E-22	21,98
PAI	5,14	0,94	5,76	2,56	-0,12	0,17	8,38E-06	5,08
Dkk-1	7,98	0,80	8,99	4,45	-0,13	0,09	1,59E-16	15,80
CHI3L1	5,62	0,78	6,34	3,04	-0,13	0,15	7,09E-08	7,15
PCSK9	2,80	0,47	3,16	1,55	-0,13	0,14	5,73E-09	8,24
LOX-1	5,89	1,30	6,68	2,91	-0,13	0,15	1,21E-08	7,92
TGF-alpha	3,33	0,34	3,78	1,62	-0,14	0,22	5,89E-05	4,23
LEP	5,17	1,29	5,88	2,75	-0,14	0,23	1,67E-04	3,78
NRTN	0,37	0,25	0,42	0,10	-0,14	1,30	4,93E-01	0,31
CTSL1	5,82	0,38	6,63	3,26	-0,14	0,10	1,66E-19	18,78
CXCL1	8,62	1,16	9,83	4,62	-0,14	0,11	5,08E-14	13,29
ACE2	2,44	0,71	2,78	1,08	-0,14	0,24	1,88E-04	3,73
TSLP	1,10	0,48	1,25	0,43	-0,14	0,57	1,07E-01	0,97
OSM	4,42	0,88	5,05	1,87	-0,14	0,22	2,57E-05	4,59
JAM-A	4,39	0,71	5,02	1,97	-0,14	0,22	2,04E-05	4,69
PD-L2	1,93	0,37	2,22	0,89	-0,15	0,24	3,69E-05	4,43
GDF-2	7,20	0,78	8,33	3,61	-0,16	0,08	1,84E-30	29,74
CDCP1	2,65	0,62	3,07	1,09	-0,16	0,23	1,36E-05	4,87
IgG Fc receptor II-b	1,74	0,66	2,03	0,55	-0,17	0,39	6,28E-03	2,20
TNFSF14	3,26	0,60	3,81	1,38	-0,17	0,23	3,35E-06	5,48
IL7	2,06	0,59	2,41	0,95	-0,17	0,40	6,60E-03	2,18
CCL17	6,99	1,67	8,18	3,40	-0,17	0,14	1,53E-13	12,82
PDGF subunit A	3,33	0,87	3,92	1,55	-0,18	0,27	3,03E-05	4,52
CXCL5	8,96	1,77	10,75	4,79	-0,20	0,15	2,67E-15	14,57
CXCL1	7,21	1,18	8,68	4,04	-0,20	0,14	3,96E-19	18,40
AZU1	2,96	0,57	3,57	1,39	-0,20	0,30	1,51E-05	4,82
GT	1,26	1,02	1,57	0,23	-0,24	0,53	5,96E-03	2,22

Белок	**NPX СГХС2+, среднее**	**NPX СГХС2+, СО**	**NPX КГ, среднее**	**NPX КГ, СО**	**log2 изменение кратности, среднее**	**log2 изменение кратности, СО**	**p-значение**	**log10 p-значения (отриц.)**
HB-EGF	2,90	0,79	3,61	1,21	-0,24	0,32	1,51E-06	5,82
CEACAM8	2,45	0,42	3,13	1,22	-0,28	0,29	5,86E-10	9,23
SCGB3A2	2,18	0,80	2,84	0,90	-0,30	0,42	6,26E-06	5,20
SIRT2	2,85	1,02	3,79	0,91	-0,33	0,43	1,06E-06	5,97
CASP-3	4,70	1,10	6,62	1,86	-0,41	0,26	1,17E-22	21,93
DECR1	3,45	1,22	5,07	1,12	-0,47	0,47	3,36E-10	9,47
SRC	3,79	1,47	6,40	1,16	-0,69	0,28	7,77E-44	43,11
EN-RAGE	1,57	0,48	2,66	0,98	-0,69	0,51	2,70E-17	16,57
AXIN1	1,04	1,30	1,97	0,19	-0,90	1,06	1,73E-07	6,76
ITGB1BP2	1,67	0,99	3,19	0,60	-0,91	0,66	1,31E-17	16,88
PDGF subunit B	9,21	1,27	10,16	4,73	-1,28	0,18	2,70E-12	11,57
CASP-8	2,25	0,52	5,27	1,52	-1,34	0,47	1,27E-61	60,90
GP6	0,77	0,47	1,95	0,31	-1,55	0,93	8,27E-25	24,08
IL-1 alpha	0,21	0,37	0,55	0,11	-1,66	3,97	6,79E-03	2,17
STK4	1,02	1,39	3,66	0,22	-2,58	1,20	1,77E-36	35,75
ST1A1	0,40	0,86	3,24	0,35	-7,11	3,45	7,54E-36	35,12
П р и м е ч а н и е –NPX - normalised protein expression, СО – стандартное отклонение								

И вновь модель машинного обучения XGBoost подтвердила, что FGF-5 является белком-мишенью, характеризующим генотип СГХС в сравнении с контрольной группой (Рисунок 20 и Таблица 23), также продемонстрировав убедительные результаты при ROC-анализе (ROC составила 1,000 [0,994–1,000], $p < 0,001$) (Рисунок 21).

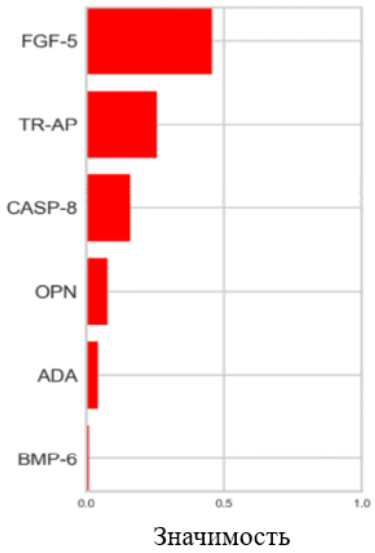


Рисунок 20 – Относительная значимость белков при сравнении группы СГХС2+ и контрольной группой, полученная помощью модели машинного обучения

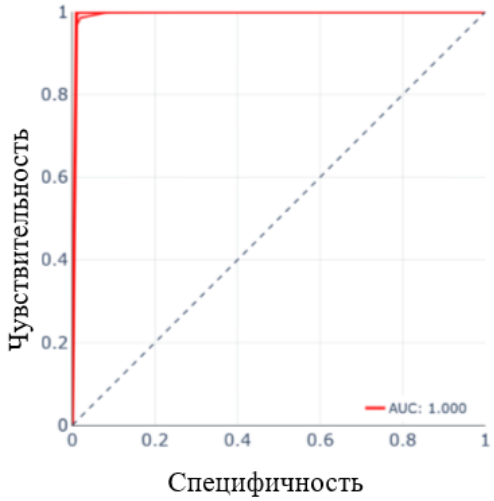
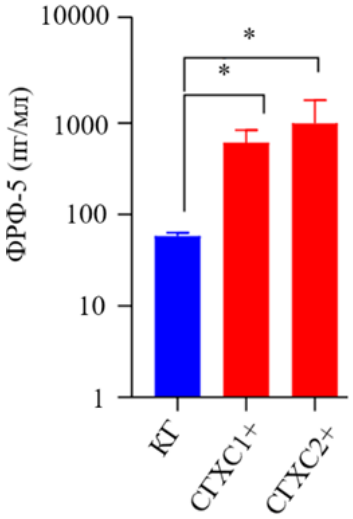


Рисунок 21 – Результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС2+ от профиля контрольной группы

Наконец, повышенный уровень NPX FGF-5, измеренный методом PEA, был подтвержден абсолютными концентрациями FGF-5 в плазме, определенными методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровни FGF-5 в плазме были значительно выше у пациентов как в СГХС1+, так и СГХС2+ (615 ± 228,8 пг/мл и 994,8 ± 786,6 пг/мл соответственно) по сравнению с КГ (58,1 ± 5,4 пг/мл, p = 0,020 и p = 0,040 соответственно; Рисунок 22).



П р и м е ч а н и е – По оси Y концентрации FGF-5 (пг/мл) представлены в масштабе log10.

Рисунок 22 – Гистограмма, демонстрирующая разницу в значениях FGF-5 в плазме (измеренных методом ИФА) в группах СГХС1+, СГХС2+ и контрольной группой

Протеомный анализ групп с фенотипом семейной гиперхолестеринемии и отрицательными результатами генетического тестирования в сравнении с группой контроля

Следующим этапом был рассмотрен вопрос о том, могут ли уровни FGF-5 в плазме также дифференцировать пациентов с фенотипом СГХС и отрицательными результатами генетического тестирования от контрольной группы. При однофакторном анализе протеом плазм лиц с СГХС1- значительно отличался от протеома КГ – 124 белка плазмы имели различные уровни в плазме: 86 – с повышенными значениями и 38 – со сниженными (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение NPX и кратности изменений у пациентов с СГХС1- в сравнении с контрольной группой

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
FGF-5	2,05	0,24	0,05	1,15	0,98	0,16	1,69E-112	111,77
IL4	0,29	0,70	0,07	0,25	0,77	1,78	5,11E-02	1,29
MMP7	8,44	2,26	4,40	3,24	0,48	0,20	6,85E-25	24,16
BNP	0,59	0,44	0,35	0,13	0,41	0,38	2,13E-06	5,67
IL-17C	1,93	0,91	1,14	0,67	0,41	0,23	1,33E-14	13,87
NT-3	1,84	0,52	1,19	0,67	0,35	0,26	6,82E-10	9,17
Beta-NGF	0,56	0,22	0,38	0,18	0,32	0,84	7,19E-02	1,14
IL-20	0,17	0,18	0,12	0,10	0,29	2,65	6,08E-01	0,22
GLO1	5,36	1,54	3,85	2,14	0,28	0,17	1,62E-13	12,79
ADA	2,29	1,31	1,66	0,73	0,28	0,25	2,28E-06	5,64
IL-24	1,75	0,64	1,30	0,56	0,25	0,37	2,18E-03	2,66
IL2	1,09	0,23	0,83	0,45	0,24	0,30	2,22E-04	3,65
THPO	2,28	0,61	1,73	0,87	0,24	0,15	1,31E-12	11,88
OPN	5,90	1,08	4,55	2,49	0,23	0,12	1,18E-16	15,93
IL-15RA	0,81	0,32	0,62	0,29	0,23	0,29	3,64E-04	3,44
TR-AP	2,46	1,16	1,73	0,71	0,23	0,19	3,85E-12	11,41
GDNF	2,06	0,42	1,60	0,82	0,22	0,22	2,28E-06	5,64
IL-17A	1,33	0,57	1,05	0,40	0,21	0,40	1,65E-02	1,78
BMP-6	3,16	1,27	2,51	1,88	0,21	0,26	4,25E-04	3,37
MMP-2	3,67	0,40	2,92	1,78	0,20	0,10	2,61E-20	19,58
CD6	6,33	0,51	5,06	3,07	0,20	0,09	1,55E-24	23,81
IL10	2,73	0,62	2,18	1,06	0,20	0,22	4,43E-05	4,35
MEPE	4,70	0,97	3,78	2,00	0,20	0,15	2,00E-09	8,70
IL5	1,70	1,44	1,38	0,27	0,19	0,61	1,59E-01	0,80
IL7	2,92	1,01	2,41	0,98	0,17	0,29	5,70E-03	2,24

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
PAPPA	2,14	0,59	1,79	0,79	0,16	0,17	2,33E-05	4,63
LIF	0,97	0,26	0,81	0,41	0,16	0,48	1,13E-01	0,95
SERPINA12	3,43	1,78	2,88	0,83	0,16	0,38	5,92E-02	1,23
NRTN	0,50	0,43	0,42	0,03	0,15	0,98	4,80E-01	0,32
IL33	0,71	0,25	0,61	0,24	0,15	0,49	1,66E-01	0,78
PON3	5,75	0,42	4,92	2,76	0,14	0,14	2,10E-06	5,68
IL-4RA	1,73	0,25	1,49	0,74	0,14	0,19	5,36E-04	3,27
IL-17D	2,32	0,27	2,00	1,09	0,14	0,13	3,26E-06	5,49
MMP-1	12,68	1,74	10,97	5,79	0,14	0,11	7,82E-08	7,11
BOC	4,13	0,46	3,58	2,00	0,13	0,08	8,84E-14	13,05
IL-10RA	0,63	0,50	0,55	0,21	0,13	1,16	6,05E-01	0,22
TRANCE	4,79	0,70	4,19	2,13	0,13	0,12	2,23E-06	5,65
IL-2RB	1,53	0,35	1,35	0,67	0,12	0,24	2,23E-02	1,65
CD8A	9,39	0,70	8,31	4,78	0,12	0,11	1,76E-06	5,75
IL13	1,42	0,37	1,26	0,54	0,12	0,35	1,31E-01	0,88
MMP12	5,91	0,83	5,27	2,60	0,11	0,11	4,16E-06	5,38
PTX3	2,23	0,48	1,99	0,93	0,11	0,18	7,30E-03	2,14
AZU1	3,99	1,36	3,57	1,33	0,11	0,22	3,32E-02	1,48
COL1A1	3,41	0,66	3,05	1,47	0,11	0,11	4,23E-05	4,37
LDL receptor	4,81	0,56	4,31	2,36	0,10	0,12	5,91E-05	4,23
SLAMF1	2,38	0,32	2,13	1,15	0,10	0,22	3,03E-02	1,52
EN-RAGE	2,96	1,61	2,66	0,68	0,10	0,27	9,90E-02	1,00
TNFB	4,54	0,41	4,08	2,24	0,10	0,10	5,38E-06	5,27
Gal-4	3,03	0,51	2,72	1,33	0,10	0,13	5,02E-04	3,30
LPL	8,06	0,67	7,27	4,25	0,10	0,11	2,05E-05	4,69
TWEAK	9,90	0,62	8,94	5,07	0,10	0,06	1,74E-13	12,76
NT-proBNP	1,75	0,91	1,59	0,57	0,09	0,45	3,46E-01	0,46
IDUA	3,98	0,87	3,61	1,64	0,09	0,24	7,70E-02	1,11

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
CPA1	4,92	0,92	4,47	2,11	0,09	0,13	1,86E-03	2,73
EGFR	2,81	0,26	2,56	1,31	0,09	0,08	2,95E-07	6,53
LIF-R	2,91	0,32	2,65	1,35	0,09	0,09	7,37E-06	5,13
PDGF subunit A	4,30	1,40	3,92	1,53	0,09	0,21	5,90E-02	1,23
MMP-10	6,25	0,57	5,72	3,33	0,08	0,10	1,88E-04	3,73
CD84	4,76	0,70	4,36	2,17	0,08	0,12	9,37E-04	3,03
IL-22 RA1	2,37	0,39	2,17	1,08	0,08	0,24	1,11E-01	0,95
TNFRSF9	6,49	0,72	5,98	3,16	0,08	0,06	2,09E-08	7,68
TIMP4	2,94	0,81	2,71	1,18	0,08	0,18	5,53E-02	1,26
uPA	5,45	0,32	5,03	2,88	0,08	0,07	7,72E-07	6,11
IL-12B	4,72	0,65	4,35	2,09	0,08	0,12	4,31E-03	2,37
XCL1	4,19	0,51	3,87	1,93	0,08	0,19	5,91E-02	1,23
MMP-9	5,07	1,05	4,69	2,01	0,07	0,16	3,46E-02	1,46
TFF3	5,27	1,63	4,89	1,94	0,07	0,14	2,92E-02	1,53
MARCO	5,86	0,35	5,44	2,88	0,07	0,07	4,79E-06	5,32
CNTN1	4,16	0,33	3,86	2,05	0,07	0,08	3,44E-05	4,46
CD40-L	4,24	1,70	3,94	1,33	0,07	0,31	2,94E-01	0,53
AP-N	5,09	0,26	4,74	2,65	0,07	0,06	1,66E-07	6,78
TRAIL	7,75	0,38	7,21	4,03	0,07	0,05	3,52E-09	8,45
CCL25	5,56	0,39	5,17	2,75	0,07	0,12	8,96E-03	2,05
ANG-1	8,46	1,62	7,87	3,82	0,07	0,11	6,48E-03	2,19
THBS2	5,51	0,25	5,14	2,98	0,07	0,04	6,73E-16	15,17
ADM	4,94	2,64	4,60	1,32	0,07	0,40	4,40E-01	0,36
MPO	3,61	0,59	3,37	1,61	0,07	0,11	8,34E-03	2,08
PGLYRP1	7,37	0,77	6,89	3,43	0,06	0,09	7,50E-04	3,13
HB-EGF	3,86	1,24	3,61	1,32	0,06	0,24	2,29E-01	0,64
CD4	4,05	0,30	3,81	2,06	0,06	0,10	6,89E-03	2,16
Notch 3	4,25	0,37	4,00	2,04	0,06	0,09	1,86E-03	2,73

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
ADAM-TS13	5,41	0,65	5,09	2,59	0,06	0,05	1,62E-06	5,79
MCP-1	3,64	0,50	3,42	1,63	0,06	0,16	8,81E-02	1,06
IL8	5,94	0,97	5,61	2,56	0,06	0,13	4,23E-02	1,37
MERTK	4,91	0,47	4,63	2,35	0,06	0,08	1,12E-03	2,95
FGF-19	7,76	1,18	7,34	3,58	0,05	0,11	2,93E-02	1,53
LAP TGF-beta-1	6,62	0,91	6,27	3,27	0,05	0,10	1,40E-02	1,85
DCN	4,14	0,30	3,93	2,16	0,05	0,06	3,23E-04	3,49
ST2	3,89	0,53	3,70	1,83	0,05	0,12	5,73E-02	1,24
SPON2	9,89	0,29	9,40	5,42	0,05	0,03	2,94E-13	12,53
TNFSF14	4,01	1,10	3,81	1,45	0,05	0,19	2,45E-01	0,61
CX3CL1	6,18	0,40	5,89	3,09	0,05	0,07	2,60E-03	2,58
uPA	9,49	0,42	9,05	5,16	0,05	0,04	6,18E-09	8,21
DNER	9,11	0,28	8,71	4,86	0,04	0,03	2,24E-12	11,65
CCL24	5,83	0,82	5,58	2,72	0,04	0,16	2,19E-01	0,66
TNFRSF10A	2,47	0,22	2,37	1,16	0,04	0,13	1,35E-01	0,87
CD5	4,35	0,49	4,18	2,08	0,04	0,09	4,31E-02	1,37
FABP2	7,76	0,67	7,47	3,95	0,04	0,10	6,56E-02	1,18
IL-18R1	7,46	0,31	7,19	3,97	0,04	0,05	1,79E-03	2,75
IL16	5,55	0,76	5,35	2,51	0,04	0,13	1,95E-01	0,71
MB	6,20	0,88	5,99	2,92	0,03	0,09	8,13E-02	1,09
MCP-1	10,55	0,63	10,18	5,45	0,03	0,05	1,13E-03	2,95
IL-20RA	0,73	0,22	0,71	0,41	0,03	0,51	7,52E-01	0,12
GIF	6,28	0,67	6,07	3,10	0,03	0,14	2,45E-01	0,61
U-PAR	4,56	0,32	4,42	2,35	0,03	0,09	9,11E-02	1,04
PRSS27	8,65	0,52	8,37	4,41	0,03	0,06	9,66E-03	2,01
ALCAM	5,22	0,31	5,06	2,69	0,03	0,05	5,20E-03	2,28
DLK-1	6,01	0,65	5,83	2,82	0,03	0,10	1,86E-01	0,73
VEGFD	6,49	0,43	6,29	3,26	0,03	0,07	4,99E-02	1,30

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
FS	10,69	0,59	10,38	5,69	0,03	0,06	2,26E-02	1,65
CEACAM8	3,23	0,97	3,13	1,16	0,03	0,22	5,62E-01	0,25
HO-1	10,83	0,66	10,53	5,76	0,03	0,06	3,77E-02	1,42
IL-1RT2	5,97	0,30	5,81	3,19	0,03	0,05	1,71E-02	1,77
TGF-alpha	3,88	0,89	3,78	1,53	0,03	0,19	5,15E-01	0,29
TNFRSF14	4,34	0,38	4,22	2,13	0,03	0,07	1,08E-01	0,97
SHPS-1	3,00	0,37	2,92	1,54	0,03	0,13	3,43E-01	0,46
CDH5	3,98	0,35	3,89	1,92	0,02	0,11	3,42E-01	0,47
IL-10RB	6,11	0,33	5,97	3,24	0,02	0,05	4,29E-02	1,37
GRN	5,97	0,24	5,84	3,22	0,02	0,05	6,36E-02	1,20
TFPI	9,38	0,30	9,18	4,96	0,02	0,04	7,02E-03	2,15
VEGFA	9,25	0,56	9,05	4,79	0,02	0,06	1,16E-01	0,94
OPG	3,58	0,31	3,50	1,94	0,02	0,09	2,93E-01	0,53
CSF-1	8,90	0,27	8,71	4,83	0,02	0,03	1,81E-03	2,74
TM	8,94	0,37	8,76	4,79	0,02	0,04	1,23E-02	1,91
AXL	8,57	0,35	8,40	4,46	0,02	0,04	1,60E-02	1,80
CCL11	6,89	0,63	6,76	3,40	0,02	0,09	3,26E-01	0,49
CD93	10,93	0,30	10,73	6,02	0,02	0,03	9,20E-03	2,04
GDF-2	8,48	0,93	8,33	3,98	0,02	0,07	2,37E-01	0,63
TNFRSF11A	4,94	0,49	4,85	2,44	0,02	0,08	3,35E-01	0,48
SELE	12,42	0,72	12,21	6,69	0,02	0,05	1,22E-01	0,91
PD-L2	2,26	0,29	2,22	1,05	0,02	0,20	7,00E-01	0,15
IL-1RT1	6,11	0,39	6,01	3,23	0,02	0,05	1,01E-01	1,00
PIgR	5,82	0,17	5,73	3,21	0,02	0,04	6,16E-02	1,21
PRTN3	4,85	0,72	4,78	2,10	0,02	0,13	5,92E-01	0,23
SORT1	7,86	0,61	7,73	4,09	0,02	0,05	1,40E-01	0,85
PGF	7,22	0,30	7,11	3,89	0,02	0,04	1,08E-01	0,97
PSP-D	2,61	0,55	2,57	1,24	0,02	0,24	7,69E-01	0,11

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
TNFSF13B	7,00	0,36	6,90	3,77	0,02	0,05	1,57E-01	0,80
PRELP	5,58	0,40	5,49	2,93	0,02	0,06	2,42E-01	0,62
BLM hydrolase	5,34	0,48	5,26	2,54	0,01	0,08	4,12E-01	0,38
Dkk-1	9,11	1,32	8,99	4,46	0,01	0,08	4,63E-01	0,33
PAI	5,83	1,36	5,76	2,51	0,01	0,15	6,96E-01	0,16
EPHB4	4,58	0,25	4,52	2,47	0,01	0,06	3,02E-01	0,52
OPG	9,85	0,36	9,73	5,51	0,01	0,03	8,62E-02	1,06
ICAM-2	4,97	0,31	4,91	2,58	0,01	0,08	4,77E-01	0,32
CXCL1	9,95	1,34	9,83	4,88	0,01	0,10	5,89E-01	0,23
IL2-RA	3,79	0,43	3,75	1,99	0,01	0,11	6,80E-01	0,17
MMP-3	5,79	1,54	5,73	2,32	0,01	0,12	7,17E-01	0,14
PLC	6,50	0,28	6,44	3,52	0,01	0,05	3,95E-01	0,40
TLT-2	5,03	0,52	4,98	2,47	0,01	0,08	5,99E-01	0,22
RAGE	4,51	0,42	4,47	2,33	0,01	0,07	5,90E-01	0,23
CTSZ	5,26	0,46	5,22	2,77	0,01	0,08	6,28E-01	0,20
CA5A	2,26	0,73	2,24	0,93	0,01	0,32	9,02E-01	0,04
CXCL16	4,62	0,34	4,58	2,42	0,01	0,06	5,53E-01	0,26
hOSCAR	9,74	0,28	9,66	5,36	0,01	0,03	1,90E-01	0,72
MCP-3	1,73	0,41	1,72	0,66	0,01	0,28	9,05E-01	0,04
SCF	10,19	0,57	10,11	5,56	0,01	0,04	4,56E-01	0,34
Flt3L	9,25	0,44	9,18	5,06	0,01	0,05	4,83E-01	0,32
CCL15	7,08	0,47	7,03	3,70	0,01	0,06	5,95E-01	0,23
vWF	6,96	1,05	6,91	3,17	0,01	0,11	7,85E-01	0,11
CCL3	5,53	0,65	5,49	2,62	0,01	0,13	8,43E-01	0,07
SOD2	8,60	0,14	8,55	4,70	0,01	0,04	4,67E-01	0,33
KIM1	6,92	0,84	6,88	3,25	0,01	0,10	8,04E-01	0,09
LTBR	3,56	0,30	3,54	1,78	0,00	0,08	7,77E-01	0,11
MCP-2	8,28	0,82	8,24	4,29	0,00	0,09	8,10E-01	0,09

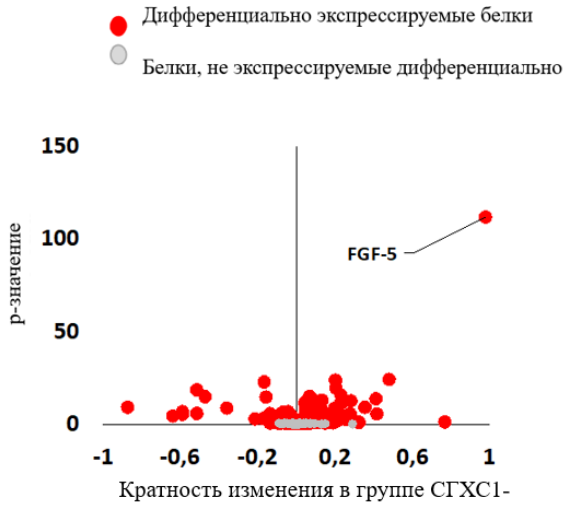
Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
IL-6RA	12,22	0,43	12,17	6,72	0,00	0,03	5,18E-01	0,29
SCF	10,04	0,57	10,01	5,50	0,00	0,05	7,42E-01	0,13
REN	7,05	0,46	7,03	3,97	0,00	0,11	8,90E-01	0,05
CST5	6,28	0,81	6,27	3,23	0,00	0,08	8,87E-01	0,05
PRSS8	8,60	0,27	8,59	4,78	0,00	0,05	8,86E-01	0,05
CXCL1	8,69	1,36	8,68	4,28	0,00	0,11	9,78E-01	0,01
TRAIL-R2	4,52	0,34	4,52	2,37	0,00	0,12	9,97E-01	0,00
Gal-9	8,11	0,33	8,12	4,46	0,00	0,04	8,94E-01	0,05
HGF	8,29	0,60	8,31	4,32	0,00	0,06	9,16E-01	0,04
TF	5,55	0,39	5,57	2,90	0,00	0,06	8,45E-01	0,07
IL-1 alpha	0,55	0,64	0,55	0,11	0,00	1,50	9,94E-01	0,00
FGF-23	1,80	0,44	1,81	0,71	0,00	0,30	9,69E-01	0,01
CCL4	5,79	0,68	5,80	2,76	0,00	0,13	9,19E-01	0,04
CCL23	9,82	0,48	9,85	5,30	0,00	0,05	7,57E-01	0,12
RETN	6,25	0,48	6,27	3,17	0,00	0,08	8,57E-01	0,07
CCL3	4,97	0,49	4,99	2,43	0,00	0,12	8,95E-01	0,05
PSGL-1	4,01	0,25	4,03	2,18	0,00	0,07	7,50E-01	0,12
PD-L1	4,66	0,50	4,68	2,27	-0,01	0,10	8,14E-01	0,09
IGFBP-2	7,37	0,78	7,41	3,71	-0,01	0,09	7,96E-01	0,10
SLAMF7	3,01	0,61	3,03	1,26	-0,01	0,17	8,63E-01	0,06
IL-17RA	3,49	0,47	3,51	1,58	-0,01	0,15	8,39E-01	0,08
Gal-3	5,51	0,39	5,56	2,92	-0,01	0,06	5,06E-01	0,30
TNF-R1	5,71	0,34	5,78	3,02	-0,01	0,06	3,57E-01	0,45
IL-27	4,03	0,48	4,08	1,92	-0,01	0,11	6,30E-01	0,20
CXCL5	10,62	1,52	10,75	5,32	-0,01	0,13	6,48E-01	0,19
SELP	9,45	0,74	9,58	4,89	-0,01	0,08	4,36E-01	0,36
IL1RL2	3,47	0,48	3,52	1,65	-0,02	0,12	5,74E-01	0,24
HAOX1	2,44	1,69	2,48	0,85	-0,02	0,49	8,84E-01	0,05

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
ARTN	1,27	0,20	1,29	0,66	-0,02	0,31	8,14E-01	0,09
TNF-R2	4,84	0,39	4,91	2,44	-0,02	0,07	2,91E-01	0,54
CD163	7,02	0,53	7,13	3,60	-0,02	0,07	3,14E-01	0,50
FAS	4,95	0,46	5,03	2,43	-0,02	0,07	2,68E-01	0,57
CTRC	9,26	0,85	9,43	4,85	-0,02	0,07	2,24E-01	0,65
CCL20	5,41	0,85	5,51	2,51	-0,02	0,19	6,32E-01	0,20
IL6	3,04	0,57	3,11	1,37	-0,02	0,21	6,65E-01	0,18
IL-18BP	5,58	0,37	5,69	2,93	-0,02	0,06	1,47E-01	0,83
CTSD	4,18	0,41	4,27	2,25	-0,02	0,10	3,57E-01	0,45
OSM	4,95	1,10	5,05	1,97	-0,02	0,19	6,11E-01	0,21
NEMO	3,12	0,97	3,19	1,08	-0,02	0,31	7,48E-01	0,13
AMBP	7,07	0,18	7,22	3,96	-0,02	0,03	1,95E-03	2,71
CCL16	5,98	0,80	6,11	2,88	-0,02	0,09	2,83E-01	0,55
TNFRSF13B	8,13	0,40	8,30	4,34	-0,02	0,05	5,93E-02	1,23
CXCL6	7,94	1,04	8,11	3,92	-0,02	0,12	3,95E-01	0,40
KLK6	5,07	0,51	5,18	2,60	-0,02	0,06	1,15E-01	0,94
FGF-21	3,99	1,50	4,08	2,00	-0,02	0,30	7,27E-01	0,14
IGFBP-1	5,40	1,45	5,53	2,35	-0,02	0,20	5,88E-01	0,23
MCP-4	13,58	0,86	13,93	6,98	-0,03	0,05	2,83E-02	1,55
LOX-1	6,51	2,14	6,68	2,95	-0,03	0,13	3,84E-01	0,42
RARRES2	10,78	0,48	11,06	5,99	-0,03	0,03	2,98E-05	4,53
4E-BP1	5,06	2,18	5,19	1,44	-0,03	0,29	6,78E-01	0,17
CPB1	4,92	0,78	5,06	2,39	-0,03	0,13	3,23E-01	0,49
IL6	2,55	0,52	2,63	1,10	-0,03	0,27	5,94E-01	0,23
CCL19	8,68	0,71	8,96	4,71	-0,03	0,11	1,87E-01	0,73
CTSL1	6,40	0,61	6,63	3,28	-0,04	0,09	5,98E-02	1,22
PCSK9	3,05	0,46	3,16	1,61	-0,04	0,13	1,84E-01	0,74
CD40	10,02	0,55	10,40	5,34	-0,04	0,06	2,01E-03	2,70

Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
CXCL10	9,29	0,58	9,64	4,97	-0,04	0,09	4,85E-02	1,31
Ep-CAM	5,58	0,88	5,80	2,66	-0,04	0,19	3,41E-01	0,47
CD244	6,34	0,37	6,59	3,35	-0,04	0,08	2,24E-02	1,65
IL18	7,59	0,60	7,89	3,76	-0,04	0,10	6,99E-02	1,16
TIE2	7,65	0,41	7,97	4,17	-0,04	0,04	1,30E-07	6,89
IgG Fc receptor II-b	1,95	0,70	2,03	0,64	-0,04	0,35	5,61E-01	0,25
t-PA	6,47	0,76	6,77	3,29	-0,05	0,09	2,61E-02	1,58
VSIG2	2,65	0,40	2,77	1,27	-0,05	0,17	1,93E-01	0,71
CXCL9	6,88	0,38	7,21	3,65	-0,05	0,10	2,46E-02	1,61
IL-1ra	3,86	0,59	4,06	1,72	-0,05	0,21	2,76E-01	0,56
PECAM-1	3,98	0,33	4,19	1,96	-0,05	0,14	9,07E-02	1,04
GDF-15	4,77	0,63	5,02	2,24	-0,05	0,09	6,64E-03	2,18
CCL28	1,78	0,43	1,89	0,93	-0,06	0,26	2,76E-01	0,56
ACE2	2,62	0,89	2,78	1,15	-0,06	0,22	1,91E-01	0,72
IL18	7,20	0,57	7,66	3,60	-0,06	0,11	6,00E-03	2,22
PI3	3,26	0,60	3,47	1,56	-0,06	0,26	2,43E-01	0,61
FGF-23	1,56	0,41	1,67	0,65	-0,07	0,33	3,40E-01	0,47
ITGB2	6,07	0,39	6,49	3,24	-0,07	0,06	2,21E-07	6,65
TR	5,41	0,70	5,80	2,86	-0,07	0,08	1,01E-04	4,00
FABP4	5,12	0,64	5,52	2,67	-0,08	0,13	6,73E-03	2,17
IGFBP-7	6,24	1,85	6,75	3,24	-0,08	0,06	1,57E-06	5,80
FGF-21	4,70	1,58	5,08	2,53	-0,08	0,27	1,75E-01	0,76
CHI3L1	5,85	0,72	6,34	3,13	-0,08	0,14	6,98E-03	2,16
TSLP	1,16	0,40	1,25	0,48	-0,08	0,54	4,69E-01	0,33
CCL17	7,52	2,47	8,18	3,46	-0,09	0,13	2,33E-03	2,63
SPON1	0,73	0,25	0,80	0,24	-0,09	0,34	2,31E-01	0,64
TNFRSF10C	5,23	1,58	5,72	2,52	-0,09	0,10	4,07E-05	4,39
SCGB3A2	2,59	0,61	2,84	1,12	-0,10	0,35	2,05E-01	0,69

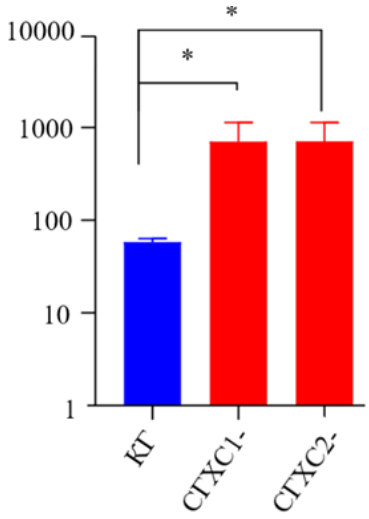
Белок	NPX СГХС1-, среднее	NPX СГХС1-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
AGRP	2,57	0,96	2,83	1,18	-0,10	0,23	5,50E-02	1,26
CHIT1	5,64	0,79	6,22	2,59	-0,10	0,27	7,81E-02	1,11
CXCL11	7,01	0,47	7,74	3,81	-0,11	0,13	2,15E-04	3,67
CSTB	4,25	0,44	4,72	2,01	-0,11	0,13	7,91E-05	4,10
GH	7,89	2,34	8,78	5,19	-0,11	0,27	5,51E-02	1,26
PARP-1	2,04	1,18	2,32	0,49	-0,14	0,50	2,07E-01	0,68
PAR-1	6,01	1,49	6,84	2,80	-0,14	0,12	1,69E-06	5,77
TGM2	7,35	1,55	8,51	2,99	-0,16	0,08	1,38E-15	14,86
JAM-A	4,31	0,45	5,02	2,09	-0,17	0,22	4,44E-04	3,35
HSP 27	8,19	0,93	9,56	4,08	-0,17	0,07	1,20E-23	22,92
CDCP1	2,63	0,52	3,07	1,14	-0,17	0,23	7,39E-04	3,13
LEP	5,02	1,22	5,88	2,77	-0,17	0,24	7,76E-04	3,11
STAMBP	3,34	0,89	4,06	1,23	-0,22	0,30	1,10E-03	2,96
CASP-8	3,87	1,02	5,27	1,56	-0,36	0,27	1,89E-09	8,72
CASP-3	4,49	0,97	6,62	1,86	-0,47	0,27	1,29E-15	14,89
DECR1	3,34	1,28	5,07	1,03	-0,52	0,49	1,21E-06	5,92
SRC	4,22	1,33	6,40	1,44	-0,52	0,25	2,45E-19	18,61
GP6	1,23	0,65	1,95	0,30	-0,59	0,58	3,33E-06	5,48
SIRT2	2,38	0,88	3,79	0,77	-0,59	0,51	1,25E-07	6,90
GT	0,96	0,48	1,57	0,50	-0,64	0,70	2,49E-05	4,60
ITGB1BP2	1,70	0,86	3,19	0,68	-0,87	0,65	7,22E-10	9,14
STK4	1,33	1,30	3,66	0,18	-1,76	0,93	2,55E-17	16,59
ST1A1	1,13	1,03	3,24	0,53	-1,87	1,22	3,18E-12	11,50
PDGF subunit B	10,15	1,36	10,16	4,94	-2,21	0,26	9,30E-01	0,03
AXIN1	0,46	0,98	1,97	0,29	-3,30	2,40	4,51E-10	9,35
П р и м е ч а н и е – NPX – normalised protein expression, СО – стандартное отклонение								

FGF-5 снова оказался белком с наиболее значительным увеличением NPX при СГХС1- (Рисунок 23) и значительно более высокой концентрацией в плазме, измеренной методом ИФА, по сравнению с КГ (702,8 ± 428,0 пг/мл против 58,1 ± 5,4 пг/мл, p = 0,031; Рисунок 24).



П р и м е ч а н и е – FGF-5 - Fibroblast Growth Factor 5.

Рисунок 23 – Вариабельность значений каждого протеина плазмы в группе СГХС1- по сравнению с контрольной группой



П р и м е ч а н и е – По оси Y концентрации FGF-5 (пг/мл) представлены в масштабе log10.

Рисунок 24 – Гистограмма, демонстрирующая разницу в значениях FGF-5 в плазме (измеренных методом ИФА) в группах СГХС1-, СГХС2- и контрольной группе

При помощи метода машинного обучения XGBoost было подтверждено, что FGF-5 является наиболее важным белком, демонстрирующим эффективность протеомики в дифференциации СГХС1- от КГ (ROC составила 0,997 [0,994–1,000], p < 0,001) (Рисунки 25 и 26).

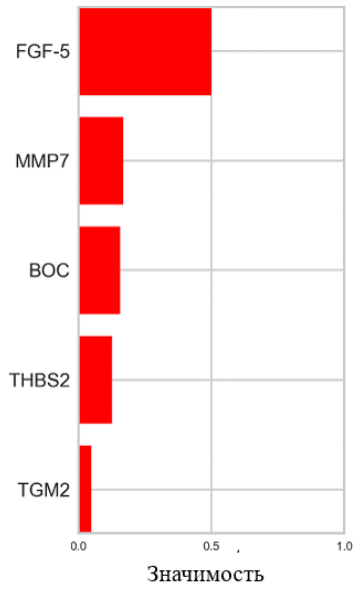


Рисунок 25 – Относительная значимость белков при сравнении группы СГХС1- и контрольной группой, полученная помощью модели машинного обучения

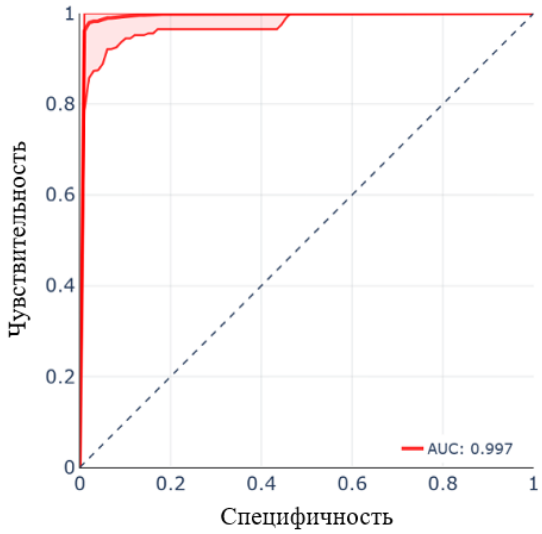


Рисунок 26 – Результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС1- от профиля контрольной группы

Для валидации полученных данных был проведен идентичный анализ в группе СГХС2-. Уровни FGF-5 также были повышены в плазме пациентов СГХС2- по сравнению с КГ (Рисунок 27, Таблица 26).



П р и м е ч а н и е – FGF-5 - Fibroblast Growth Factor 5.

Рисунок 27 – Вариабельность значений каждого протеина плазмы в группе СГХС2- по сравнению с контрольной группой

Таблица 26 – Сравнение NPX и кратности изменений у пациентов с СГХС2- в сравнении с контрольной группой

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
FGF-5	2,04	0,18	0,05	1,15	0,98	0,16	9,92E-94	93,00
TR-AP	3,43	0,53	1,73	1,50	0,23	0,19	9,49E-48	47,02
ADA	3,62	0,59	1,66	1,67	0,54	0,16	3,00E-38	37,52
IL-17C	2,53	0,83	1,14	1,03	0,55	0,17	7,83E-32	31,11
OPN	6,62	1,00	4,55	2,85	0,31	0,11	1,88E-28	27,73
TIE2	7,18	0,42	7,97	4,03	-0,11	0,04	1,96E-27	26,71
CASP-8	2,40	0,54	5,27	1,52	-1,19	0,44	2,96E-26	25,53
MMP-2	3,84	0,38	2,92	1,85	0,24	0,09	1,74E-23	22,76
NT-3	2,36	0,51	1,19	0,95	0,49	0,20	1,48E-21	20,83
MEPE	5,42	0,69	3,78	2,44	0,30	0,13	1,14E-20	19,94
MMP7	8,37	1,34	4,40	3,58	0,47	0,20	4,47E-20	19,35
BMP-6	4,35	0,69	2,51	2,34	0,42	0,19	2,14E-18	17,67
SRC	4,08	1,43	6,40	1,33	-0,57	0,26	2,89E-17	16,54
GLO1	5,70	1,04	3,85	2,51	0,32	0,16	3,28E-16	15,48
ITGB2	5,74	0,36	6,49	3,17	-0,13	0,06	1,04E-15	14,98
CD6	6,16	0,35	5,06	3,09	0,18	0,09	1,95E-15	14,71
TRAIL	8,03	0,35	7,21	4,14	0,10	0,05	4,06E-15	14,39
STK4	1,24	1,43	3,66	0,22	-1,95	0,99	8,18E-15	14,09
4E-BP1	7,94	1,10	5,19	3,46	0,35	0,18	4,30E-14	13,37
ST1A1	0,69	1,14	3,24	0,49	-3,68	1,99	1,66E-13	12,78
TWEAK	9,90	0,39	8,94	5,20	0,10	0,06	2,96E-11	10,53
CASP-3	4,75	1,07	6,62	1,90	-0,39	0,25	4,72E-10	9,33
GDF-2	7,43	0,71	8,33	3,73	-0,12	0,08	6,30E-10	9,20
GDNF	2,27	0,30	1,60	0,98	0,29	0,20	1,59E-09	8,80
ADM	7,51	0,41	4,60	3,59	0,39	0,26	2,48E-09	8,61
IL10	3,08	0,38	2,18	1,36	0,29	0,20	2,69E-09	8,57

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
BNP	0,69	0,47	0,35	0,13	0,50	0,32	3,06E-09	8,51
HSP 27	8,68	0,92	9,56	4,24	-0,10	0,07	3,69E-09	8,43
LPL	8,51	0,48	7,27	4,50	0,15	0,10	4,18E-09	8,38
IL-17D	2,45	0,38	2,00	1,08	0,18	0,13	1,29E-08	7,89
CD8A	9,77	0,70	8,31	4,91	0,15	0,11	1,40E-08	7,85
ITGB1BP2	1,68	0,55	3,19	0,84	-0,90	0,66	2,92E-08	7,53
CXCL1	7,31	1,09	8,68	4,12	-0,19	0,14	3,55E-08	7,45
CTSL1	5,91	0,40	6,63	3,27	-0,12	0,09	1,39E-07	6,86
SPON2	9,78	0,30	9,40	5,39	0,04	0,03	2,72E-07	6,56
TIMP4	3,39	0,61	2,71	1,46	0,20	0,16	3,65E-07	6,44
MMP-1	12,69	1,22	10,97	6,09	0,14	0,11	1,51E-06	5,82
CPA1	5,24	0,58	4,47	2,43	0,15	0,12	1,66E-06	5,78
GP6	1,10	0,81	1,95	0,17	-0,77	0,65	1,78E-06	5,75
CXCL5	9,13	1,57	10,75	4,94	-0,18	0,15	1,96E-06	5,71
PRELP	5,88	0,21	5,49	3,13	0,06	0,06	2,26E-06	5,65
THPO	2,13	0,60	1,73	0,82	0,19	0,16	2,79E-06	5,55
MCP-1	10,77	0,61	10,18	5,54	0,05	0,05	3,44E-06	5,46
MERTK	5,09	0,69	4,63	2,30	0,09	0,07	3,53E-06	5,45
MMP12	5,99	0,84	5,27	2,63	0,12	0,11	4,60E-06	5,34
CXCL1	8,76	1,04	9,83	4,73	-0,12	0,11	1,17E-05	4,93
U-PAR	4,86	0,52	4,42	2,34	0,09	0,08	1,28E-05	4,89
SCGB3A2	1,87	0,61	2,84	0,96	-0,52	0,49	1,81E-05	4,74
Dkk-1	8,19	1,00	8,99	4,39	-0,10	0,09	1,97E-05	4,70
IL-4RA	1,83	0,29	1,49	0,77	0,19	0,18	2,50E-05	4,60
MARCO	5,87	0,25	5,44	2,94	0,07	0,07	2,90E-05	4,54
SCF	9,65	0,55	10,11	5,43	-0,05	0,05	3,25E-05	4,49
EN-RAGE	1,84	0,86	2,66	0,79	-0,45	0,44	4,41E-05	4,36
HAOX1	3,68	1,46	2,48	1,21	0,33	0,32	5,12E-05	4,29
PON3	5,72	0,55	4,92	2,68	0,14	0,14	6,14E-05	4,21

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
IDUA	4,55	0,54	3,61	2,06	0,21	0,21	6,78E-05	4,17
AMBP	7,01	0,18	7,22	3,95	-0,03	0,03	1,07E-04	3,97
PDGF subunit B	9,39	1,36	10,16	4,72	-1,33	0,19	1,61E-04	3,79
IL-15RA	0,84	0,25	0,62	0,32	0,26	0,28	1,89E-04	3,72
CCL11	7,31	0,43	6,76	3,66	0,07	0,08	1,93E-04	3,72
CHI3L1	5,57	0,66	6,34	3,10	-0,14	0,15	2,01E-04	3,70
XCL1	4,59	0,70	3,87	1,99	0,16	0,17	2,43E-04	3,62
CXCL6	7,28	0,59	8,11	3,99	-0,12	0,13	2,82E-04	3,55
PD-L2	1,81	0,57	2,22	0,75	-0,23	0,25	3,08E-04	3,51
Gal-4	3,07	0,59	2,72	1,31	0,11	0,13	4,52E-04	3,34
THBS2	5,32	0,20	5,14	2,95	0,03	0,04	4,58E-04	3,34
AXIN1	1,02	1,06	1,97	0,07	-0,93	1,08	4,83E-04	3,32
DECR1	3,70	1,20	5,07	1,25	-0,37	0,44	6,55E-04	3,18
uPA	9,33	0,42	9,05	5,11	0,03	0,04	7,36E-04	3,13
AP-N	4,99	0,38	4,74	2,55	0,05	0,06	9,23E-04	3,03
KLK6	5,45	0,41	5,18	2,79	0,05	0,06	9,67E-04	3,01
HO-1	11,06	0,72	10,53	5,80	0,05	0,06	1,03E-03	2,99
SLAMF7	2,62	0,46	3,03	1,21	-0,15	0,19	1,11E-03	2,95
ADAM-TS13	4,86	0,40	5,09	2,56	-0,05	0,06	1,17E-03	2,93
IGFBP-1	4,68	0,93	5,53	2,49	-0,18	0,23	1,30E-03	2,89
NT-proBNP	2,21	0,91	1,59	0,69	0,28	0,36	1,43E-03	2,84
VEGFD	6,65	0,42	6,29	3,32	0,05	0,07	1,53E-03	2,82
IL-17A	1,47	0,65	1,05	0,44	0,28	0,36	1,76E-03	2,75
SCF	9,66	0,37	10,01	5,51	-0,04	0,05	1,84E-03	2,73
TNFRSF13B	7,98	0,32	8,30	4,34	-0,04	0,05	1,98E-03	2,70
PCSK9	2,87	0,38	3,16	1,62	-0,10	0,13	2,52E-03	2,60
BOC	3,83	0,51	3,58	1,87	0,06	0,08	2,53E-03	2,60
CCL17	7,46	1,00	8,18	3,57	-0,10	0,13	2,63E-03	2,58
CSF-1	8,91	0,22	8,71	4,86	0,02	0,03	2,99E-03	2,52

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
MCP-3	2,08	0,88	1,72	0,64	0,18	0,23	3,34E-03	2,48
SORT1	7,47	0,54	7,73	4,01	-0,04	0,05	3,94E-03	2,40
TGM2	8,07	1,12	8,51	3,54	-0,05	0,07	4,18E-03	2,38
LDL receptor	4,71	0,65	4,31	2,27	0,09	0,12	4,42E-03	2,35
IL5	2,17	3,01	1,38	0,93	0,36	0,47	4,57E-03	2,34
CD4	4,10	0,42	3,81	2,00	0,07	0,10	4,67E-03	2,33
GT	1,10	0,98	1,57	0,26	-0,43	0,61	5,15E-03	2,29
CNTN1	4,09	0,43	3,86	1,96	0,06	0,08	5,17E-03	2,29
RARRES2	10,86	0,40	11,06	6,06	-0,02	0,03	5,24E-03	2,28
CDCP1	2,66	0,36	3,07	1,25	-0,15	0,23	5,61E-03	2,25
IL-12B	4,74	0,54	4,35	2,16	0,08	0,12	6,45E-03	2,19
SIRT2	2,97	1,10	3,79	0,94	-0,28	0,41	6,45E-03	2,19
Flt3L	9,47	0,48	9,18	5,11	0,03	0,05	7,29E-03	2,14
PGLYRP1	7,31	0,46	6,89	3,57	0,06	0,09	7,41E-03	2,13
MMP-10	6,14	0,31	5,72	3,45	0,07	0,11	7,94E-03	2,10
MCP-1	3,80	0,67	3,42	1,61	0,10	0,15	8,17E-03	2,09
PTX3	2,26	0,45	1,99	0,96	0,12	0,18	9,32E-03	2,03
TF	5,36	0,49	5,57	2,79	-0,04	0,06	9,67E-03	2,01
IL-1 alpha	0,03	0,28	0,55	0,19	-15,28	24,33	1,00E-02	2,00
IL2	1,04	0,12	0,83	0,48	0,20	0,32	1,01E-02	2,00
CST5	6,58	0,49	6,27	3,50	0,05	0,08	1,13E-02	1,95
VEGFA	9,41	0,52	9,05	4,87	0,04	0,06	1,23E-02	1,91
HB-EGF	3,04	1,16	3,61	1,04	-0,19	0,31	1,31E-02	1,88
TNFB	4,36	0,59	4,08	2,07	0,06	0,11	1,47E-02	1,83
CEACAM8	2,71	0,87	3,13	1,03	-0,16	0,26	1,54E-02	1,81
EGFR	2,70	0,30	2,56	1,24	0,05	0,08	1,59E-02	1,80
TSLP	0,89	0,53	1,25	0,39	-0,41	0,70	1,63E-02	1,79
FGF-23	2,12	0,59	1,81	0,77	0,15	0,25	1,74E-02	1,76
PSGL-1	4,19	0,40	4,03	2,14	0,04	0,06	1,87E-02	1,73

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
FABP4	5,91	0,99	5,52	2,70	0,07	0,11	1,89E-02	1,72
CD244	6,30	0,26	6,59	3,41	-0,05	0,08	2,00E-02	1,70
JAM-A	4,49	0,65	5,02	2,04	-0,12	0,21	2,07E-02	1,68
CD40	10,08	0,36	10,40	5,47	-0,03	0,06	2,11E-02	1,68
CD84	4,68	0,65	4,36	2,17	0,07	0,12	2,14E-02	1,67
uPA	5,25	0,43	5,03	2,75	0,04	0,08	2,28E-02	1,64
FGF-21	4,75	1,18	4,08	2,29	0,14	0,25	2,38E-02	1,62
LIF-R	2,79	0,24	2,65	1,36	0,05	0,09	2,39E-02	1,62
PAPPA	2,00	0,54	1,79	0,75	0,10	0,18	2,53E-02	1,60
CCL15	7,26	0,68	7,03	3,63	0,03	0,06	2,80E-02	1,55
PIgR	5,85	0,18	5,73	3,22	0,02	0,04	3,29E-02	1,48
LOX-1	6,23	0,99	6,68	2,85	-0,07	0,14	3,34E-02	1,48
SELP	9,17	0,69	9,58	4,83	-0,04	0,08	3,36E-02	1,47
CTRC	9,74	0,54	9,43	5,17	0,03	0,06	4,02E-02	1,40
TR	5,57	0,79	5,80	2,84	-0,04	0,08	4,19E-02	1,38
TNFRSF9	6,18	0,54	5,98	3,16	0,03	0,06	4,29E-02	1,37
CCL28	2,11	0,60	1,89	0,91	0,11	0,22	4,61E-02	1,34
CPB1	5,36	0,54	5,06	2,67	0,06	0,12	4,66E-02	1,33
Notch 3	4,18	0,45	4,00	1,97	0,04	0,09	4,82E-02	1,32
IL-18R1	7,38	0,42	7,19	3,88	0,03	0,06	5,41E-02	1,27
IL6	2,80	0,39	3,11	1,41	-0,11	0,23	5,80E-02	1,24
RAGE	4,31	0,56	4,47	2,20	-0,04	0,08	6,16E-02	1,21
IL18	7,30	0,78	7,66	3,51	-0,05	0,11	6,17E-02	1,21
Gal-9	8,28	0,42	8,12	4,45	0,02	0,04	6,18E-02	1,21
CD93	10,88	0,37	10,73	5,97	0,01	0,03	7,12E-02	1,15
IL13	1,49	0,95	1,26	0,28	0,15	0,34	7,17E-02	1,14
IGFBP-2	7,11	0,91	7,41	3,56	-0,04	0,10	7,30E-02	1,14
PAI	5,37	1,19	5,76	2,48	-0,07	0,16	7,36E-02	1,13
PECAM-1	3,94	0,32	4,19	1,95	-0,06	0,14	7,62E-02	1,12

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
TNFSF13B	7,05	0,36	6,90	3,79	0,02	0,05	8,12E-02	1,09
CXCL10	9,29	0,76	9,64	4,87	-0,04	0,09	8,41E-02	1,08
IL-1RT1	6,13	0,31	6,01	3,28	0,02	0,05	8,77E-02	1,06
CCL16	5,89	0,51	6,11	3,02	-0,04	0,09	9,19E-02	1,04
IL-20RA	0,86	0,31	0,71	0,38	0,18	0,43	9,60E-02	1,02
FGF-23	1,87	0,62	1,67	0,65	0,11	0,27	9,73E-02	1,01
CXCL11	7,37	0,70	7,74	3,79	-0,05	0,13	1,04E-01	0,98
IgG Fc receptor II-b	1,76	0,72	2,03	0,53	-0,15	0,39	1,07E-01	0,97
FS	10,62	0,68	10,38	5,62	0,02	0,06	1,19E-01	0,93
OPG	9,86	0,31	9,73	5,53	0,01	0,03	1,26E-01	0,90
CCL25	5,43	0,69	5,17	2,54	0,05	0,13	1,27E-01	0,90
t-PA	6,54	0,65	6,77	3,37	-0,04	0,09	1,27E-01	0,90
IL6	2,38	0,29	2,63	1,18	-0,11	0,29	1,32E-01	0,88
MCP-4	13,67	0,67	13,93	7,12	-0,02	0,05	1,48E-01	0,83
DNER	8,80	0,29	8,71	4,75	0,01	0,03	1,50E-01	0,82
TRAIL-R2	4,32	0,57	4,52	2,19	-0,05	0,13	1,50E-01	0,82
CHIT1	5,68	0,91	6,22	2,54	-0,09	0,27	1,51E-01	0,82
PDGF subunit A	3,61	1,23	3,92	1,41	-0,09	0,25	1,61E-01	0,79
TNFSF14	3,56	0,97	3,81	1,31	-0,07	0,21	1,72E-01	0,76
FABP2	7,72	0,97	7,47	3,77	0,03	0,10	1,73E-01	0,76
vWF	7,18	1,11	6,91	3,21	0,04	0,11	1,76E-01	0,75
AXL	8,51	0,43	8,40	4,40	0,01	0,04	1,76E-01	0,75
SHPS-1	3,04	0,45	2,92	1,50	0,04	0,12	1,77E-01	0,75
TFPI	9,30	0,52	9,18	4,81	0,01	0,04	1,77E-01	0,75
TGF-alpha	3,54	0,48	3,78	1,62	-0,07	0,20	1,78E-01	0,75
ANG-1	7,55	1,54	7,87	3,60	-0,04	0,13	1,81E-01	0,74
PARP-1	1,99	0,75	2,32	0,72	-0,16	0,51	1,86E-01	0,73
IL-24	1,52	0,59	1,30	0,48	0,14	0,43	1,90E-01	0,72
IL-10RA	0,77	0,82	0,55	0,33	0,29	0,94	2,04E-01	0,69

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
ARTN	1,41	0,42	1,29	0,58	0,09	0,28	2,05E-01	0,69
PRSS27	8,22	0,66	8,37	4,18	-0,02	0,06	2,16E-01	0,67
AZU1	3,29	1,38	3,57	1,03	-0,08	0,27	2,17E-01	0,66
ALCAM	5,14	0,41	5,06	2,60	0,02	0,05	2,18E-01	0,66
IL-22 RA1	2,35	0,87	2,17	0,80	0,07	0,24	2,21E-01	0,66
hOSCAR	9,59	0,34	9,66	5,28	-0,01	0,03	2,34E-01	0,63
MCP-2	8,03	0,58	8,24	4,36	-0,03	0,09	2,39E-01	0,62
OSM	4,78	0,79	5,05	2,06	-0,06	0,20	2,41E-01	0,62
TNFRSF10C	5,87	0,53	5,72	2,83	0,02	0,09	2,48E-01	0,61
ACE2	2,62	0,51	2,78	1,10	-0,06	0,22	2,50E-01	0,60
TLT-2	4,87	0,55	4,98	2,40	-0,02	0,08	2,51E-01	0,60
MB	6,14	0,54	5,99	3,09	0,03	0,09	2,58E-01	0,59
FGF-21	5,43	1,24	5,08	2,81	0,07	0,24	2,62E-01	0,58
CSTB	4,57	0,63	4,72	2,03	-0,03	0,12	2,71E-01	0,57
PD-L1	4,56	0,30	4,68	2,36	-0,03	0,10	2,72E-01	0,57
VSIG2	2,66	0,54	2,77	1,19	-0,04	0,17	2,86E-01	0,54
CCL23	9,97	0,50	9,85	5,33	0,01	0,04	2,87E-01	0,54
GRN	5,93	0,27	5,84	3,19	0,01	0,05	2,93E-01	0,53
REN	7,22	0,72	7,03	3,86	0,03	0,10	3,05E-01	0,52
IL-10RB	6,05	0,28	5,97	3,25	0,01	0,05	3,11E-01	0,51
IL-27	3,97	0,47	4,08	1,90	-0,03	0,11	3,12E-01	0,51
IL-1ra	4,26	0,83	4,06	1,75	0,05	0,19	3,17E-01	0,50
PI3	3,27	0,31	3,47	1,73	-0,06	0,25	3,25E-01	0,49
SLAMF1	2,26	0,31	2,13	1,12	0,06	0,24	3,28E-01	0,48
AGRP	2,98	0,51	2,83	1,51	0,05	0,20	3,36E-01	0,47
ST2	3,81	0,39	3,70	1,88	0,03	0,12	3,45E-01	0,46
IL8	5,78	1,00	5,61	2,48	0,03	0,13	3,48E-01	0,46
LTBR	3,48	0,34	3,54	1,73	-0,02	0,08	3,85E-01	0,41
TNF-R2	4,84	0,43	4,91	2,42	-0,01	0,07	3,88E-01	0,41

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
CCL24	5,78	1,04	5,58	2,58	0,03	0,17	3,94E-01	0,40
RETN	6,37	0,45	6,27	3,23	0,02	0,08	3,95E-01	0,40
CDH5	3,79	0,41	3,89	1,81	-0,02	0,12	3,99E-01	0,40
CA5A	2,39	0,85	2,24	0,90	0,06	0,31	4,02E-01	0,40
TNFRSF14	4,16	0,52	4,22	1,99	-0,02	0,08	4,10E-01	0,39
SERPINA12	2,62	0,97	2,88	0,90	-0,10	0,50	4,15E-01	0,38
CCL20	5,31	0,61	5,51	2,62	-0,04	0,19	4,19E-01	0,38
CTSZ	5,30	0,36	5,22	2,83	0,02	0,08	4,32E-01	0,36
Beta-NGF	0,47	0,09	0,38	0,19	0,19	1,00	4,44E-01	0,35
CD40-L	4,19	1,76	3,94	1,28	0,06	0,31	4,45E-01	0,35
IL4	-0,03	0,25	0,07	0,16	3,45	18,64	4,48E-01	0,35
EPHB4	4,57	0,34	4,52	2,42	0,01	0,06	4,61E-01	0,34
CXCL9	7,08	0,75	7,21	3,50	-0,02	0,10	4,65E-01	0,33
CD163	7,22	0,48	7,13	3,69	0,01	0,07	4,66E-01	0,33
FAS	4,97	0,50	5,03	2,42	-0,01	0,07	4,80E-01	0,32
CCL19	8,79	0,35	8,96	4,95	-0,02	0,11	4,83E-01	0,32
TNF-R1	5,72	0,45	5,78	2,96	-0,01	0,06	4,84E-01	0,32
MMP-3	5,84	0,71	5,73	2,81	0,02	0,12	5,23E-01	0,28
IL33	0,66	0,16	0,61	0,28	0,08	0,53	5,23E-01	0,28
IL-20	0,19	0,13	0,12	0,11	0,36	2,38	5,29E-01	0,28
PSP-D	2,66	0,77	2,57	1,13	0,04	0,24	5,31E-01	0,28
IL-6RA	12,11	0,39	12,17	6,71	0,00	0,03	5,35E-01	0,27
IL2-RA	3,69	0,44	3,75	1,96	-0,02	0,12	5,43E-01	0,27
SELE	12,11	0,67	12,21	6,64	-0,01	0,05	5,45E-01	0,26
IGFBP-7	6,69	0,40	6,75	3,62	-0,01	0,05	5,49E-01	0,26
CTSD	4,21	0,36	4,27	2,29	-0,01	0,10	5,51E-01	0,26
GIF	5,95	0,64	6,07	3,01	-0,02	0,14	5,67E-01	0,25
FGF-19	7,22	0,73	7,34	3,66	-0,02	0,12	5,67E-01	0,25
PGF	7,06	0,49	7,11	3,74	-0,01	0,05	5,89E-01	0,23

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
IL7	2,30	0,68	2,41	0,96	-0,05	0,36	5,99E-01	0,22
Ep-CAM	5,93	0,97	5,80	2,71	0,02	0,18	6,01E-01	0,22
LEP	6,03	0,83	5,88	3,18	0,02	0,20	6,17E-01	0,21
PAR-1	6,93	0,78	6,84	3,47	0,01	0,11	6,19E-01	0,21
IL-18BP	5,74	0,39	5,69	2,96	0,01	0,06	6,24E-01	0,20
MMP-9	4,78	0,70	4,69	2,05	0,02	0,17	6,31E-01	0,20
IL16	5,43	0,65	5,35	2,53	0,01	0,13	6,40E-01	0,19
IL1RL2	3,47	0,58	3,52	1,60	-0,01	0,12	6,51E-01	0,19
NRTN	0,37	0,45	0,42	0,05	-0,14	1,31	6,53E-01	0,18
TRANCE	4,25	0,80	4,19	1,88	0,01	0,13	6,75E-01	0,17
COL1A1	3,01	0,47	3,05	1,45	-0,01	0,13	6,90E-01	0,16
DLK-1	5,90	0,76	5,83	2,71	0,01	0,11	6,91E-01	0,16
MPO	3,41	0,65	3,37	1,50	0,01	0,12	6,91E-01	0,16
TNFRSF10A	2,34	0,44	2,37	0,99	-0,01	0,14	6,92E-01	0,16
CCL4	5,87	0,60	5,80	2,84	0,01	0,12	6,98E-01	0,16
CXCL16	4,61	0,35	4,58	2,41	0,01	0,06	7,07E-01	0,15
SPON1	0,77	0,23	0,80	0,28	-0,03	0,33	7,11E-01	0,15
LIF	0,77	0,31	0,81	0,34	-0,05	0,60	7,19E-01	0,14
PLC	6,46	0,38	6,44	3,45	0,00	0,05	7,38E-01	0,13
IL-1RT2	5,84	0,37	5,81	3,10	0,00	0,05	7,46E-01	0,13
Gal-3	5,59	0,36	5,56	2,96	0,00	0,06	7,63E-01	0,12
ICAM-2	4,94	0,36	4,91	2,54	0,01	0,08	7,72E-01	0,11
GDF-15	4,99	0,74	5,02	2,26	-0,01	0,09	7,72E-01	0,11
IL-17RA	3,47	0,39	3,51	1,61	-0,01	0,15	7,75E-01	0,11
PRTN3	4,73	0,75	4,78	2,03	-0,01	0,14	7,83E-01	0,11
LAP TGF-beta-1	6,31	0,48	6,27	3,43	0,01	0,10	7,90E-01	0,10
STAMBP	4,00	0,71	4,06	1,64	-0,02	0,25	7,94E-01	0,10
TFF3	4,94	0,55	4,89	2,45	0,01	0,15	7,98E-01	0,10
PRSS8	8,57	0,43	8,59	4,68	0,00	0,05	8,21E-01	0,09

Белок	NPX СГХС2-, среднее	NPX СГХС2-, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
OPG	3,49	0,39	3,50	1,87	0,00	0,09	8,46E-01	0,07
CCL3	5,02	0,50	4,99	2,44	0,01	0,12	8,51E-01	0,07
BLM hydrolase	5,28	0,42	5,26	2,55	0,00	0,08	8,58E-01	0,07
NEMO	3,15	1,09	3,19	1,03	-0,01	0,30	8,70E-01	0,06
CD5	4,20	0,36	4,18	2,10	0,00	0,09	8,74E-01	0,06
TM	8,75	0,55	8,76	4,62	0,00	0,04	8,80E-01	0,06
IL-2RB	1,33	0,21	1,35	0,69	-0,01	0,28	8,86E-01	0,05
IL18	7,87	0,58	7,89	3,87	0,00	0,10	9,01E-01	0,05
SOD2	8,55	0,17	8,55	4,66	0,00	0,04	9,03E-01	0,04
CCL3	5,48	0,72	5,49	2,56	0,00	0,14	9,27E-01	0,03
HGF	8,31	0,40	8,31	4,44	0,00	0,06	9,31E-01	0,03
DCN	3,94	0,33	3,93	2,08	0,00	0,07	9,48E-01	0,02
GH	8,78	2,52	8,78	5,14	0,00	0,24	9,88E-01	0,01
KIM1	6,88	0,89	6,88	3,20	0,00	0,10	9,93E-01	0,00
CX3CL1	5,89	0,42	5,89	2,97	0,00	0,08	9,94E-01	0,00
TNFRSF11A	4,85	0,65	4,85	2,32	0,00	0,08	9,96E-01	0,00

П р и м е ч а н и е – NPX - normalised protein expression, СО – стандартное отклонение.

Полученные данные о возможностях дифференциации СГХС2- от КГ были подтверждены при применении метода машинного обучения (area under the curve (AUC) [95% доверительный интервал (ДИ)] = 0,999 [0,991–1,000], p < 0,001) (Рисунки 28 и 29).

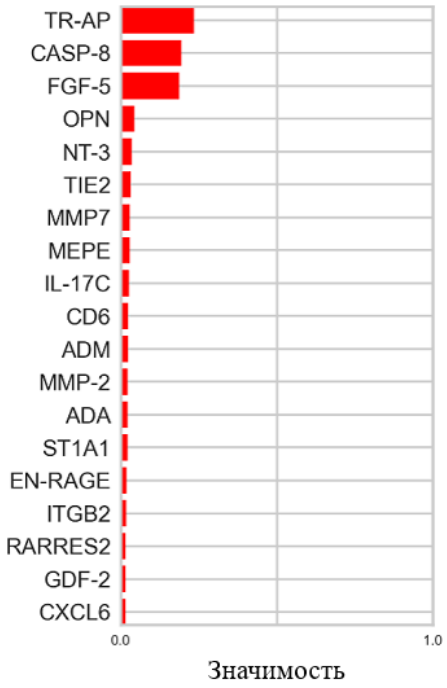


Рисунок 28 – Относительная значимость белков при сравнении группы СГХС2- и контрольной группы, полученная с помощью модели машинного обучения

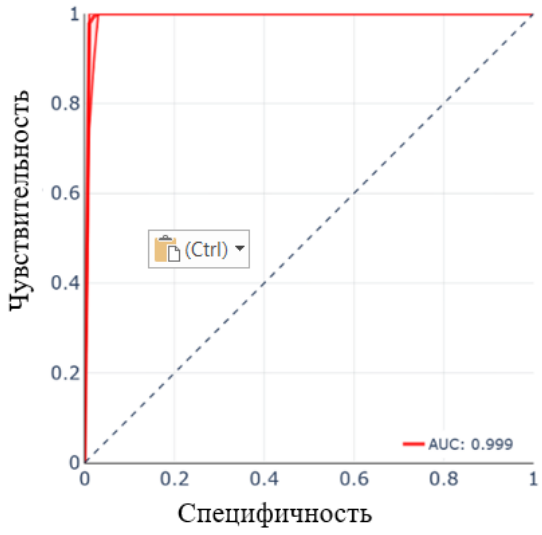
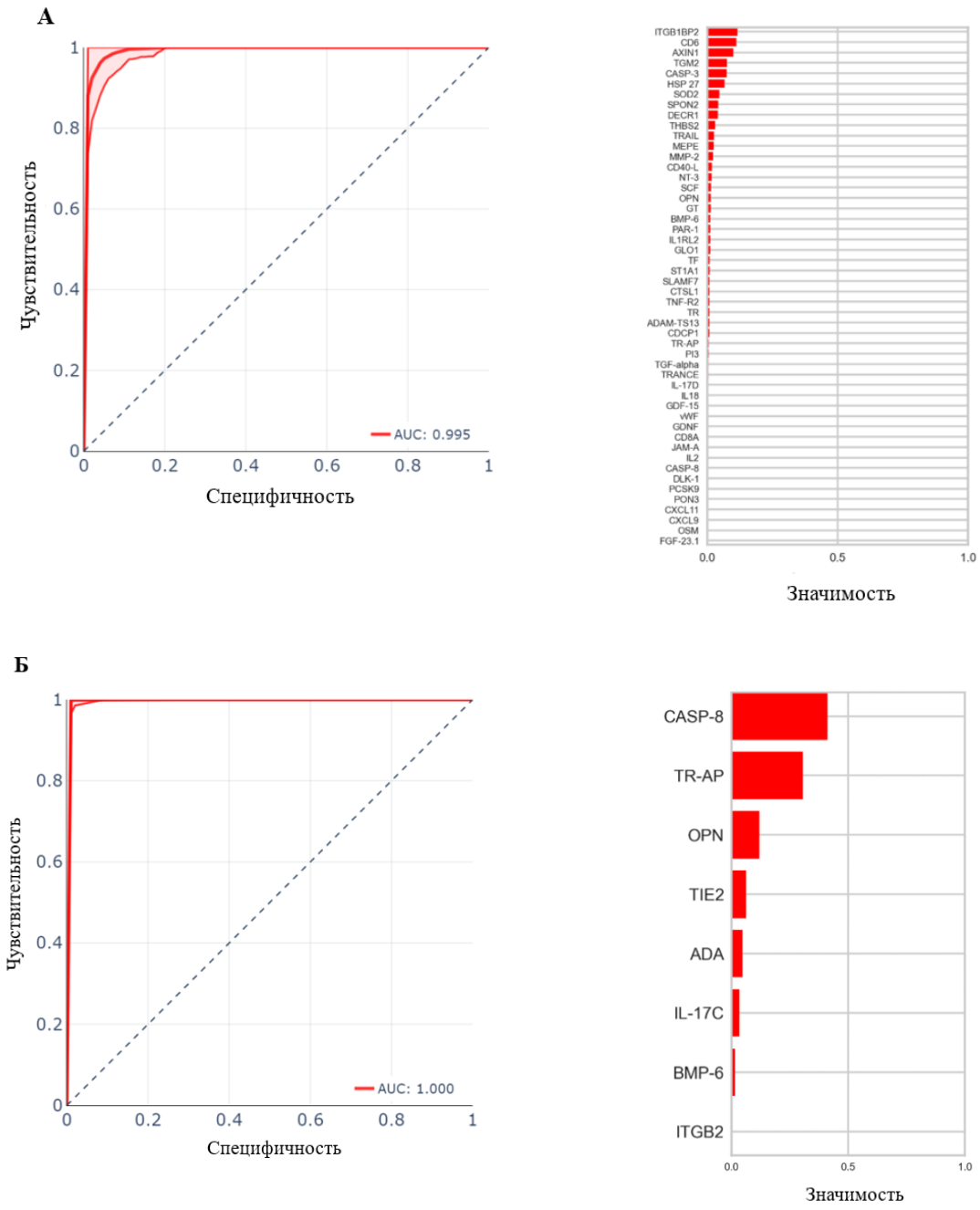


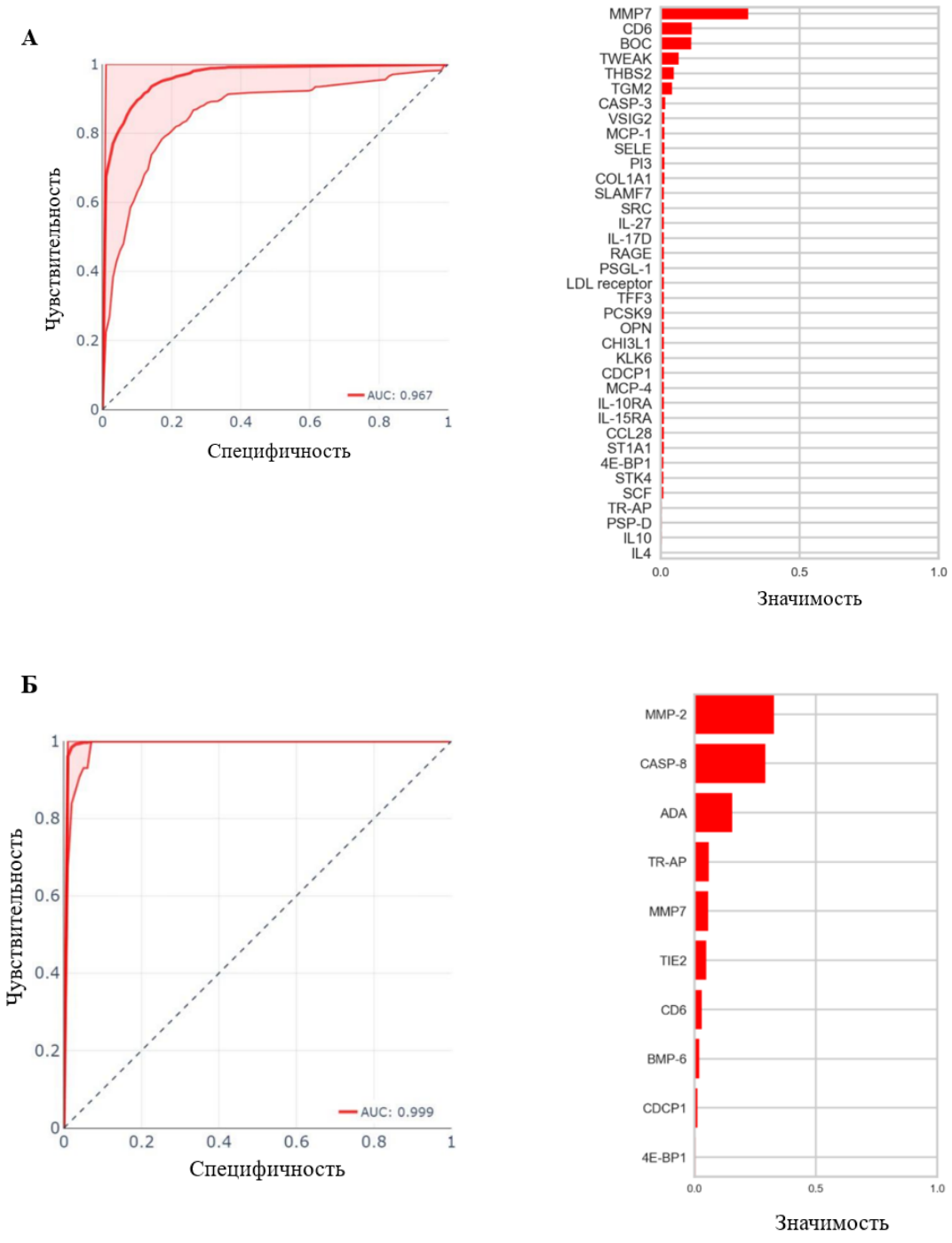
Рисунок 29 – Результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС2- от профиля контрольной группы

После исключения из анализа FGF-5, другие белки также значимо вносили вклад в AUC по сравнению с исходными моделями (Рисунки 30 и 31).



Примечание – (А) - СГХС1+ (Б) - СГХС2+.

Рисунок 30 – Относительная значимость белков при сравнении группы СГХС+ и контрольной группой, полученная с помощью модели машинного обучения и результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС+ от профиля контрольной группы после исключения FGF- 5



П р и м е ч а н и е – (А) - СГХС1- (Б) - СГХС2-.

Рисунок 31 – Относительная значимость белков при сравнении группы СГХС- и контрольной группой, полученная с помощью модели машинного обучения и результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС- от профиля контрольной группы после исключения FGF- 5

Что наиболее важно, FGF-5 был единственным белком, который позволял дифференцировать пациентов с СГХС (как СГХС+, так и СГХС-) от лиц с гиперхолестеринемией при идентичных значениях ХС ЛНП.

Однако, в протеомном профиле пациентов с СГХС+ и СГХС- значимых различий выявлено не было: ни в группе СГХС1 (AUC [95% ДИ] = 0,683 [0,398–0,920], p = 0,410), ни в группе СГХС2 (AUC [95% ДИ] = 0,716 [0,328– 0,983], p = 0,423, Рисунки 32А и Б).

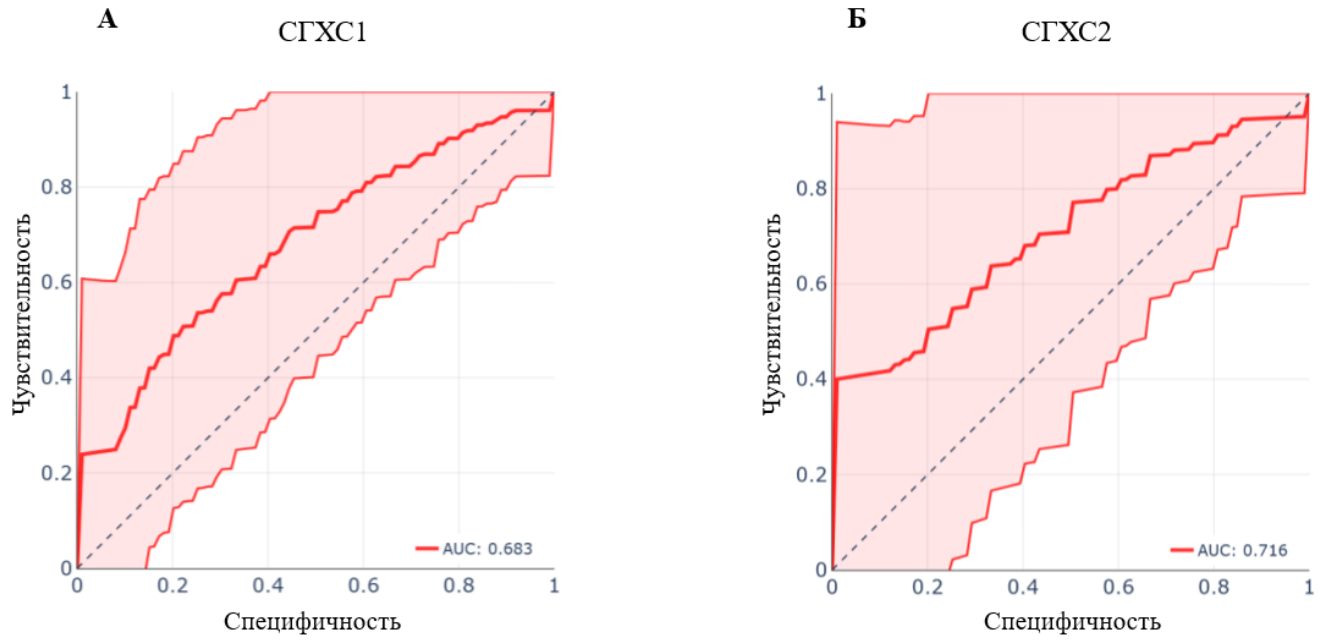


Рисунок 32 – Результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС+ от СГХС- в выборке СГХС1 (А) и СГХС2 (Б)

Кроме того, FGF-5 не был обнаружен среди идентифицированных белков-кандидатов (Рисунок 33 А, Б).

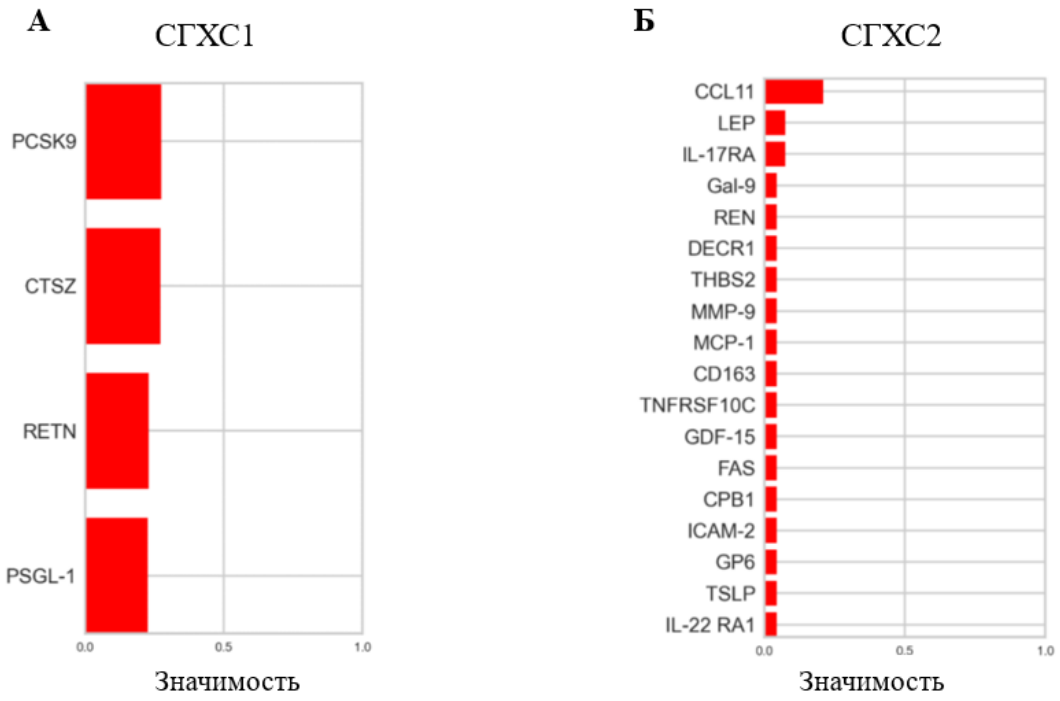


Рисунок 33 А, Б – Относительная значимость белков при сравнении групп с СГХС+ от СГХС- в выборке СГХС1 (А) и СГХС2 (Б)

С учетом того, что в качестве КГ были отобраны лица из популяционной выборки PLIC севера Италии (г. Милан), важным представлялся сравнительный анализ с участниками эпидемиологической исследования – ЭССЕ-РФ, северо-западной части России (г. Санкт-Петербург). Важно отметить, что у лиц, не получавших ГЛТ, не отмечалось существенных различий в значениях параметров липидного профиля за исключением медианы ХС ЛНП, которая была выше в образцах PLIC ($p < 0,0001$; Рисунок 34), однако было сопоставимым среди пациентов, получавших терапию статинами (3.48 ммоль/л против 3.45 ммоль/л в исследованиях PLIC и ЭССЕ-РФ соответственно).

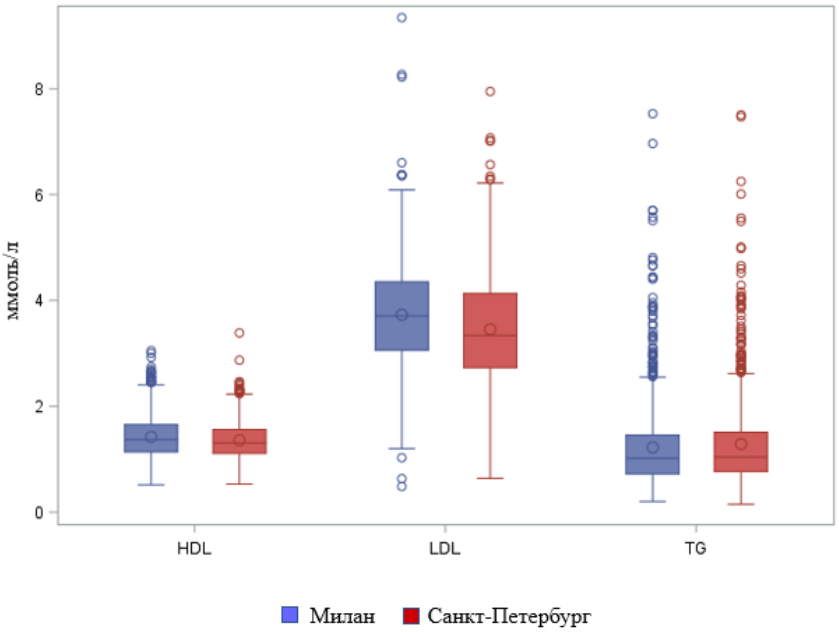


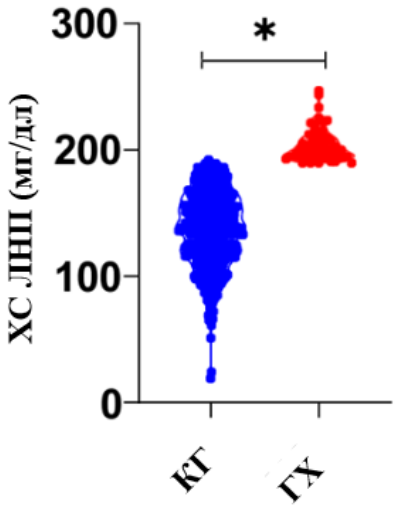
Рисунок 34 – Распределение параметров липидного профиля у лиц, не получающих терапию гиполипидемической терапией в популяционных выборках Санкт-Петербурга и Милана

Протеомный анализ группы с гиперхолестеринемией в сравнении с группой контроля

Анализ, проведенный в группах СГХС+ и СГХС- позволил предположить, что, протеомика плазмы является не альтернативой генетическому тестированию, но важным инструментом в выявлении лиц с фенотипом СГХС. Для окончательного подтверждения этой гипотезы был выполнена сравнительный протеомный анализ плазмы КГ с лицами с гиперхолестеринемией, однако без СГХС.

Несмотря на существенные различия в значениях ХС ЛНП в данных группах (Рисунок 35), лишь небольшой перечень белков экспрессировался различно в рамках однофакторного анализа в группе ГХ в сравнении с КГ (всего 19: 8 – с увеличением, 11 – со снижением, Рисунок 36, Таблица 27), а алгоритм машинного обучения XGBoost показал низкую эффективность протеомики при

попытке дифференциации группы ГХ от КГ (AUC [95% ДИ] = 0,571 [0,391–0,737], P = 0,545, Рисунок 37).



П р и м е ч а н и е – «*» обозначает p <0.05.

Рисунок 35 – Значения холестерина липопротеидов низкой плотности (мг/дл) в группе гиперхолестеринемии в сравнении с контрольной группой



П р и м е ч а н и е – FGF-5 - Fibroblast Growth Factor 5.

Рисунок 36 – Вариабельность значений каждого протеина плазмы в группе гиперхолестеринемии по сравнению с контрольной группой

Таблица 27 – Сравнение NPX и кратности изменений у пациентов с гиперхолестеринемией в сравнении с контрольной группой

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
TR-AP	1,74	0,40	1,73	0,68	0,13	0,22	8,70E-01	0,06
GT	1,72	0,65	1,57	0,56	0,09	0,39	9,88E-02	1,01
LDL receptor	4,65	0,64	4,31	2,26	0,07	0,12	3,07E-05	4,51
IgG Fc receptor II-b	2,19	0,71	2,03	0,77	0,07	0,31	1,17E-01	0,93
FGF-21	4,35	1,11	4,08	2,25	0,06	0,27	1,11E-01	0,96
FGF-21	5,38	1,14	5,08	2,86	0,06	0,24	8,92E-02	1,05
IL-20RA	0,75	0,50	0,71	0,27	0,06	0,50	4,36E-01	0,36
MMP7	4,65	1,43	4,40	1,65	0,05	0,37	2,99E-01	0,52
CCL24	5,86	0,95	5,58	2,66	0,05	0,16	3,59E-02	1,44
GLO1	4,04	0,69	3,85	1,71	0,05	0,22	1,17E-01	0,93
PCSK9	3,32	0,42	3,16	1,70	0,05	0,12	4,43E-03	2,35
CHIT1	6,47	1,15	6,22	2,72	0,04	0,24	2,39E-01	0,62
MMP12	5,48	0,70	5,27	2,50	0,04	0,12	2,06E-02	1,69
PON3	5,10	0,83	4,92	2,28	0,03	0,16	1,21E-01	0,92
PI3	3,59	0,58	3,47	1,67	0,03	0,23	3,14E-01	0,50
NT-3	1,23	0,26	1,19	0,51	0,03	0,39	5,44E-01	0,26
MCP-3	1,77	0,37	1,72	0,70	0,03	0,28	4,23E-01	0,37
TRANCE	4,29	0,69	4,19	1,95	0,02	0,13	2,17E-01	0,66
TGM2	8,71	0,50	8,51	4,15	0,02	0,07	1,58E-02	1,80
IL-4RA	1,52	0,33	1,49	0,60	0,02	0,22	4,75E-01	0,32
GH	8,97	1,93	8,78	5,47	0,02	0,24	5,35E-01	0,27
TIMP4	2,76	0,57	2,71	1,26	0,02	0,20	4,58E-01	0,34
BNP	0,35	0,19	0,35	0,26	0,02	0,64	8,19E-01	0,09
CSTB	4,82	0,51	4,72	2,20	0,02	0,11	2,04E-01	0,69
IL-20	0,12	0,35	0,12	0,13	0,02	3,66	9,70E-01	0,01

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
LEP	6,00	1,19	5,88	2,96	0,02	0,20	5,03E-01	0,30
CCL19	9,12	1,31	8,96	4,49	0,02	0,11	2,48E-01	0,60
TFPI	9,32	0,25	9,18	4,97	0,02	0,04	2,65E-03	2,58
IL1RL2	3,57	0,40	3,52	1,73	0,01	0,12	3,72E-01	0,43
AGRP	2,88	0,55	2,83	1,46	0,01	0,21	6,14E-01	0,21
EGFR	2,60	0,19	2,56	1,27	0,01	0,08	2,11E-01	0,68
KIM1	6,98	0,63	6,88	3,39	0,01	0,10	3,12E-01	0,51
SHPS-1	2,96	0,35	2,92	1,54	0,01	0,13	4,35E-01	0,36
REN	7,13	0,88	7,03	3,75	0,01	0,10	3,67E-01	0,43
FS	10,50	0,48	10,38	5,69	0,01	0,06	1,78E-01	0,75
IL6	3,14	0,61	3,11	1,38	0,01	0,21	7,07E-01	0,15
Gal-4	2,75	0,49	2,72	1,25	0,01	0,14	6,20E-01	0,21
IL18	7,74	0,72	7,66	3,71	0,01	0,10	4,74E-01	0,32
FABP4	5,57	0,72	5,52	2,75	0,01	0,12	5,88E-01	0,23
IL18	7,95	0,72	7,89	3,83	0,01	0,10	5,92E-01	0,23
CPA1	4,50	0,73	4,47	2,07	0,01	0,14	7,34E-01	0,13
IL-17D	2,02	0,24	2,00	1,01	0,01	0,15	7,54E-01	0,12
Gal-3	5,60	0,33	5,56	2,98	0,01	0,06	4,47E-01	0,35
GIF	6,11	0,77	6,07	2,98	0,01	0,14	7,46E-01	0,13
OPG	3,52	0,29	3,50	1,94	0,01	0,09	6,26E-01	0,20
TRAIL	7,25	0,32	7,21	3,90	0,01	0,06	4,43E-01	0,35
AMBP	7,27	0,24	7,22	3,99	0,01	0,03	1,69E-01	0,77
t-PA	6,81	0,67	6,77	3,44	0,01	0,09	6,64E-01	0,18
Flt3L	9,24	0,39	9,18	5,09	0,01	0,05	4,00E-01	0,40
ANG-1	7,91	0,80	7,87	4,13	0,01	0,12	7,61E-01	0,12
MMP-1	11,02	1,17	10,97	5,55	0,01	0,13	7,78E-01	0,11
CD6	5,09	0,52	5,06	2,63	0,00	0,11	7,60E-01	0,12
TNFSF13B	6,93	0,34	6,90	3,77	0,00	0,05	5,16E-01	0,29
TIE2	8,01	0,36	7,97	4,31	0,00	0,03	3,92E-01	0,41

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
CCL20	5,54	0,89	5,51	2,53	0,00	0,19	8,70E-01	0,06
MCP-4	13,98	0,59	13,93	7,27	0,00	0,05	5,96E-01	0,22
IL-1ra	4,07	0,78	4,06	1,70	0,00	0,20	8,95E-01	0,05
ADA	1,66	0,49	1,66	0,60	0,00	0,34	9,38E-01	0,03
CST5	6,29	0,56	6,27	3,37	0,00	0,08	7,51E-01	0,12
CD5	4,20	0,37	4,18	2,10	0,00	0,09	8,01E-01	0,10
HSP 27	9,59	0,68	9,56	4,71	0,00	0,06	7,21E-01	0,14
CDCP1	3,08	0,56	3,07	1,30	0,00	0,20	9,12E-01	0,04
TR	5,82	0,46	5,80	3,10	0,00	0,08	7,81E-01	0,11
AP-N	4,75	0,45	4,74	2,43	0,00	0,07	7,61E-01	0,12
Gal-9	8,14	0,29	8,12	4,49	0,00	0,04	6,46E-01	0,19
EN-RAGE	2,66	0,81	2,66	1,01	0,00	0,30	9,50E-01	0,02
PSGL-1	4,04	0,31	4,03	2,15	0,00	0,07	7,93E-01	0,10
PGLYRP1	6,91	0,63	6,89	3,32	0,00	0,09	8,53E-01	0,07
LIF-R	2,65	0,29	2,65	1,28	0,00	0,10	8,81E-01	0,06
MARCO	5,44	0,49	5,44	2,64	0,00	0,08	8,78E-01	0,06
CTRC	9,44	0,72	9,43	4,97	0,00	0,07	8,62E-01	0,06
SELE	12,22	0,64	12,21	6,69	0,00	0,05	8,44E-01	0,07
ADAM-TS13	5,09	0,32	5,09	2,68	0,00	0,06	8,87E-01	0,05
IL-6RA	12,17	0,36	12,17	6,75	0,00	0,03	8,74E-01	0,06
CXCL16	4,59	0,29	4,58	2,44	0,00	0,07	9,39E-01	0,03
RARRES2	11,07	0,32	11,06	6,17	0,00	0,03	8,64E-01	0,06
PAI	5,76	0,82	5,76	2,80	0,00	0,15	9,77E-01	0,01
GDF-2	8,34	0,54	8,33	4,14	0,00	0,07	9,52E-01	0,02
PIgR	5,73	0,21	5,73	3,17	0,00	0,04	9,18E-01	0,04
MERTK	4,63	0,41	4,63	2,29	0,00	0,08	9,95E-01	0,00
TFF3	4,89	0,86	4,89	2,25	0,00	0,16	9,99E-01	0,00
IL2-RA	3,75	0,43	3,75	1,98	0,00	0,12	1,00E+00	0,00
SPON2	9,40	0,30	9,40	5,27	0,00	0,03	9,86E-01	0,01

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
IL-1RT2	5,81	0,29	5,81	3,14	0,00	0,05	9,86E-01	0,01
OPG	9,73	0,32	9,73	5,49	0,00	0,03	9,75E-01	0,01
TWEAK	8,94	0,62	8,94	4,76	0,00	0,07	9,67E-01	0,01
VEGFD	6,29	0,46	6,29	3,17	0,00	0,07	9,61E-01	0,02
CCL11	6,76	0,95	6,76	3,16	0,00	0,09	9,58E-01	0,02
XCL1	3,87	0,77	3,87	1,67	0,00	0,20	9,74E-01	0,01
GRN	5,84	0,31	5,84	3,14	0,00	0,06	8,93E-01	0,05
DNER	8,70	0,31	8,71	4,71	0,00	0,03	7,86E-01	0,10
uPA	5,02	0,37	5,03	2,72	0,00	0,08	8,81E-01	0,05
OSM	5,05	0,83	5,05	2,16	0,00	0,19	9,46E-01	0,02
CPB1	5,05	0,67	5,06	2,49	0,00	0,12	9,12E-01	0,04
PRELP	5,48	0,68	5,49	2,74	0,00	0,06	8,39E-01	0,08
CCL15	7,01	0,43	7,03	3,70	0,00	0,06	7,81E-01	0,11
IL6	2,62	0,64	2,63	1,06	0,00	0,26	9,47E-01	0,02
FAS	5,01	0,36	5,03	2,51	0,00	0,07	7,82E-01	0,11
CD163	7,11	0,44	7,13	3,68	0,00	0,07	7,88E-01	0,10
PARP-1	2,31	0,78	2,32	0,81	0,00	0,44	9,64E-01	0,02
MMP-10	5,70	0,69	5,72	3,12	0,00	0,11	8,65E-01	0,06
4E-BP1	5,17	1,41	5,19	1,89	0,00	0,28	9,39E-01	0,03
CNTN1	3,85	0,30	3,86	1,95	0,00	0,09	7,99E-01	0,10
CD4	3,79	0,43	3,81	1,90	0,00	0,11	8,46E-01	0,07
MCP-1	10,15	0,41	10,18	5,45	0,00	0,05	6,45E-01	0,19
SCGB3A2	2,83	1,14	2,84	0,89	0,00	0,32	9,42E-01	0,03
uPA	9,01	0,33	9,05	5,07	0,00	0,04	5,07E-01	0,30
BLM hydrolase	5,25	0,42	5,26	2,54	0,00	0,08	7,61E-01	0,12
PGF	7,08	0,26	7,11	3,87	0,00	0,05	5,70E-01	0,24
IL-2RB	1,34	0,52	1,35	0,51	0,00	0,27	9,26E-01	0,03
TRAIL-R2	4,50	0,34	4,52	2,37	0,00	0,12	8,25E-01	0,08
ALCAM	5,04	0,25	5,06	2,67	0,00	0,05	6,02E-01	0,22

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
IL13	1,25	0,39	1,26	0,46	0,00	0,40	9,44E-01	0,02
TM	8,72	0,31	8,76	4,75	0,00	0,04	4,41E-01	0,36
CD40	10,36	0,47	10,40	5,49	0,00	0,05	5,67E-01	0,25
CD40-L	3,92	1,23	3,94	1,36	0,00	0,33	9,20E-01	0,04
SORT1	7,70	0,31	7,73	4,21	0,00	0,05	4,74E-01	0,32
CXCL9	7,17	0,70	7,21	3,56	0,00	0,09	7,17E-01	0,14
PRSS8	8,55	0,45	8,59	4,66	0,00	0,05	4,71E-01	0,33
GDF-15	5,00	0,40	5,02	2,45	-0,01	0,09	6,77E-01	0,17
TF	5,54	0,35	5,57	2,93	-0,01	0,06	5,31E-01	0,27
KLK6	5,15	0,32	5,18	2,74	-0,01	0,06	5,62E-01	0,25
TNFRSF9	5,95	0,43	5,98	3,15	-0,01	0,07	5,54E-01	0,26
GDNF	1,59	0,31	1,60	0,66	-0,01	0,28	8,83E-01	0,05
TNFRSF13B	8,26	0,39	8,30	4,39	-0,01	0,05	4,34E-01	0,36
CD93	10,66	0,32	10,73	5,94	-0,01	0,03	2,19E-01	0,66
IL-1RT1	5,97	0,27	6,01	3,26	-0,01	0,05	3,79E-01	0,42
CCL23	9,79	0,47	9,85	5,29	-0,01	0,05	3,59E-01	0,45
MMP-9	4,66	0,77	4,69	1,96	-0,01	0,17	8,08E-01	0,09
CHI3L1	6,30	0,85	6,34	3,17	-0,01	0,13	7,46E-01	0,13
AXL	8,34	0,29	8,40	4,42	-0,01	0,04	2,74E-01	0,56
CTSL1	6,59	0,47	6,63	3,43	-0,01	0,08	5,92E-01	0,23
vWF	6,87	0,76	6,91	3,30	-0,01	0,11	6,89E-01	0,16
HGF	8,25	0,40	8,31	4,42	-0,01	0,06	4,06E-01	0,39
IL-18R1	7,14	0,42	7,19	3,80	-0,01	0,06	4,13E-01	0,38
PLC	6,39	0,36	6,44	3,43	-0,01	0,05	3,44E-01	0,46
HO-1	10,46	0,76	10,53	5,59	-0,01	0,06	4,24E-01	0,37
LPL	7,22	1,04	7,27	3,82	-0,01	0,12	6,69E-01	0,17
MMP-2	2,90	0,32	2,92	1,60	-0,01	0,12	6,73E-01	0,17
DCN	3,91	0,21	3,93	2,14	-0,01	0,07	4,34E-01	0,36
CCL4	5,76	0,76	5,80	2,71	-0,01	0,13	6,78E-01	0,17

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
SRC	6,35	1,07	6,40	2,71	-0,01	0,17	7,46E-01	0,13
TGF-alpha	3,75	0,57	3,78	1,65	-0,01	0,19	7,73E-01	0,11
VEGFA	8,98	0,39	9,05	4,80	-0,01	0,06	3,78E-01	0,42
hOSCAR	9,59	0,38	9,66	5,26	-0,01	0,03	5,29E-02	1,28
CSF-1	8,64	0,22	8,71	4,78	-0,01	0,03	6,19E-02	1,21
CA5A	2,22	0,67	2,24	0,96	-0,01	0,33	8,56E-01	0,07
PRSS27	8,31	0,54	8,37	4,28	-0,01	0,06	3,16E-01	0,50
Ep-CAM	5,75	1,03	5,80	2,62	-0,01	0,18	7,40E-01	0,13
ST2	3,67	0,46	3,70	1,79	-0,01	0,13	6,26E-01	0,20
Notch 3	3,96	0,40	4,00	1,92	-0,01	0,09	5,02E-01	0,30
SOD2	8,47	0,33	8,55	4,54	-0,01	0,04	6,73E-02	1,17
FGF-19	7,27	1,19	7,34	3,41	-0,01	0,12	5,85E-01	0,23
TNFRSF14	4,18	0,29	4,22	2,13	-0,01	0,08	3,69E-01	0,43
CTSD	4,23	0,40	4,27	2,27	-0,01	0,10	4,71E-01	0,33
CD8A	8,23	1,41	8,31	4,01	-0,01	0,13	5,78E-01	0,24
PTX3	1,97	0,38	1,99	0,90	-0,01	0,21	7,18E-01	0,14
IL-15RA	0,62	0,16	0,62	0,23	-0,01	0,38	8,41E-01	0,08
ITGB2	6,42	0,30	6,49	3,40	-0,01	0,06	1,88E-01	0,73
RETN	6,20	0,41	6,27	3,20	-0,01	0,08	3,10E-01	0,51
TNFB	4,03	0,48	4,08	2,03	-0,01	0,12	4,90E-01	0,31
MB	5,92	0,46	5,99	3,07	-0,01	0,09	3,84E-01	0,42
CXCL5	10,63	1,33	10,75	5,43	-0,01	0,13	5,26E-01	0,28
TNF-R2	4,86	0,27	4,91	2,52	-0,01	0,07	2,18E-01	0,66
SELP	9,47	0,75	9,58	4,89	-0,01	0,08	3,10E-01	0,51
ADM	4,55	2,27	4,60	1,43	-0,01	0,44	8,49E-01	0,07
TNFSF14	3,77	0,57	3,81	1,61	-0,01	0,20	6,60E-01	0,18
ICAM-2	4,85	0,36	4,91	2,51	-0,01	0,08	2,82E-01	0,55
MCP-2	8,14	0,60	8,24	4,38	-0,01	0,09	3,03E-01	0,52
IL-22 RA1	2,15	0,37	2,17	1,02	-0,01	0,26	7,26E-01	0,14

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
THBS2	5,07	0,22	5,14	2,87	-0,01	0,04	2,09E-02	1,68
CCL16	6,03	0,58	6,11	3,02	-0,01	0,09	2,83E-01	0,55
CX3CL1	5,81	0,35	5,89	2,99	-0,01	0,08	1,94E-01	0,71
MCP-1	3,38	0,34	3,42	1,62	-0,01	0,17	5,49E-01	0,26
U-PAR	4,35	0,39	4,42	2,24	-0,01	0,09	2,88E-01	0,54
PDGF subunit A	3,87	0,81	3,92	1,72	-0,01	0,23	6,63E-01	0,18
Dkk-1	8,86	0,70	8,99	4,74	-0,01	0,08	2,30E-01	0,64
TLT-2	4,91	0,42	4,98	2,49	-0,01	0,08	2,03E-01	0,69
CXCL11	7,63	1,12	7,74	3,63	-0,02	0,12	3,84E-01	0,42
SCF	9,96	0,64	10,11	5,46	-0,02	0,04	2,21E-02	1,66
CCL3	5,41	0,75	5,49	2,52	-0,02	0,14	4,32E-01	0,36
IL-12B	4,29	0,56	4,35	1,96	-0,02	0,14	4,23E-01	0,37
CEACAM8	3,09	0,62	3,13	1,30	-0,02	0,23	6,19E-01	0,21
IL8	5,52	0,56	5,61	2,62	-0,02	0,14	3,77E-01	0,42
TNFRSF10A	2,33	0,30	2,37	1,06	-0,02	0,14	3,88E-01	0,41
PD-L1	4,61	0,51	4,68	2,25	-0,02	0,10	2,35E-01	0,63
IL16	5,26	0,81	5,35	2,37	-0,02	0,13	3,75E-01	0,43
CTSZ	5,13	0,38	5,22	2,77	-0,02	0,08	1,42E-01	0,85
CD244	6,47	0,44	6,59	3,36	-0,02	0,08	1,12E-01	0,95
SCF	9,83	0,64	10,01	5,40	-0,02	0,05	9,83E-03	2,01
IL-18BP	5,59	0,40	5,69	2,91	-0,02	0,06	4,49E-02	1,35
FABP2	7,33	0,89	7,47	3,70	-0,02	0,10	1,98E-01	0,70
EPHB4	4,44	0,25	4,52	2,44	-0,02	0,06	2,52E-02	1,60
VSIG2	2,72	0,48	2,77	1,24	-0,02	0,16	4,15E-01	0,38
CCL3	4,90	0,61	4,99	2,33	-0,02	0,12	2,76E-01	0,56
TNF-R1	5,67	0,28	5,78	3,04	-0,02	0,06	1,79E-02	1,75
FGF-23	1,63	0,38	1,67	0,69	-0,02	0,31	6,55E-01	0,18
MEPE	3,71	0,76	3,78	1,82	-0,02	0,19	4,64E-01	0,33
CCL25	5,07	0,97	5,17	2,25	-0,02	0,14	3,30E-01	0,48

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
MPO	3,31	0,37	3,37	1,62	-0,02	0,12	2,65E-01	0,58
IL-17RA	3,44	0,54	3,51	1,52	-0,02	0,15	3,56E-01	0,45
IGFBP-2	7,27	0,73	7,41	3,71	-0,02	0,09	1,30E-01	0,88
CXCL1	9,63	0,92	9,83	5,03	-0,02	0,10	1,50E-01	0,82
IL-10RB	5,85	0,53	5,97	3,05	-0,02	0,05	1,12E-02	1,95
CDH5	3,80	0,30	3,89	1,88	-0,02	0,12	1,80E-01	0,75
PRTN3	4,67	0,56	4,78	2,11	-0,02	0,14	2,53E-01	0,60
DLK-1	5,71	0,56	5,83	2,75	-0,02	0,11	1,41E-01	0,85
CXCL10	9,43	1,04	9,64	4,75	-0,02	0,09	7,09E-02	1,15
CXCL1	8,48	0,97	8,68	4,45	-0,02	0,12	1,53E-01	0,82
LTBR	3,45	0,27	3,54	1,77	-0,02	0,08	3,84E-02	1,42
MMP-3	5,59	0,83	5,73	2,66	-0,02	0,12	1,64E-01	0,78
IL-27	3,98	0,51	4,08	1,89	-0,02	0,11	1,21E-01	0,92
BOC	3,50	0,47	3,58	1,80	-0,03	0,09	6,13E-02	1,21
DECR1	4,94	1,70	5,07	1,71	-0,03	0,33	5,84E-01	0,23
SERPINA12	2,81	1,13	2,88	0,88	-0,03	0,47	6,92E-01	0,16
LAP TGF-beta-1	6,11	0,59	6,27	3,32	-0,03	0,10	7,74E-02	1,11
PECAM-1	4,08	0,60	4,19	1,84	-0,03	0,14	1,88E-01	0,73
PAR-1	6,66	0,96	6,84	3,28	-0,03	0,11	1,08E-01	0,97
ARTN	1,26	0,23	1,29	0,65	-0,03	0,32	5,43E-01	0,27
SLAMF7	2,95	0,41	3,03	1,35	-0,03	0,17	2,54E-01	0,59
JAM-A	4,89	0,98	5,02	2,01	-0,03	0,19	3,18E-01	0,50
COL1A1	2,97	0,38	3,05	1,49	-0,03	0,13	1,21E-01	0,92
CD84	4,24	0,45	4,36	2,15	-0,03	0,13	1,09E-01	0,96
TNFRSF10C	5,56	1,09	5,72	2,71	-0,03	0,09	4,28E-02	1,37
STAMBP	3,94	0,78	4,06	1,59	-0,03	0,26	3,98E-01	0,40
IGFBP-1	5,37	0,95	5,53	2,63	-0,03	0,20	2,79E-01	0,55
CCL28	1,83	0,35	1,89	0,99	-0,03	0,25	3,73E-01	0,43
PSP-D	2,49	0,70	2,57	1,13	-0,03	0,25	3,92E-01	0,41

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
THPO	1,68	0,29	1,73	0,86	-0,03	0,20	2,50E-01	0,60
TNFRSF11A	4,70	0,39	4,85	2,43	-0,03	0,09	8,98E-03	2,05
OPN	4,41	0,79	4,55	2,14	-0,03	0,16	1,66E-01	0,78
CASP-3	6,41	1,03	6,62	2,69	-0,03	0,19	2,11E-01	0,68
LOX-1	6,47	1,37	6,68	3,07	-0,03	0,13	9,40E-02	1,03
CXCL6	7,86	1,02	8,11	3,90	-0,03	0,12	5,39E-02	1,27
PD-L2	2,15	0,45	2,22	0,92	-0,03	0,21	2,67E-01	0,57
AZU1	3,45	0,66	3,57	1,49	-0,03	0,26	3,49E-01	0,46
SPON1	0,77	0,22	0,80	0,28	-0,03	0,33	4,45E-01	0,35
PAPPA	1,73	0,44	1,79	0,71	-0,04	0,21	2,52E-01	0,60
IGFBP-7	6,51	1,25	6,75	3,36	-0,04	0,06	6,19E-04	3,21
RAGE	4,31	0,39	4,47	2,30	-0,04	0,08	9,41E-04	3,03
CASP-8	5,08	1,01	5,27	2,05	-0,04	0,21	2,04E-01	0,69
CCL17	7,88	1,64	8,18	3,77	-0,04	0,12	3,42E-02	1,47
FGF-23	1,74	0,35	1,81	0,74	-0,04	0,31	3,42E-01	0,47
IL-17C	1,09	0,31	1,14	0,39	-0,04	0,40	4,56E-01	0,34
IDUA	3,47	0,84	3,61	1,47	-0,04	0,28	2,71E-01	0,57
STK4	3,51	1,14	3,66	1,41	-0,04	0,35	3,72E-01	0,43
IL2	0,79	0,25	0,83	0,33	-0,05	0,41	4,19E-01	0,38
ACE2	2,66	0,70	2,78	1,17	-0,05	0,22	1,32E-01	0,88
HB-EGF	3,45	0,86	3,61	1,36	-0,05	0,27	2,15E-01	0,67
IL7	2,30	0,68	2,41	0,96	-0,05	0,36	3,44E-01	0,46
NEMO	3,04	0,84	3,19	1,10	-0,05	0,32	2,79E-01	0,55
SLAMF1	2,03	0,37	2,13	1,02	-0,05	0,26	1,68E-01	0,78
IL-24	1,24	0,38	1,30	0,51	-0,05	0,52	4,62E-01	0,34
IL10	2,07	0,44	2,18	0,91	-0,05	0,30	1,86E-01	0,73
IL5	1,31	0,77	1,38	0,28	-0,05	0,79	6,16E-01	0,21
TSLP	1,18	0,55	1,25	0,40	-0,06	0,53	4,27E-01	0,37
IL33	0,57	0,20	0,61	0,23	-0,06	0,61	4,69E-01	0,33

Белок	NPX ГХ, среднее	NPX ГХ, СО	NPX КГ, среднее	NPX КГ, СО	log2 изменение кратности, среднее	log2 изменение кратности, СО	p-значение	log10 p-значения (отриц.)
ST1A1	3,03	1,35	3,24	1,44	-0,07	0,45	2,80E-01	0,55
ITGB1BP2	2,98	0,93	3,19	1,03	-0,07	0,37	1,62E-01	0,79
NRTN	0,39	0,36	0,42	0,05	-0,07	1,23	6,65E-01	0,18
LIF	0,75	0,33	0,81	0,33	-0,08	0,61	3,67E-01	0,44
SIRT2	3,52	0,92	3,79	1,31	-0,08	0,35	1,13E-01	0,95
BMP-6	2,32	0,80	2,51	2,15	-0,08	0,36	1,08E-01	0,97
AXIN1	1,81	0,98	1,97	0,50	-0,09	0,61	3,12E-01	0,51
IL-17A	0,97	0,34	1,05	0,32	-0,09	0,55	2,39E-01	0,62
HAOX1	2,25	0,86	2,48	1,27	-0,10	0,53	1,66E-01	0,78
NT-proBNP	1,43	0,73	1,59	0,63	-0,11	0,55	1,51E-01	0,82
IL-10RA	0,49	0,63	0,55	0,21	-0,11	1,48	5,88E-01	0,23
GP6	1,75	0,68	1,95	0,54	-0,11	0,41	4,48E-02	1,35
Beta-NGF	0,32	0,29	0,38	0,02	-0,18	1,45	3,76E-01	0,42
IL-1 alpha	0,43	0,90	0,55	0,27	-0,27	1,90	3,17E-01	0,50
IL4	0,03	0,39	0,07	0,18	-1,13	16,25	6,14E-01	0,21
FGF-5	0,01	0,28	0,05	0,19	-2,73	27,38	4,75E-01	0,32
PDGF subunit B	10,13	0,76	10,16	5,28	-3,39	0,35	7,77E-01	0,11
П р и м е ч а н и е – NPX – normalised protein expression, СО – стандартное отклонение.								

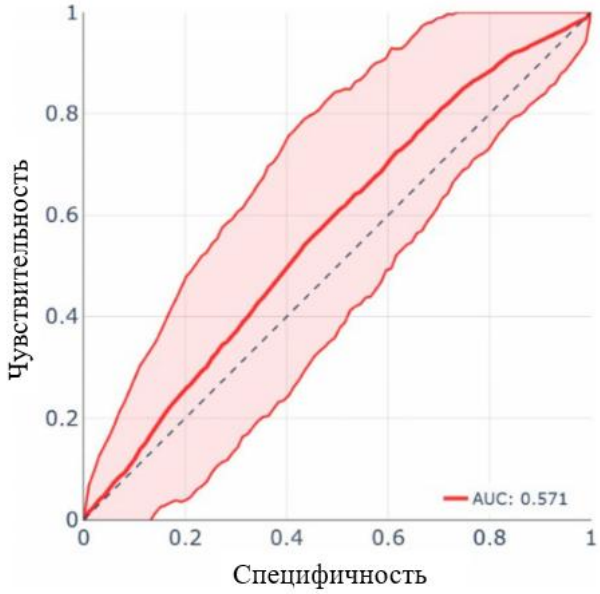


Рисунок 37 – Результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с гиперхолестеринемией от контрольной группы

FGF-5 среди белков-мишеней, обладающих прогностической значимостью, обнаружен не был (Таблица 28).

Таблица 28 – Наиболее важные белки, позволяющие дифференцировать группу гиперхолестеринемии от контрольной группы

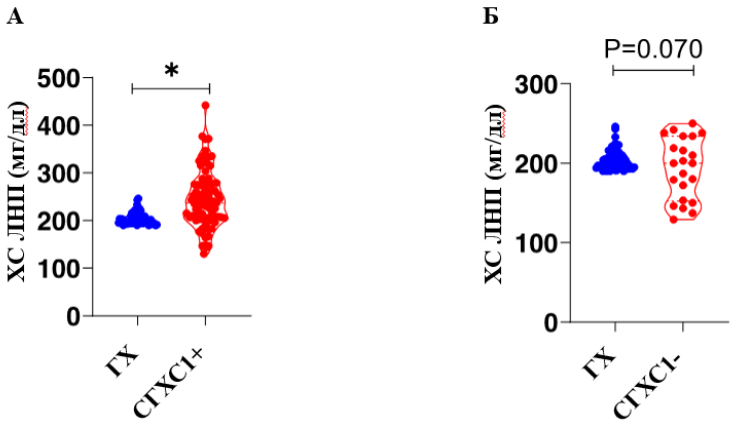
#предиктор	Протеин	Значимость
0	SCF	0,054
1	FGF-21.1	0,050
2	NT-3	0,048
3	REN	0,047
4	OPG	0,044
5	PGLYRP1	0,044
6	PLC	0,041
7	AMBP	0,037
8	IL-18BP	0,031
9	IL1RL2	0,030
10	MMP12	0,030
11	PON3	0,028
12	MMP-9	0,026
13	LTBR	0,025
14	VEGFD	0,024
15	PGF	0,018
16	CCL24	0,018

#предиктор	Протеин	Значимость
17	OPN	0,018
18	TNF-R1	0,018
19	IL8	0,018
20	EN-RAGE	0,018
21	ADA	0,018
22	GT	0,017
23	CHI3L1	0,017
24	ITGB2	0,015
25	TRAIL	0,015
26	ANG-1	0,014
27	RETN	0,014
28	CHIT1	0,014
29	DNER	0,014
30	PSP-D	0,011
31	TNFSF13B	0,011
32	IL6.1	0,011
33	MMP-2	0,010
34	PRTN3	0,010
35	Flt3L	0,010
36	TNFB	0,009
37	CCL17	0,008
38	PAPPA	0,007
39	CTSL1	0,007
40	SELE	0,007
41	IL-4RA	0,006
42	IL-6RA	0,006
43	CTRC	0,005
44	TIMP4	0,005
45	SOD2	0,004
46	SPON2	0,004
47	PI3	0,004
48	GH	0,003
49	BMP-6	0,001
50	ADAM-TS13	0,001
51	IL6	0,001
52	TNFRSF10A	0,001
53	STK4	0,001
54	CXCL1	0,001
55	Gal-9	0,001
56	FGF-21	0,001
57	RAGE	0,001
58	FGF-23	0,001
59	MERTK	0,001
60	VSIG2	0,001
61	HO-1	0,001
62	CEACAM8	0,001
63	FABP2	0,001
64	MARCO	0,001

#предиктор	Протеин	Значимость
65	hOSCAR	0,001
66	LEP	0,001
67	NT-proBNP	0,001
68	IL2-RA	0,001
69	Notch 3	0,001
70	TLT-2	0,001
71	MPO	0,001
72	TR-AP	0,001
73	AP-N	0,001
74	CCL15	0,001
75	CPB1	0,001
76	EGFR	0,001
77	CTSZ	0,001
78	RARRES2	0,001
79	IGFBP-2	0,001
80	MCP-1.1	0,001
81	CXCL11	0,001
82	AXIN1	0,001
83	CCL4	0,001
84	FGF-23.1	0,001
85	CCL19	0,001
86	IL-22 RA1	0,001
87	PD-L1	0,001
88	IL13	0,001
89	CCL23	0,001
90	CXCL6	0,001
91	IL4	0,001
92	TNFRSF9	0,001
93	ST1A1	0,001

Повышенная экспрессия FGF-5 в плазме и кумулятивная нагрузка холестерина липопротеидов низкой плотности

Важно отметить, что средний уровень ХС ЛНП был значимо выше в группе СГХС1+, чем в группе ГХ, однако между группами наблюдалось значительное перекрытие показателей (Рисунок 38А). Уровни ХС ЛНП в группах СГХС1- и ГХ были сопоставимы (Рисунок 38Б).



Примечание – * обозначает p <0.05.

Рисунки 38 А, Б – Значения холестерина липопротеидов низкой плотности (мг/дл) в группе СГХС1+ (А), СГХС1-(Б) в сравнении с гиперхолестеринемией

Далее ключевой задачей представлялась оценка того, может ли FGF-5 дифференцировать СГХС (как СГХС+, так и СГХС-) от группы ГХ. FGF-5 вновь оказался единственным маркером, продемонстрировавшим различия как между СГХС+, так и СГХС- по сравнению с группой ГХ (AUC = 0,983 [0,926–0,995], p < 0001, Рисунок 39А) и AUC [95% ДИ] = 0,953 [0,793–0,994], p < 0,001; Рисунок 39Б, соответственно).

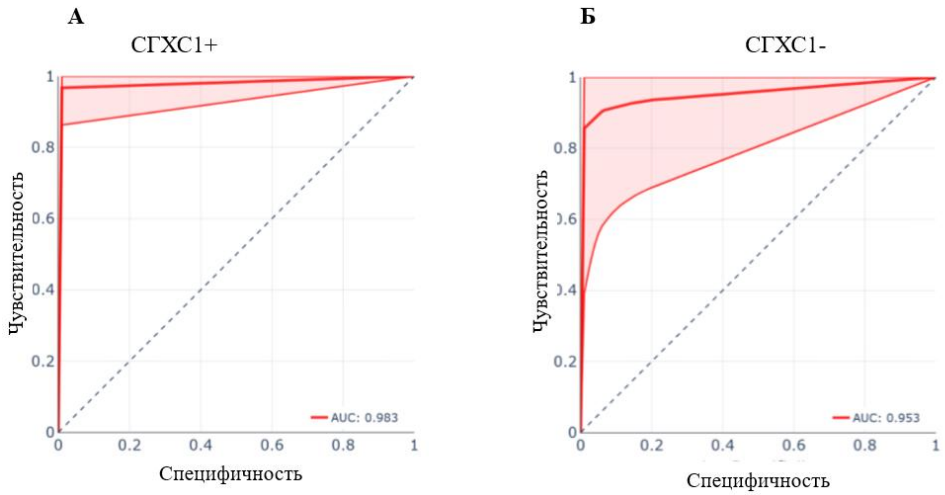


Рисунок 39 – Результаты модели машинного обучения (с использованием ROC-кривой) для оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС1+ (А) и СГХС1- (Б) от группы гиперхолестеринемии

Из 92 пациентов группы СГХС1+ были отобраны 64 – с уровнем ХС ЛНП (Рисунок 40А), сопоставимым с таковым у пациентов из группы ГХ, после чего была произведена оценка протеомного профиля. С помощью FGF-5 вновь была осуществлена дифференциация группы СГХС1+ от группы ГХ (AUC [95% ДИ] = 0,969 [0,891–0,994], p < 0,001; Рисунок 40Б).

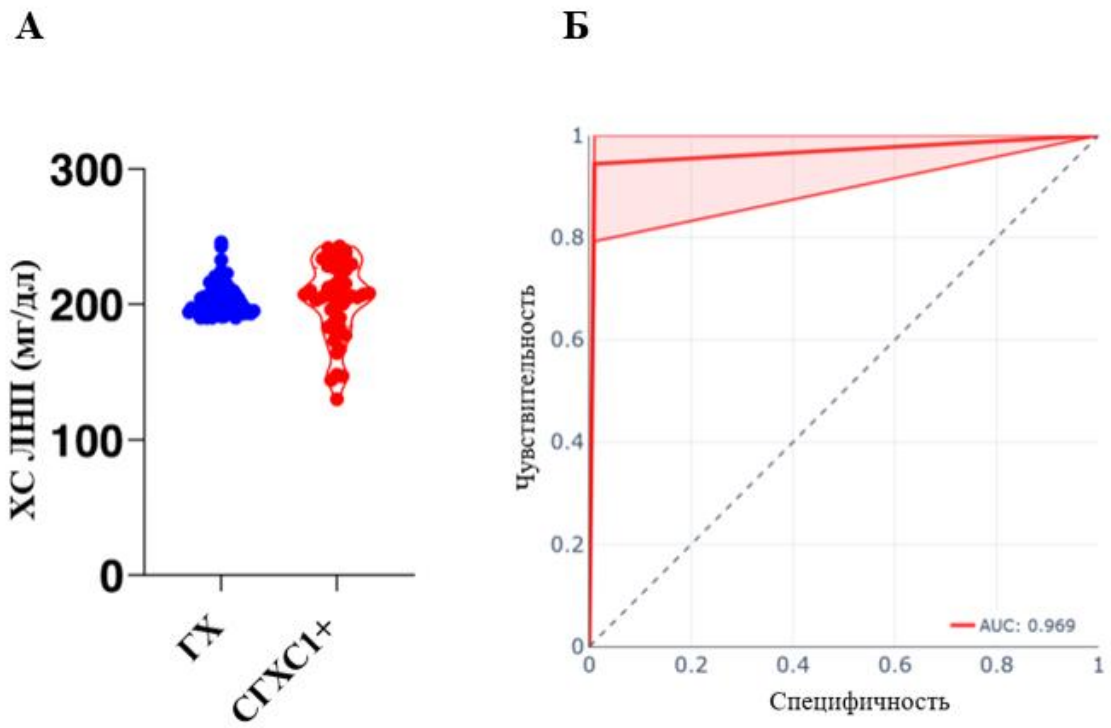


Рисунок 40 – (А) Значения холестерина липопротеидов низкой плотности (мг/дл) после отбора сопоставимых значений в группе СГХС1+ в сравнении с группой гиперхолестеринемии. (Б) – Результат оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС1+ от группы гиперхолестеринемии после отбора сопоставимых по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности пациентов

Наконец, алгоритм машинного обучения XGBoost был применен для аналогичного анализа с участием когорты СГХС2, который продемонстрировал идентичные результаты как при сравнении СГХС2+ с группой ГХ (Рисунок 41 А, Б), так и СГХС2- (Рисунок 42 А, Б).

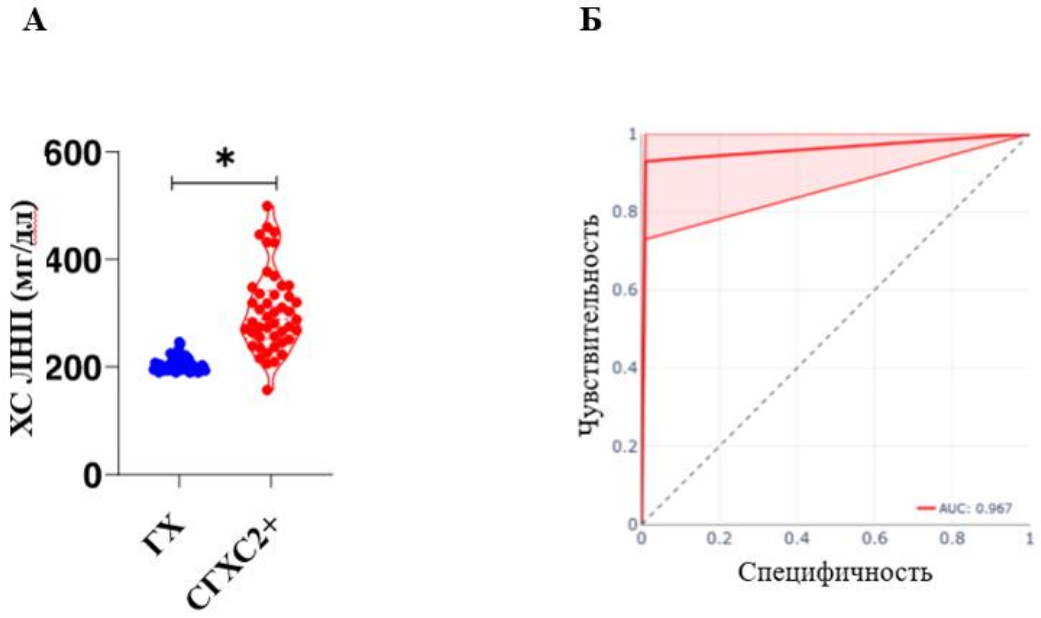


Рисунок 41 А, Б – (А) Значения холестерина липопротеидов низкой плотности (мг/дл) в группе СГХС2+ в сравнении с группой гиперхолестеринемии. (Б) – Результат оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС2+ от группы гиперхолестеринемии

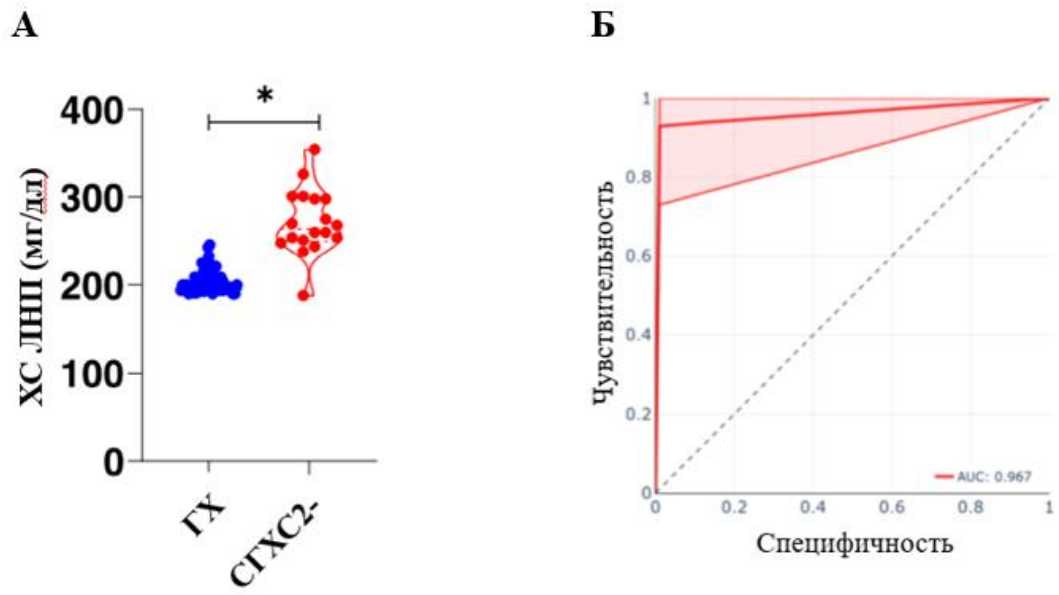


Рисунок 42 А, Б – (А) Значения холестерина липопротеидов низкой плотности (мг/дл) в группе СГХС2- в сравнении с группой гиперхолестеринемии. (Б) – Результат оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС2- от группы гиперхолестеринемии

Сравнение групп СГХС2+ и ГХ, сопоставимыми по уровню ХС ЛНП (Рисунок 43 А, Б), повторно подтверждает концепцию, согласно которой FGF-5 отражает кумулятивную нагрузку ХС ЛНП.

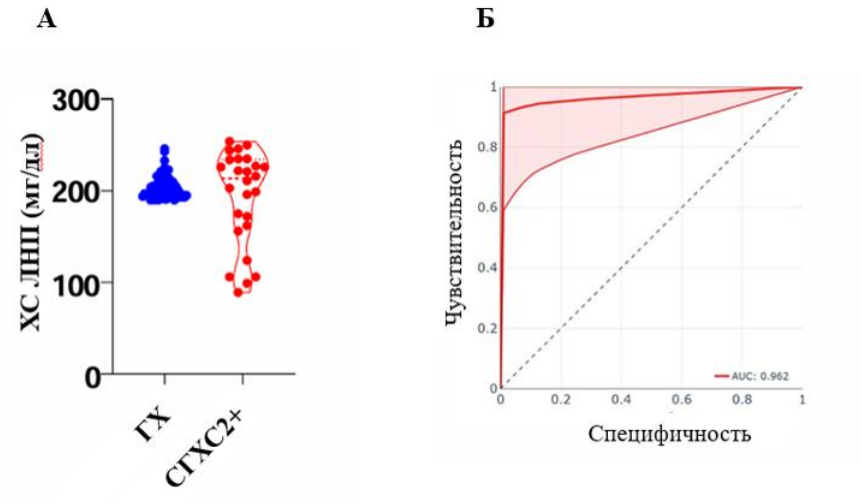
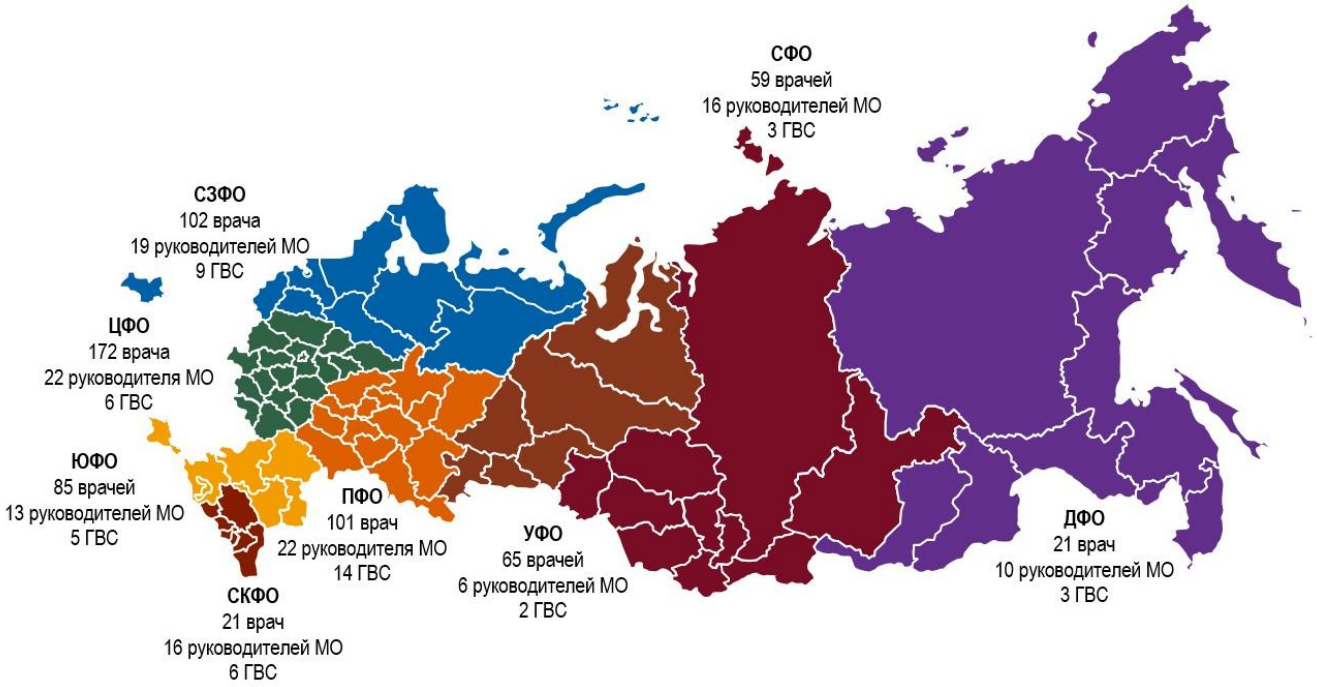


Рисунок 43 А, Б – (А) Значения холестерина липопротеидов низкой плотности (мг/дл) после отбора сопоставимых значений в группе СГХС2+ в сравнении с группой гиперхолестеринемии. (Б) – Результат оценки дифференциации целевого протеомного профиля плазмы крови пациентов с СГХС2+ от группы гиперхолестеринемии после отбора сопоставимых по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности пациентов

3.3. Имплементационное исследование как этап оптимизации выявления и ведения пациентов с нарушениями липидного обмена

Этап I. Дистанционная оценка организации и качества оказания медицинской помощи пациентам с дислипидемией в различных субъектах Российской Федерации для выявления барьеров, препятствующих внедрению ключевых принципов клинических рекомендаций в условиях реальной клинической практики

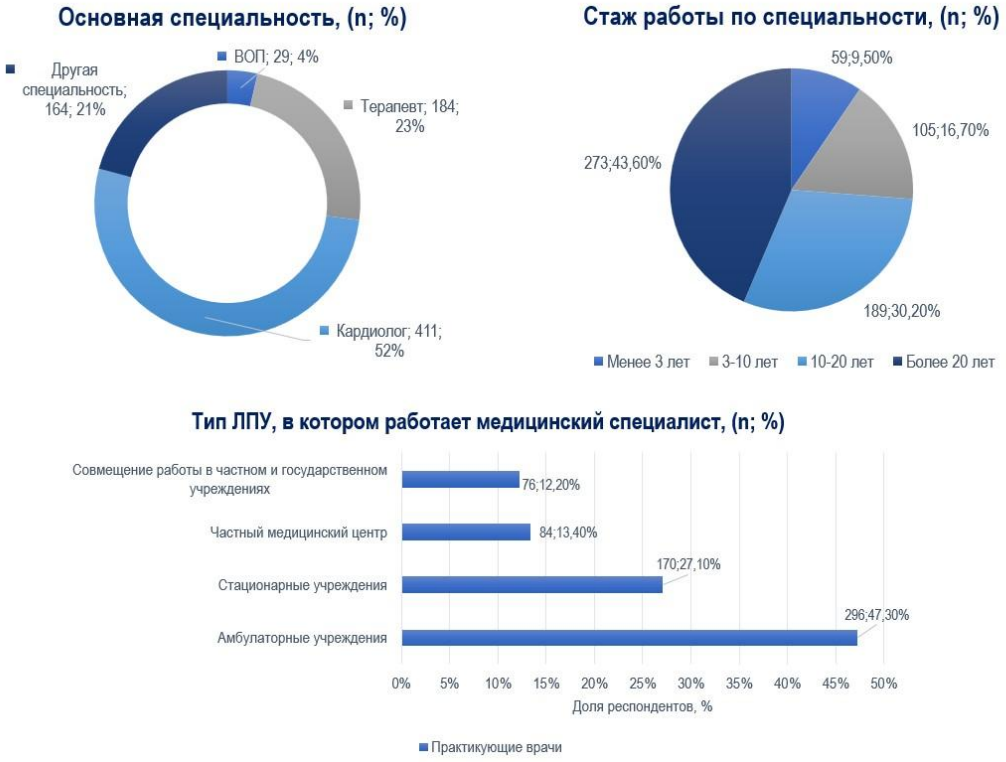
В добровольном анонимном анкетировании приняли участие 48 ГВС, 124 руководителя МО и 788 врачей. Специалисты всех федеральных округов РФ были представлены в опросе (Рисунок 44).



Примечание – ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

Рисунок 44 – Количество специалистов, принявших участие в опросе из всех федеральных округов Российской Федерации

Из числа практикующих специалистов в опросе приняли участие 411 (52,0%) врачей-кардиологов, 184 (23,0%) врача-терапевта, 164 (21,0%) врача другой специализации и 29 (4,0%) врачей общей практики, большинство – с длительным стажем работы – 273 (43,6%) преимущественно из амбулаторно-поликлинического звена 296 (47,3%) (Рисунок 45) [290].



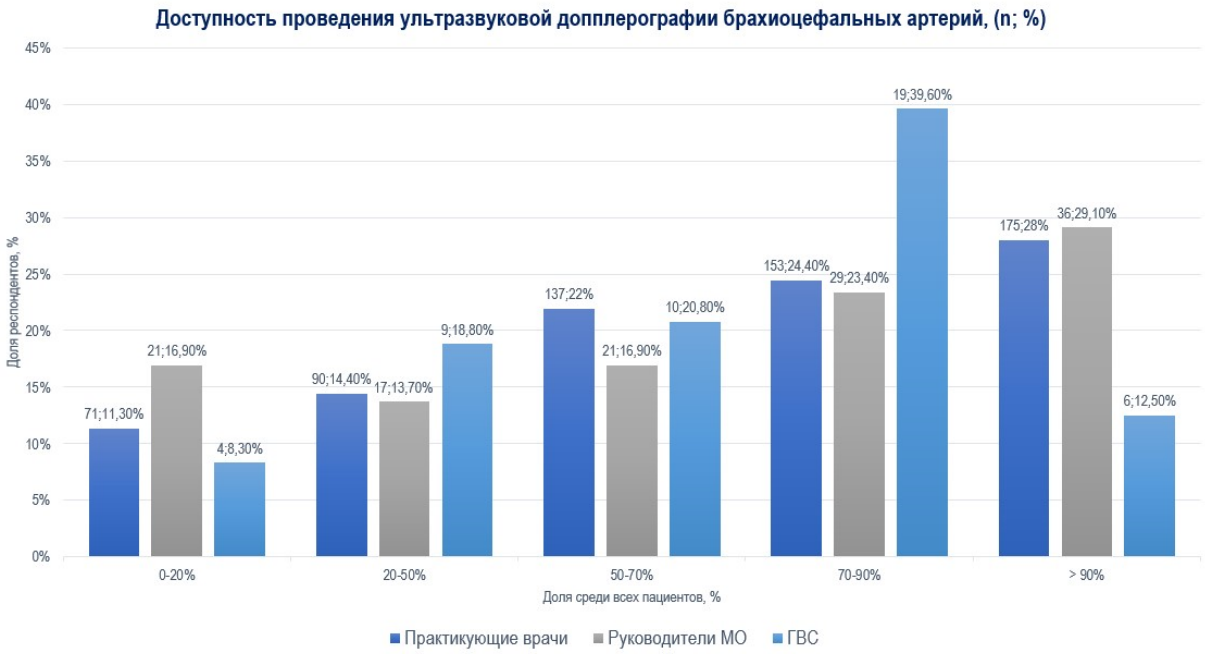
П р и м е ч а н и е – ВОП – врач общей практики, ЛПУ – лечено-профилактическое учреждение.

Рисунок 45 – Сведения о специализации, рабочем стаже, типе лечебно-профилактического учреждения респондентов

Результаты опроса в рамках практического блока опросника

При анализе доступности лабораторно-инструментальных обследований были получены следующие данные: доступность исследования ОХ для более чем 90% пациентов, обращающихся на прием, отметило 478 (76,4%) врачей, ХС ЛНП – 315 (50,3%) врачей, ТГ – 299 (47,8%) врачей и ХСнеЛВП – 194 (31,0%) врача. На низкий уровень возможности определения Лп (а) указали 417 (66,6%) врачей (доступность исследования менее 20%). Практически все респонденты – 584 (93,0%) подтвердили возможность осуществления контроля АЛТ у пациентов, получающих ГЛТ, соответствующее принципами, изложенным в актуальных клинических рекомендациях, 499 (79,7%) – контроля КФК до инициации ГЛТ и только 226 (36,1%) – при появлении жалоб на мышечные боли.

Доступность подтверждения субклинического атеросклероза с использованием ультразвуковой допплерографии брахиоцефальных артерий была оценена всеми респондентами как относительно удовлетворительная (Рисунок 46). В то же время большинство участников опроса указали на наличие затруднений при направлении пациентов на определение индекса коронарного кальция [доступность менее 20% – 497 (79,4%) врачей, 89 (71,8%) руководителей МО, 38 (79,2%) ГВС] и проведение КТ-ангиографии [доступность менее 20% – 438 (70,0%) врачей, 88 (71,0%) руководителей МО, 41 (85,4%) ГВС].



П р и м е ч а н и е – ГВС – главные внештатные специалисты, МО – медицинские организации.

Рисунок 46 – Доступность проведения ультразвуковой допплерографии брахиоцефальных артерий

При анализе особенностей стратификации ССР и скрининга на предмет возможной СГХС, отмечалось, что менее половины пациентов, обращающихся за консультацией, проходят оценку ССР (Рисунок 47). Лишь 63 врача (10,1%) систематически проводят скрининг на предмет СГХС при наличии соответствующих анамнестических и лабораторных показателей (у более 90% пациентов), однако только 53 специалиста (8,4%) применяют диагностические критерии DLCN.



Рисунок 47 – Количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обратившихся на консультативный прием за последний год, которым была проведена стратификация сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

При использовании шкалы SCORE для стратификации ССР врачи чаще относят пациентов к категориям умеренного и высокого риска (Таблица 29), при этом значительная доля пациентов проходит оценку уровня ХС ЛНП независимо от категории риска. Среди обследованных пациентов более чем у половины в группах умеренного, высокого и очень высокого риска уровень ХС ЛНП превышает рекомендованные целевые значения. Вместе с тем целевые показатели ХС ЛНП достигаются у 52,1% пациентов с высоким риском и у 56,7% – с очень высоким риском.

Таблица 29 – Распределение пациентов по категориям сердечно-сосудистого риска, которым определен холестерина липопротеидов низкой плотности с указанием количества лиц, у которых он превышает целевой уровень и достигших целевого значения

Критерий	**Пациенты низкого ССР**	**Пациенты умеренного ССР**	**Пациенты высокого ССР**	**Пациенты очень высокого ССР**
Распределение пациентов по категориям ССР, n	242 069	770 164	1 390 542	276 946
Количество пациентов, которым определен уровень ХС ЛНП, n (%)	177 139 (73,2%)	741 795 (96,3%)	1 333 266 (95,9%)	255 637 (92,3%)
Количество пациентов, у которых ХС ЛНП выше целевых значений, n (%)	56 840 (32,0%)	538 452 (72,6%)	1 251 794 (93,9%)	209 735 (82,0%)
Количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, n (%)	40 820 (23,0%)	319 642 (43,1%)	694 488 (52,1%)	145 039 (56,7%)
Примечание – ССР – сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.				

Ежеквартальную оценку доли пациентов, у которых достигнут целевой уровень ХС ЛНП в рамках диспансерного наблюдения, проводят 44 РМО (35,5%) и 17 ГВС (35,4%). Кроме того, раз в квартал 51 РМО (41,1%) и 19 ГВС (39,6%) анализируют корректность назначения ГЛТ в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Отмечено несоответствие в оценках частоты достижения целевых показателей атерогенных липидов. Так, более чем у 90% пациентов достижение целевых уровней ХС ЛНП, по данным 20 РМО (16,1%), и ТГ – по данным 23 (18,5%), фиксируется значительно чаще, чем указывают ГВС. Последние, напротив, сообщают о крайне низкой частоте достижения целевых значений: 1 (2,1%) – для ХС ЛНП и 0 (0%) – для ТГ (Рисунок 48).



П р и м е ч а н и е – ГВС – главные внештатные специалисты, МО – медицинские организации.

Рисунок 48 – Частота достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов

Необходимость коррекции уровня триглицеридов после достижения целевых значений ХС ЛНП признает 501 врач (80,0%). В то же время 90 специалистов (14,4%) выражают определённые опасения по поводу применения комбинированной терапии с использованием статинов и фибратов. Ещё 35 врачей (5,6%) не рассматривают коррекцию гипертриглицеридемии как значимый элемент ГЛТ.

Большинство врачей (383; 61,2%) начинают лечение статинами у пациентов с высоким и очень высоким ССР с применения высоких доз. В то же время 163 специалиста (26,0%) предпочитают стартовую терапию в низких или умеренных дозировках, считая их достаточными для достижения целевых показателей, либо опасаясь возможной непереносимости – этот фактор отмечают 67 врачей (10,7%).

Применение фиксированных комбинированных препаратов для коррекции дислипидемии, в целом, получило одобрение: положительно их оценили 374 врача (59,7%), а также 52 руководителя медицинских организаций (42,0%) и 17 главных внештатных специалистов (35,4%) (Рисунок 49). Однако 132 врача (21,1%), 38 руководителей МО (30,7%) и 20 ГВС (41,7%) указали на ограниченную доступность данной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО).



Рисунок 49 – Отношение респондентов к появлению фиксированной комбинированной терапии для коррекции дислипидемии

Наиболее распространённой причиной нерегулярного приёма ГЛТ и недостижения целевых уровней ХС ЛНП является недостаточная осведомлённость пациентов о необходимости лечения дислипидемии (Рисунок 50).



Примечание – ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рисунок 50 – Барьеры для регулярного приема гиполипидемической терапии и достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности

Схожая проблема наблюдается и в отношении контроля триглицеридов: 60 руководителей МО (48,4%) считают основным препятствием отсутствие у пациентов понимания важности лечения гипертриглицеридемии. В то же время 27 ГВС (56,3%) связывают трудности прежде всего с невозможностью назначения комбинированной терапии в рамках ЛЛО.

Среди ключевых факторов, ограничивающих применение PCSK9-таргентной терапии, выделяется высокая стоимость лекарственных препаратов (Рисунок 51).



П р и м е ч а н и е – ГВС – главные внештатные специалисты, ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение, МО – медицинские организации, ССР – сердечно-сосудистый риск.

Рисунок 51 – Барьеры для назначения PCSK9-таргетной терапии (алирокумаб, эволокумаб, инклисиран)

Повышение уровней АЛТ/АСТ более, чем в три раза от верхней границы нормы (ВГН) большинство врачей (383; 61,2%) расценили как редкое явление, повышение менее, чем в три раза от ВГН также считалось нечастым – так ответили 272 врача (43,5%). Значительное повышение КФК (более чем в четыре раза от ВГН) наблюдается редко, по мнению 274 специалистов (43,8%). Аналогично, повышение КФК менее, чем в четыре раза от ВГН при наличии мышечных болей также не относится к распространённым явлениям – это отметили 367 врачей (58,6%).

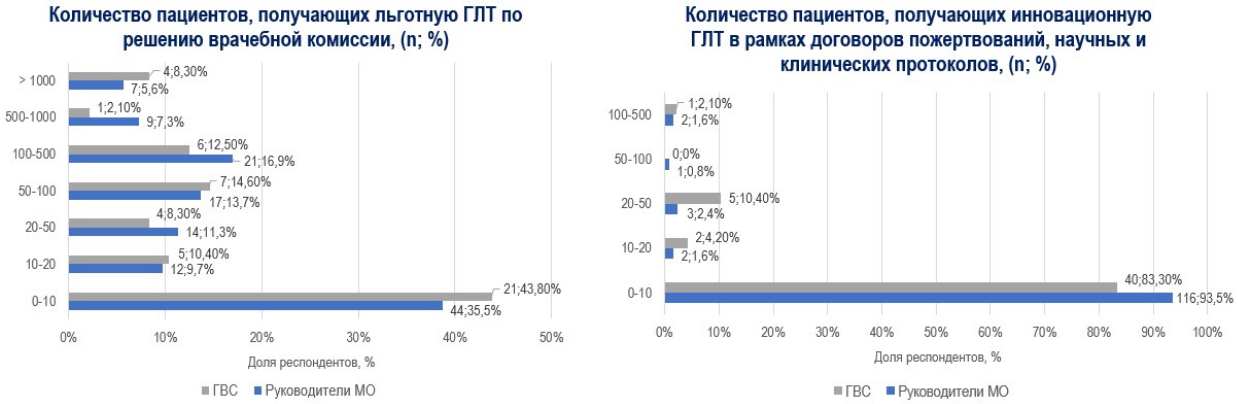
Результаты опроса в рамках организационного блока опросника

Основным источником получения терапии ингибиторами PCSK9, по мнению 276 (44,1%) врачей и 43 (34,7%) руководителей медицинских организаций, являются личные средства пациентов. В то же время 19 (39,6%) главных внештатных специалистов (ГВС) отметили, что данная терапия предоставляется преимущественно в рамках законченного случая лечения по клинико-статистическим группам (Таблица 30).

Таблица 30 – Каналы финансирования, используемые для получения терапии ингибиторами PCSK9

Вариант ответа (возможен выбор нескольких ответов)	Практикующие врачи	Руководители МО	ГВС
Региональные программы / региональная льгота, n (%)	179 (28,6%)	30 (24,2%)	7 (14,6%)
Федеральная льгота, n (%)	139 (22,2%)	26 (21,0%)	9 (18,8%)
КСГ, n (%)	48 (7,6%)	5 (4,0%)	19 (39,6%)
Из личных средств пациента, n (%)	276 (44,1%)	43 (34,7%)	11 (23,0%)
Иное, n (%)	51 (8,1%)	20 (16,1%)	2 (4,1%)
Примечание – ГВС – главные внештатные специалисты, КСГ – клинико-статистическая группа заболеваний, МО – медицинские организации.			

По оценкам 44 (35,5%) руководителей МО и 21 (43,8%) ГВС, количество пациентов, получающих льготную ГЛТ по решению врачебной комиссии, остается небольшим (Рисунок 52). Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении инновационной ГЛТ, предоставляемой в рамках договоров пожертвований, а также научных и клинических протоколов: на это указали 116 (93,6%) руководителей МО и 40 (83,3%) ГВС.



П р и м е ч а н и е – ГВС – главные внештатные специалисты, МО – медицинские организации.

Рисунок 52 – Количество пациентов, получающих льготную гиполипидемическую терапию по решению врачебной комиссии, а также инновационную терапию в рамках договоров пожертвований, научных и клинических протоколов

Большинство респондентов – 536 (85,6%) врачей, 113 (91,1%) руководителей МО и 46 (95,8%) ГВС, выразили уверенность в том, что включение инновационных методов терапии в программу ЛЛО позволит повысить достижение целевых показателей уровня ХС ЛНП.

Создание специализированных липидных кабинетов или центров считают важным 104 (83,9%) руководителя МО и 42 (87,5%) ГВС. Однако, фактически их функционирование обеспечивается лишь в 15 (12,1%) МО и у 21 (43,8%) ГВС. Основным препятствием для организации таких подразделений является недостаток финансирования, на что указали 89 (71,8%) руководителей МО и 21 (43,8%) ГВС. По той же причине ограничены возможности проведения генетического и каскадного скрининга: об этом сообщили 90 (72,5%) руководителей МО и 32 (66,6%) ГВС.

Ведение регистра пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена организовано 24 (50,0%) ГВС (Рисунок 53). Вместе с тем 17 (35,4%) ГВС и 69 (55,6%) руководителей МО сообщили об отсутствии условий для их ведения. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении регистрации пациентов с подтвержденной непереносимостью ингибиторов 3-гидрокси-3-

метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статинов): ограничения отметили 78 (62,9%) руководителей МО и 27 (56,3%) ГВС.

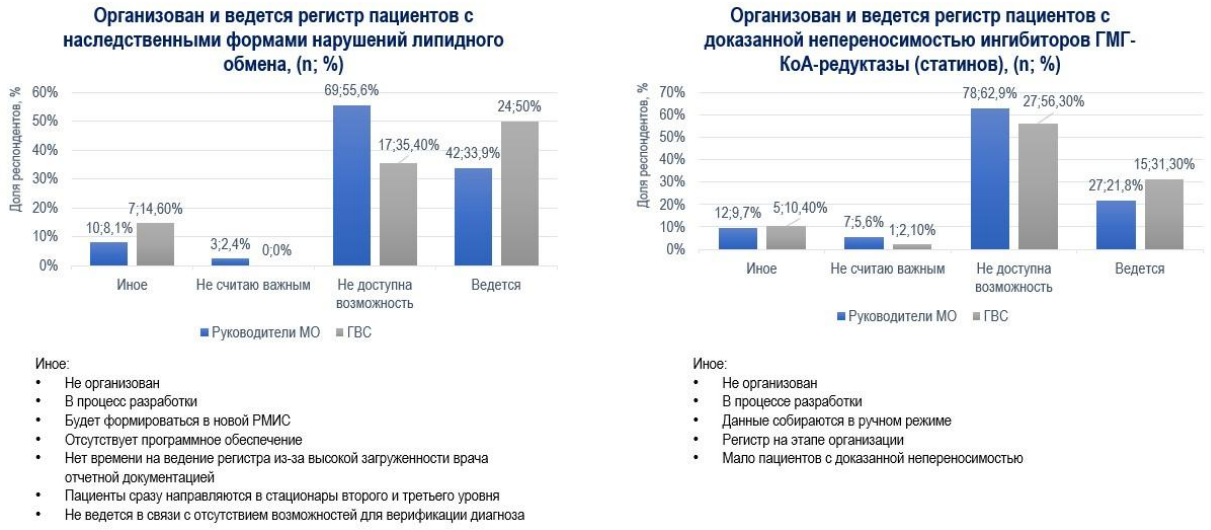


Рисунок 53 – Информация о ведении профильных регистров пациентов

О наличии регистра пациентов с экстремально высоким ССР сообщили 87 (70,2%) руководителей МО, однако эти данные не согласуются с мнением ГВС: 23 (47,9%) из них указали на невозможность его ведения.

Телемедицинские технологии формата «врач–врач» при разборе сложных клинических случаев активно применяются 87 (70,2%) руководителями МО и 41 (85,4%) ГВС. При этом часть респондентов отметила организационные сложности, о чем сообщили 27 (21,8%) руководителей МО и 6 (12,5%) ГВС. Привлечение ведущих специалистов в области липидологии для анализа сложных клинических ситуаций один раз в год практикуется у 38 (30,6%) руководителей МО, что частично совпадает с данными ГВС – 7 (14,6%). Среди респондентов, выбравших другие варианты ответа (35 [28,2%] руководителей МО и 17 [35,4%] ГВС), отмечалось либо отсутствие потребности в привлечении экспертов, либо изначальное направление пациентов в стационары второго и третьего уровней.

Результаты опроса в рамках образовательного блока опросника

Проведение образовательных мероприятий для врачей на ежеквартальной основе отметили 47 (38,0%) РМО и 16 (33,3%) ГВС. Более высокая частота таких мероприятий (ежемесячно или еженедельно) упоминалась реже: на это указали 22 (17,7%) и 10 (8,0%) РМО соответственно, а также 11 (23,0%) и 4 (8,3%) ГВС.

Необходимость внедрения обучающих программ для пациентов признают 96 (77,4%) РМО и 39 (81,3%) ГВС, предпринимая усилия для их организации. В то же время 19 (15,3%) РМО не считают такие программы значимыми, полагая, что пациенты не проявляют к ним интереса. На нехватку финансирования и кадровых ресурсов указали 9 (7,2%) РМО и 9 (18,7%) ГВС.

Комментарии и предложения, полученные в ходе анкетирования по вопросам оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена, были обобщены и систематизированы. Они представлены в соответствии с перечнем стратегий, направленных на улучшение внедрения и реализации клинических рекомендаций в повседневной практике, предложенных экспертами в документе «Expert Recommendation for Implementation Change» [37]. В первую очередь приведены инициативы, поддержанные всеми участниками опроса (Рисунок 54).



Рисунок 54 – Общий ряд предложений от респондентов по оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена

Практикующими врачами был предложен ряд отдельных инициатив:

1. Интерактивная поддержка: разработка электронных реестров пациентов с возможностью внесения данных о назначенной ГЛТ и уровне приверженности к ней; внедрение систем поддержки принятия клинических решений; организация дистанционного взаимодействия в формате «врач–пациент»;

2. Поддержка врачей-клиницистов: увеличение продолжительности амбулаторного приёма, отмена ограничений на частоту проведения липидограммы, а также повышение доступности методов диагностики субклинического атеросклероза;

3. Практические меры: внедрение определения липопротеида (а), упрощение процедур получения инновационной терапии в рамках КСГ и расширение перечня тарифов ФОМС;

4. Финансирование: увеличение объёма средств, направляемых на диагностику и лечение пациентов с дислипидемией.

5. Доступность лекарственного лечения: упрощение алгоритмов получения ЛЛО;

6. Информирование пациентов: активное использование средств массовой информации.

РМО подчеркнули необходимость решения проблемы кадрового дефицита, расширения финансирования и повышения доступности комбинированных ГЛТ.

ГВС также представили ряд предложений, распределённых по направлениям:

1. Интерактивная поддержка: развитие дистанционного взаимодействия между врачами, в том числе с участием липидологов («врач–врач»);

2. Практические меры: активное внедрение каскадного скрининга, а также расширение возможностей КСГ для лечения пациентов в системе ОМС;

3. Финансирование: увеличение финансирования на диагностику и лечение пациентов с нарушениями липидного обмена, а также пересмотр тарифов КСГ;

4. Доступность ЛЛО: обеспечение доступа к ЛЛО для всех категорий граждан.

Этап II. Анализ барьеров в разрезе федеральных округов Российской Федерации

Наряду с общим представлением о существующих проблемах, существенное значение имеет учет региональной специфики. Различия в уровне оснащения медицинских организаций, профессиональной подготовке специалистов и доступности современных методов лечения обусловливают необходимость детального изучения барьеров в каждом регионе и федеральном округе. Такой подход позволяет не только более полно раскрыть причины выявленных трудностей, но и сформировать эффективные стратегии их преодоления с учетом особенностей локальной системы здравоохранения. Данный анализ барьеров проводился на основе результатов анкетирования медицинских специалистов различных уровней системы здравоохранения из восьми федеральных округов Российской Федерации:

– Центральный федеральный округ (ЦФО) – 172 врача, 22 руководителя амбулаторных МО и 6 ГВС;

– Северо-Западный федеральный округ (СЗФО) – 102 врача, 19 руководителей МО и 9 ГВС;

– Приволжский федеральный округ (ПФО) – 101 врач, 22 руководителя МО и 14 ГВС;

– Южный федеральный округ (ЮФО) – 85 врачей, 13 руководителей МО и 5 ГВС;

– Уральский федеральный округ (УФО) – 65 врачей, 6 руководителей МО и 2 ГВС;

– Сибирский федеральный округ (СФО) – 59 врачей, 16 руководителей МО и 3 ГВС;

– Дальневосточный федеральный округ (ДФО) – 21 врач, 10 руководителей МО и 3 ГВС;

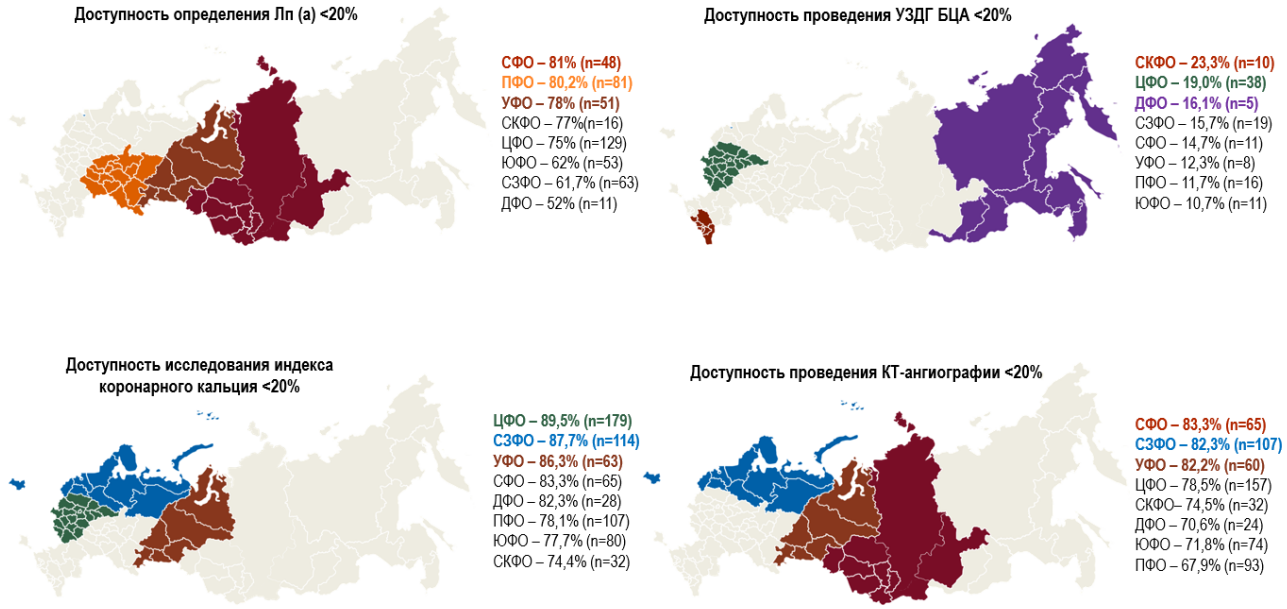
– Северо-Кавказский федеральный округ (СКФО) – 21 врач, 16 руководителей МО и 6 ГВС.

Для выявления специфических барьеров, характерных для каждого округа, был проведен анализ суммарных показателей, основанный на группировке данных и их сравнении, что позволило ранжировать округа по каждому из барьеров, выявленных в ходе первого этапа имплементационного исследования.

С целью оценки относительного положения каждого округа его суммарные показатели сопоставлялись с аналогичными значениями других округов по каждому из барьеров. Результаты сравнения представлены как в процентном выражении, так и в абсолютных значениях числа респондентов.

Кроме того, на основе комплексного анализа всех выявленных барьеров в каждом федеральном округе были определены ключевые проблемные области, по которым наиболее часто фиксировались расхождения во мнениях респондентов относительно причин недостаточной эффективности ведения пациентов с дислипидемией.

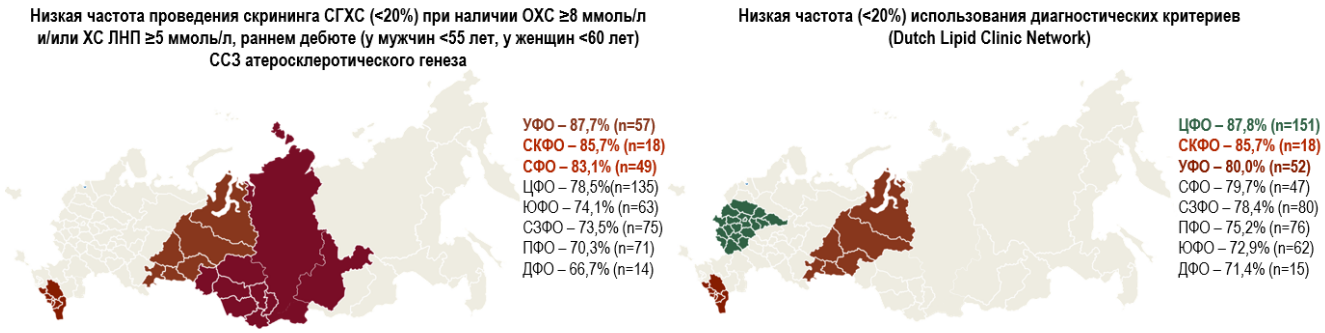
На Рисунке 55 представлены карты, отображающие федеральные округа РФ, где доступность углубленного обследования пациентов с дислипидемией, наиболее ограничена. Карты сопровождаются процентными данными, отражающими долю респондентов, указавших на доступность лабораторных и инструментальных методов менее 20%. Так, по мнению практикующих врачей, наиболее низкий уровень доступности определения Лп (а) выявлен в СФО (81,0%, n = 48), ПФО (80,2%, n = 81) и УФО (78,0%, n = 51). По мнению всех респондентов, проведение ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий лимитировано в СКФО (23,3%, n = 10), ЦФО (19,0%, n = 38) и ДФО (16,1%, n = 5), а существенные ограничения в исследовании индекса коронарного кальция отмечены в ЦФО (89,5%, n = 179), СЗФО (87,7%, n = 114) и УФО (86,3%, n = 63). Проведение КТ-ангиографии наиболее ограничено в СФО (83,3%, n = 65), СЗФО (82,3%, n = 107) и УФО (82,2%, n = 60).



Примечание – ДФО – Дальневосточный федеральный округ, КТ – компьютерная томография, Лп (а) – липопротеид (а), ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УЗДГ БЦА – ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Рисунок 55 – Ограничения в проведении углубленного обследования пациентов с дислипидемией, включая исследование Лп (а) по данным врачей и инструментальных методов верификации субклинического атеросклероза по данным всех респондентов

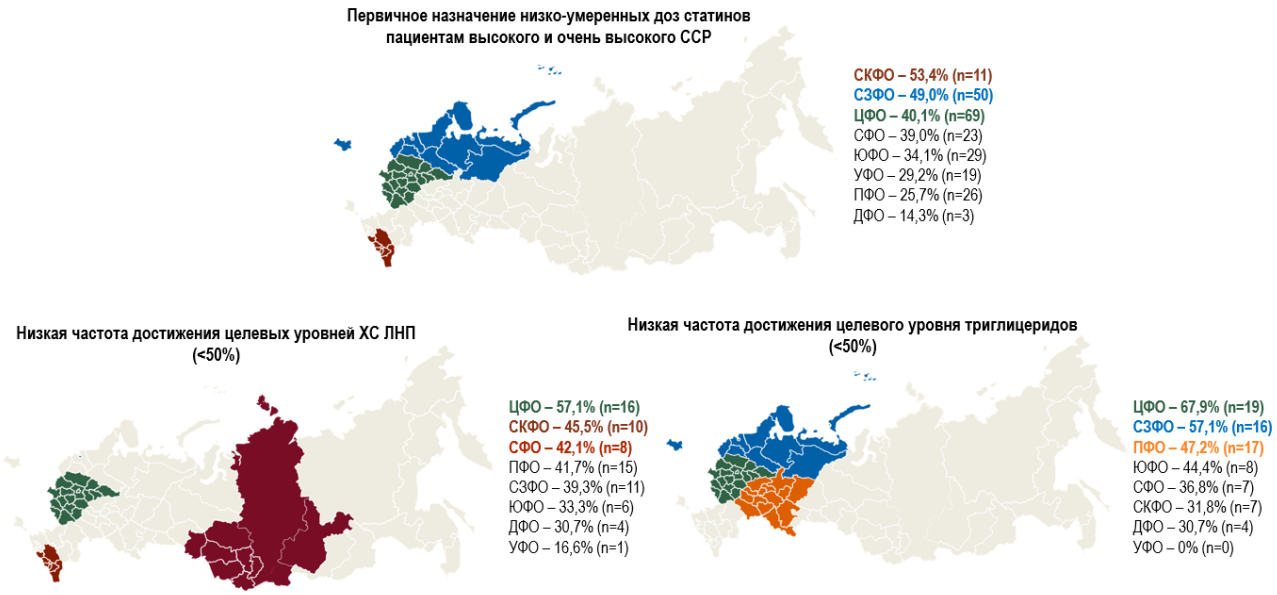
Значительные округ-специфичные различия выявлены в отношении частоты проведения скрининга геСГХС и использования диагностических критериев DLCN (Рисунок 56). Наиболее низкая частота диагностики геСГХС отмечена в УФО (87,7%, n = 57), СКФО (85,7%, n = 18) и СФО (83,1%, n = 49), использование диагностических критериев DLCN при наличии анамнестических и лабораторных данных в меньшей степени используется в ЦФО (87,8%, n = 151), СКФО (85,7%, n = 18) и УФО (80,0%, n = 52).



Примечание – ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ОХС – общий холестерин, ПФО – Приволжский федеральный округ, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

Рисунок 56 – Низкая частота скрининга гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии и применения диагностических критериев DLCN при наличии данных для использования по данным практикующих врачей

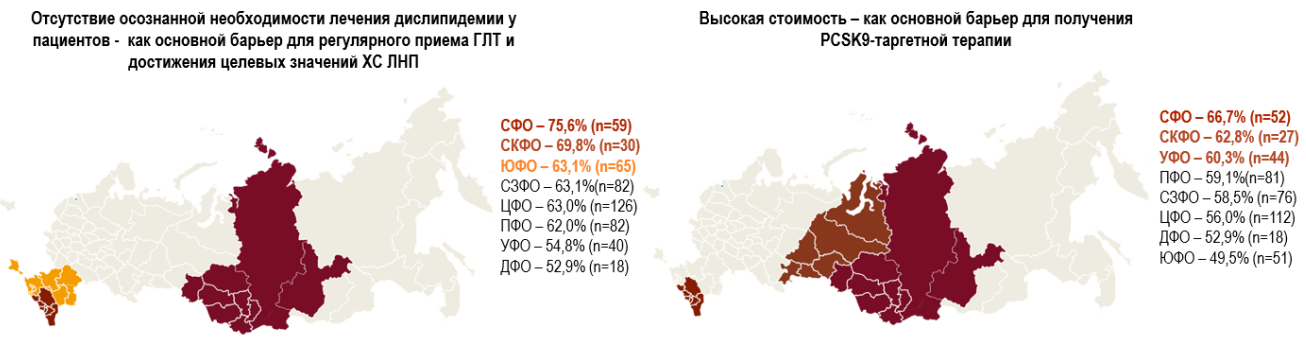
На Рисунке 57 представлены различия между федеральными округами относительно назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), основанные на данных опроса практикующих врачей, а также в достижении целевых показателей атерогенных липидов по информации РМО и ГВС. Показано, что наиболее часто низкие и умеренные дозы статинов у пациентов с высоким и очень высоким ССР применяются в СКФО (53,4%, n = 11), СЗФО (49,0%, n = 50) и ЦФО (40,1%, n = 69). При этом низкая доля пациентов, достигающих целевых уровней ХС ЛНП, указывает на наличие существенных препятствий для эффективного контроля одной из ключевых целей ГЛТ, что наиболее выражено это в ЦФО (57,1%, n = 16), СКФО (45,5%, n = 10) и СФО (42,1%, n = 8). Проблемы сохраняются и в отношении контроля ТГ: наибольшие трудности отмечаются в ЦФО (67,9%, n = 19), СЗФО (57,1%, n = 16) и ПФО (47,2%, n = 17).



Примечание – ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, ССР – сердечно-сосудистый риск, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

Рисунок 57 – Неоптимальный подход в назначении терапии статинами по данным врачей, недостижение целевых значений атерогенных липидов по данным руководителей медицинских организаций и главных внештатных специалистов

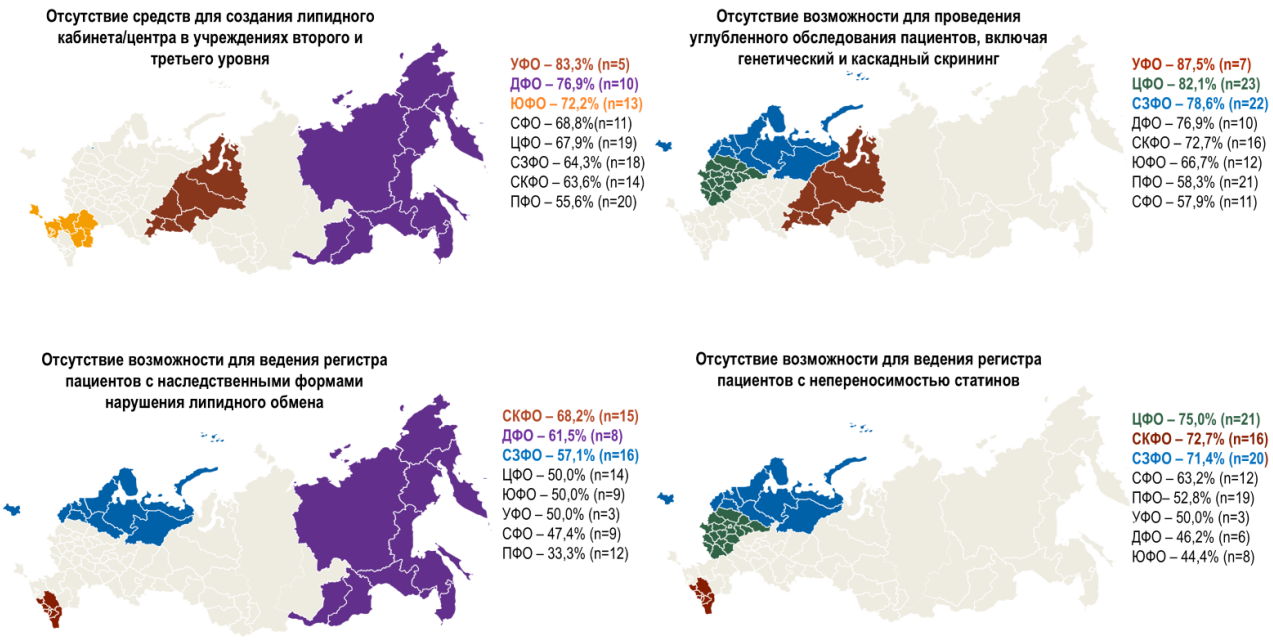
Одним из ключевых барьеров остаётся недостаточная информированность пациентов о значимости лечения дислипидемии, что снижает приверженность к регулярному приёму ГЛТ и затрудняет достижение целевых уровней ХС ЛНП. Наиболее выражена эта проблема в СФО (75,6%, n = 59), СКФО (69,8%, n = 30) и ЮФО (63,1%, n = 65) (Рисунок 58). Кроме того, существенным ограничением является низкая доступность современных подходов к терапии, в том числе PCSK9-таргетные, что в первую очередь связано с их высокой стоимостью. Наиболее остро данная проблема отмечается в СФО (66,7%, n = 52), СКФО (62,8%, n = 27) и УФО (60,3%, n = 44).



П р и м е ч а н и е – респондентов ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рисунок 58 – Основные барьеры для регулярного приема гиполипидемической терапии, в том числе PCSK9-таргетной терапии, для достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности по данным всех

На Рисунке 59 приведены результаты анализа проблем, связанных с функционированием липидной службы в Российской Федерации. Представленные карты отражают четыре ключевых фактора, а также межрегиональные различия в их распространенности. Первая карта демонстрирует округа, где наиболее остро ощущается дефицит ресурсов для создания специализированных липидных кабинетов и центров в медицинских организациях второго и третьего уровней – это УФО (83,3%, n = 5), ДФО (76,9%, n = 10) и ЮФО (72,2%, n = 13). Вторая карта отражает недостаточное финансирование углублённого обследования пациентов, включая генетические исследования и каскадный скрининг. Наиболее выражена данная проблема в УФО (87,5%, n = 7), ЦФО (82,1%, n = 23) и СЗФО (78,6%, n = 22). Также отмечается ограниченная возможность ведения регистров пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена, в большей степени на территории СКФО (68,2%, n = 15), ДФО (61,5%, n = 8) и СЗФО (57,1%, n = 16). Отсутствие условий для формирования регистров пациентов с непереносимостью статинов чаще всего фиксировалось в ЦФО (75,0%, n = 21), СКФО (72,7%, n = 16) и СЗФО (71,4%, n = 20).



Примечание – ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

Рисунок 59 – Низкий уровень доступности создания и функционирования липидной службы по данным руководителей медицинских организаций и главных внештатных специалистов

В каждом из федеральных округов РФ проведён комплексный анализ барьеров, влияющих на эффективность ведения пациентов с дислипидемией. По результатам выделен ряд аспектов, по которым чаще всего наблюдаются расхождения во мнениях между ПВ, РМО и ГВС (Рисунок 60) [291].



Примечание – ГВС – главные внештатные специалисты, КСГ – клинико-статистическая группа заболеваний, МО – медицинские организации, ТГ – триглицериды, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рисунок 60 – Перечень федеральных округов Российской Федерации с указанием зон расхождения видения медицинских специалистов на барьеры в ведении пациентов с дислипидемией

Этап III. Оценка трансформации барьеров по внедрению клинических рекомендаций в рутинную практику. Результаты двухлетней реализации имплементационного исследования

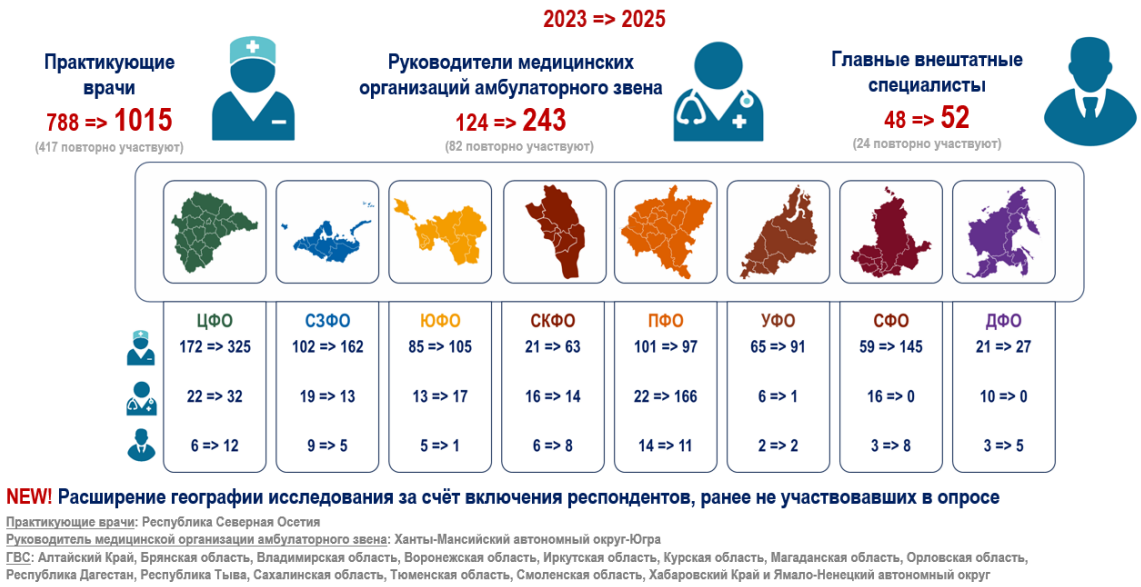
На основе выявленных барьеров были инициированы первые меры по их преодолению:

– реализована пациентская кампания совместно с Всероссийским союзом пациентов (включая подкасты с участием ведущих специалистов, видеоматериалы об атеросклерозе и печатные информационные материалы);

– организован «Экспертный курс по проблемам ведения пациентов с нарушениями липидного обмена» для врачей и организаторов здравоохранения;

– внедрён пилотный проект «ЛипоЛаб», направленный на повышение доступности исследования липидного профиля в медицинских учреждениях Северо-Кавказского федерального округа [11].

С целью оценки изменений в ранее выявленных барьерах, а также определения ключевых направлений для дальнейшего совершенствования организационных, образовательных и лечебных подходов в клинической практике, в 2025 году был проведён повторный опрос. Анкеты были обновлены: участникам предлагалось оценить динамику в ведении пациентов с дислипидемиями, указав, улучшилась ли ситуация, ухудшилась или осталась без изменений. Дополнительный анализ ответов респондентов, впервые участвовавших в исследовании, не показал существенных различий по сравнению с данными специалистов, принимавших участие ранее. По итогам повторного анонимного анкетирования в исследовании приняли участие 1015 ПВ, 243 РМО амбулаторного звена и 52 ГВС (Рисунок 61).



Примечание – ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

Рисунок 61 – Динамика количества респондентов, принявших участие в повторном анонимном анкетировании, и расширение географии проведения имплементационного исследования

Большинство участников повторного опроса составили врачи-кардиологи (735, 72,4%), при этом значительная их часть имела длительный профессиональный стаж (388, 52,8%). Анализ распределения практикующих специалистов с учётом их профессиональной занятости показал, что преобладающее число респондентов представляли амбулаторное звено (470, 46,3%) (Рисунок 62).

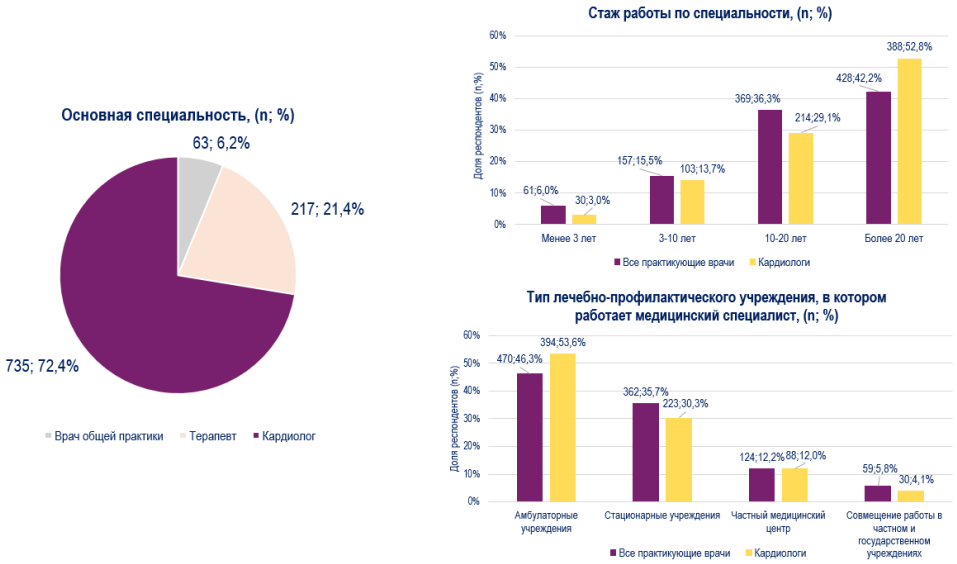


Рисунок 62 – Сведения о специализации, рабочем стаже, типе лечебно-профилактического учреждения, в котором работают практикующие врачи

Результаты опроса в рамках практического блока опросника

По оценке ПВ, наблюдается выраженный рост доступности исследований основных показателей липидного профиля: ОХ – 581 (57,2%), ХС ЛНП – 513 (50,5%), ТГ – 513 (50,5%). Большинство ГВС также отметили улучшение доступности базовой липидограммы в медицинских учреждениях субъектов РФ (38, 73,1%). В то же время уровень доступности определения Лп (а) практически не изменился, на что указали 822 (81%) ПВ.

По мнению РМО амбулаторного звена, возможности выявления субклинического атеросклероза с использованием ультразвуковой допплерографии и КТ-ангиографии значительно расширились (141, 58%). Однако, эти данные не совпадают с оценками ПВ и ГВС, которые преимущественно считают, что доступность данных методов осталась без существенных изменений (764 (75,3%) и 29 (55,8%) соответственно) (Рисунок 63). Что касается количественной оценки индекса коронарного кальция, все группы респондентов продемонстрировали согласованную позицию: доступность данного исследования остаётся низкой (852 (83.9%) ПВ, 116 (68,3%) РМО и 44 (84,6%) ГВС).



П р и м е ч а н и е – ГВС – главные внештатные специалисты, КТ – компьютерная томография, МО – медицинские организации.

Рисунок 63 – Доступность проведения инструментальных методов верификации субклинического атеросклероза по мнению всех респондентов

Как и ранее, сохраняется высокая потребность практикующих врачей в проведении консультаций пациентов с ССЗ (Рисунок 64).



П р и м е ч а н и е – SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет), SCORE 2 - Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (шкала оценки риска фатального и нефатального сердечно-сосудистого события в течение 10 лет).

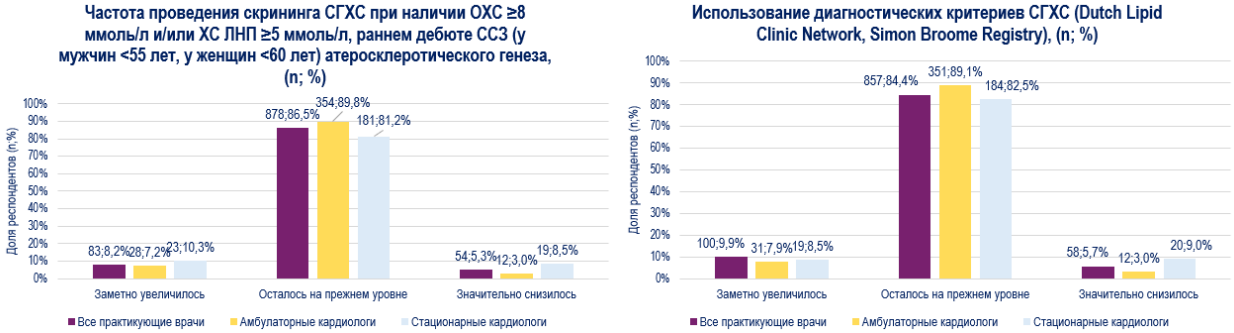
Рисунок 64 – Количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обратившихся на консультативный прием за последний год, которым была проведена стратификация сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE/SCORE2, по данным практикующих врачей

Следует подчеркнуть, что практикующие врачи стали значительно чаще проводить стратификацию ССР – более чем у 65% пациентов, обратившихся на приём, а также активнее выявлять пациентов с высоким и очень высоким уровнем риска (Таблица 31). Среди пациентов, у которых был определён уровень ХС ЛНП, превышение относительно целевых значений для соответствующих категорий риска отмечается более чем в 65% случаев. При этом достижение целевых показателей ХС ЛНП фиксируется лишь примерно у половины пациентов в каждой группе риска. Вместе с тем, по сравнению с ранее полученными данными, отмечается положительная динамика: увеличилась доля пациентов, достигающих целевых значений ХС ЛНП – на 24,1% в группе очень высокого риска, на 23,7% в группе высокого риска, на 29,5% в группе умеренного риска и на 31,8% в группе низкого риска.

Таблица 31 – Распределение пациентов в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска, которым определен холестерин липопротеидов низкой плотности с указанием количества лиц, у которых он превышает целевой уровень и достигших целевого значения

Критерий	**Пациенты низкого ССР**	**Пациенты умеренного ССР**	**Пациенты высокого ССР**	**Пациенты очень высокого ССР**
Распределение пациентов по категориям ССР, n	52 463	104 722	343 225	439 603
Количество пациентов, которым определен уровень ХС ЛНП, n (%)	40 903 (78%)	100 824 (96,3%)	336 758 (98,1%)	422 925 (96,2%)
Количество пациентов, у которых ХС ЛНП выше целевых значений, n (%)	35 700 (87,3%)	88 612 (87,9%)	282 413 (83,9%)	385 764 (91,2%)
Количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, n (%)	19 552 (54,8%)	64 341 (72,6%)	214 008 (75,8%)	311 751 (80,8%)
Примечание – ССР – сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.				

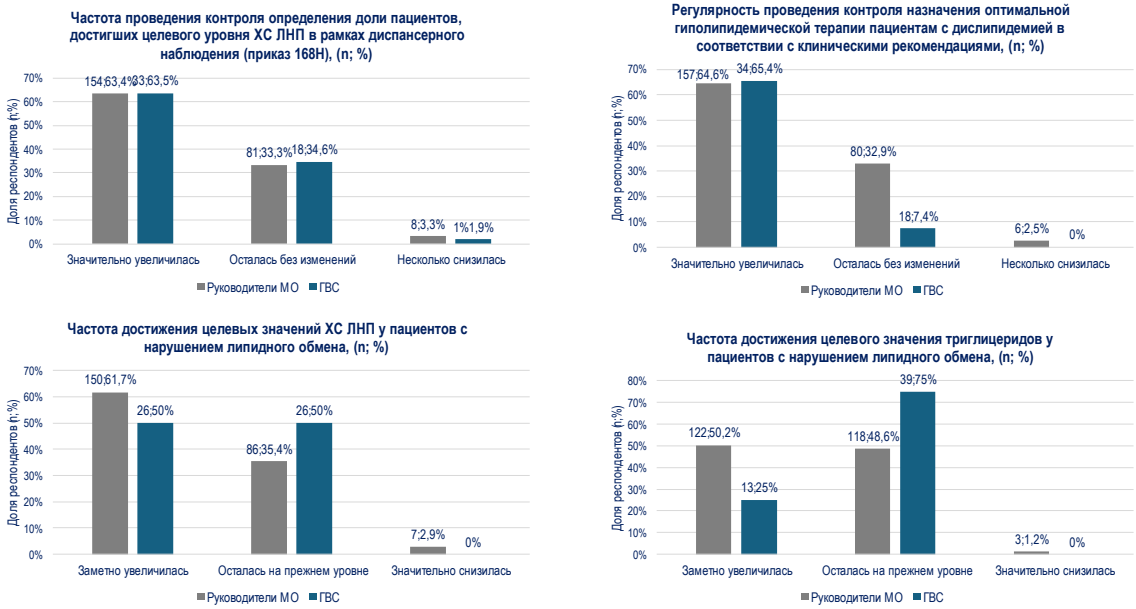
Следует отметить, что, несмотря на наличие хорошо известных шкал диагностики геСГХС, уровень проведения скрининга по-прежнему остаётся низким – на это указали 878 (86,5%) респондентов (Рисунок 65).



П р и м е ч а н и е – ОХС – общий холестерин, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Dutch Lipid Clinic Network Score – Голландские критерии семейной гиперхолестеринемии, Simon Broome Registry – критерии Саймона Брума.

Рисунок 65 – Частота проведения скрининга на предмет возможного наличия гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по данным практикующих врачей

Отмечается рост частоты мониторинга доли пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП, а также назначения оптимальной ГЛТ как среди РМО амбулаторного звена (154 (63,4%) и 157 (64,6%) соответственно), так и среди ГВС (33 (63,5%) и 18 (34,6%) соответственно) (Рисунок 66). При этом, по оценке руководителей амбулаторного звена, доля пациентов с нарушениями липидного обмена, достигающих целевых уровней ХС ЛНП, существенно возросла (150, 61,7%). Однако, данная точка зрения лишь частично совпадает с мнением ГВС: половина из них (26, 50%) считает, что значимых изменений в достижении этой ключевой цели клинической липидологии не произошло. Кроме того, сохраняется высокая распространённость гипертриглицеридемии, на что указали 118 (48,6%) руководителей амбулаторного звена и 39 (75%) ГВС. Это наблюдается несмотря на то, что большинство практикующих врачей (730, 72%) подчёркивают важность достижения целевых уровней триглицеридов.



П р и м е ч а н и е – ГВС – главные внештатные специалисты, МО – медицинские организации, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 66 – Частота мониторинга доли пациентов, достигших целевого уровня атерогенных липидов и назначения оптимальной гиполипидемической терапии по данным руководителей медицинских организаций амбулаторного звена и главных внештатных специалистов

Отмечается положительная тенденция в отношении первичного назначения высокоинтенсивной терапии статинами пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском — на это указали 790 (77,8%) ПВ (Рисунок 67).

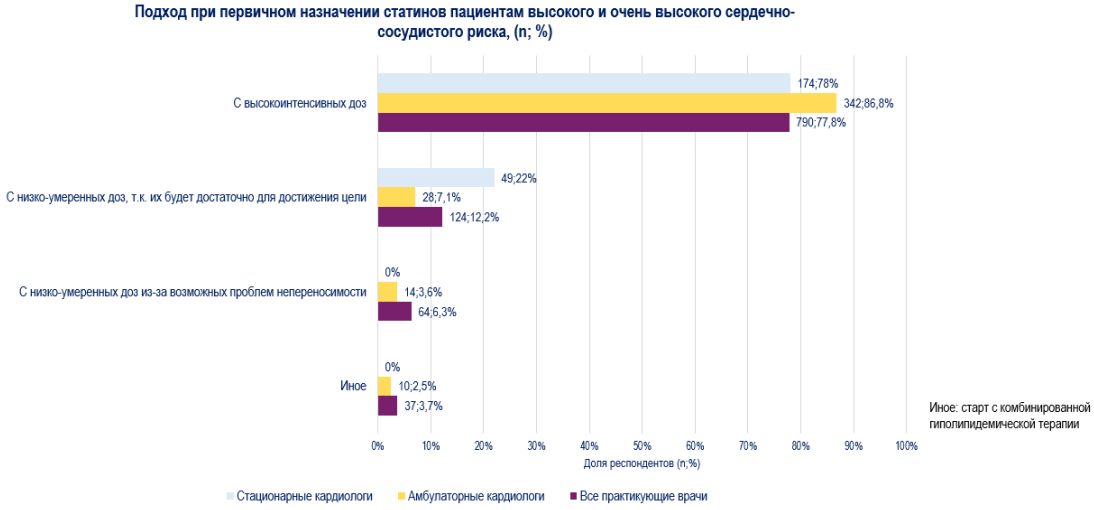


Рисунок 67 – Подход при первичном назначении статинов пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по данным клиницистов

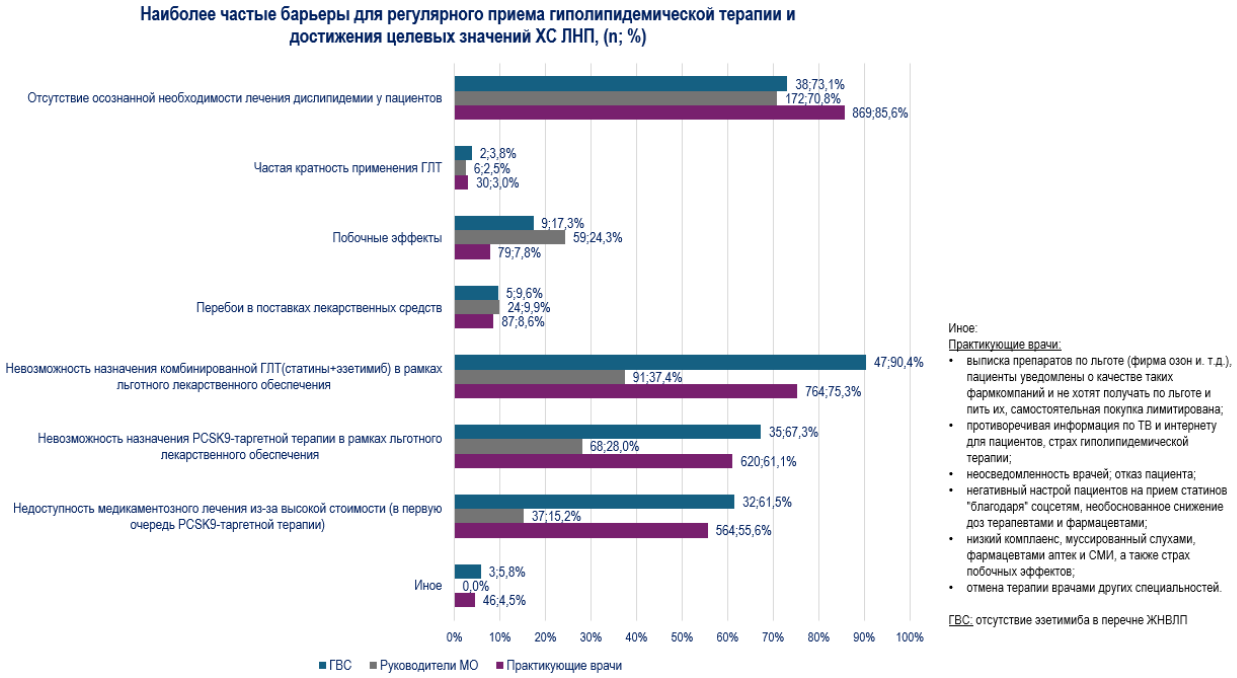
Появление фиксированных комбинаций для коррекции дислипидемии, в целом, положительно оценивается как ПВ, так и РМО амбулаторного звена (658 (64,8%) и 125 (51,5%) соответственно). В то же время ГВС, как и ранее, отмечают сохраняющиеся трудности с доступностью данной терапии в рамках ЛЛО (27, 51,9%) (Рисунок 68).



П р и м е ч а н и е – ГВС – главные внештатные специалисты, МО – медицинские организации.

Рисунок 68 – Отношение всех респондентов к появлению фиксированной комбинированной терапии для коррекции нарушений липидного обмена

Безусловно, проблема соблюдения регулярного приёма ГЛТ и достижения целевых уровней ХС ЛНП носит мультифакторный характер. Тем не менее, по мнению ПВ и РМО амбулаторного звена, главным барьером остаётся отсутствие у пациентов осознанной необходимости лечения (869 (85,6%) и 172 (70,8%) соответственно) (Рисунок 69). В то же время большинство ГВС (38, 73,1%) считают, что основная причина связана с невозможностью назначения комбинированной ГЛТ в рамках ЛЛО.



Примечание – ГВС – главные внештатные специалисты, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, МО – медицинские организации, СМИ – средства массовой информации, ТВ – телевидение, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Рисунок 69 – Наиболее частые барьеры для регулярного приема гиполипидемической терапии и достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности по мнению всех респондентов

В отношении главного барьера для регулярного приёма ГЛТ и достижения целевых значений триглицеридов позиции РМО амбулаторного звена и ГВС остаются различными. Руководители МО амбулаторного звена (115, 47.3%) считают ключевой причиной отсутствие у пациентов осознанной необходимости лечения гипертриглицеридемии. Напротив, среди ГВС (27, 51,9%) основной барьер связывают с невозможностью назначения комбинированной ГЛТ в рамках ЛЛО.

Высокая стоимость препаратов продолжает оставаться главным препятствием для назначения PCSK9-таргетной терапии, о чём свидетельствуют ответы 912 (89,9%) ПВ, 113 (46,5%) руководителей амбулаторного звена и 41 (78,8%) ГВС (Рисунок 70).



Примечание – ГВС – главные внештатные специалисты, КСГ – клинико-статистическая группа заболеваний, КР – клинические рекомендации, ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение, МО – медицинские организации, ССР – сердечно-сосудистый риск, ТПГГ – территориальная программа государственных гарантий, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Рисунок 70 – Наиболее частые барьеры для назначения PCSK9-таргетной терапии по мнению всех респондентов

Как и в предыдущих оценках, большинство практикующих врачей (969, 95,4%) отмечают, что доля пациентов с подтверждённой непереносимостью терапии статинами остаётся низкой – менее 20%. Редкими явлениями признаны повышение АЛТ/АСТ более, чем в 3 раза от ВГН, а также повышение АЛТ/АСТ менее, чем в 3 раза от ВГН. Аналогично, значимое повышение КФК (более, чем в 4 раза от ВГН) встречается редко (789 врачей, 78%), так же как и умеренное повышение КФК (менее, чем в 4 раза от ВГН) при наличии жалоб на мышечные боли (697 врачей, 68,7%).

Результаты опроса в рамках организационного блока опросника

Как и ранее, основным источником получения терапии ингибиторами PCSK9 для пациентов, по мнению ПВ, остаются их собственные средства – 565 (55,7%). В то же время 103 (42,4%) РМО амбулаторного звена указывают на использование региональных программ и льгот, а 19 (36,6%) ГВС по-прежнему считают, что терапия, в основном, предоставляется в рамках законченных случаев лечения по клинико-статистическим группам (Таблица 32).

Таблица 32 – Каналы финансирования, используемые для получения терапии ингибиторами PCSK9

Вариант ответа (возможен выбор нескольких ответов)	Практикующие врачи	Руководители МО	ГВС
Региональные программы / региональная льгота, n (%)	218 (21,5%)	103 (42,4%)	14 (26,9%)
Федеральная льгота, n (%)	112 (11%)	62 (25,5%)	17 (32,7%)
КСГ, n (%)	85 (8,4%)	6 (2,5%)	19 (36,6%)
Из личных средств пациента, n (%)	565 (55,7%)	61 (25,1%)	2 (3,8%)
Иное, n (%)	35 (3,4%)	11 (4,5%)	0 (0%)
Примечание – ГВС – главные внештатные специалисты, КСГ – клинико-статистическая группа заболеваний, МО – медицинские организации.			

По данным 164 (67,5%) РМО амбулаторного звена и 39 (75%) ГВС наблюдается положительная динамика в увеличении числа пациентов, получающих льготную ГЛТ по решению врачебной комиссии. В то же время возможность получения пациентами инновационной ГЛТ через договоры пожертвования или участие в научных и клинических протоколах, по мнению большинства респондентов обеих групп, остаётся ограниченной (160, 65,8% РМО амбулаторного звена и 26, 50% ГВС).

Сформирован профессиональный консенсус о целесообразности включения инновационной терапии в программу ЛЛО как дополнительного инструмента для достижения целевых уровней ХС ЛНП, что способно улучшить реализацию ключевых задач липидологии и снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (899, 88,5% ПВ, 218, 89,7% РМО амбулаторного звена и 50, 96,2% ГВС).

Создание специализированного липидного кабинета или центра считают важным 208 (85,6%) РМО амбулаторного звена и 46 (88,5%) ГВС, однако лишь 79 (32,5%) и 21 (40,4%) из них обеспечивают их фактическое функционирование. Основной барьер — недостаток средств для организации полноценного подразделения (129, 53,1% РМО амбулаторного звена и 25, 48,1%) ГВС). По этой же причине ограничено проведение генетического и каскадного скрининга (148, 60,9% РМО амбулаторного звена и 35, 67,3% ГВС).

Ведение регистра пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена организовано у 118 (48,6%) РМО амбулаторного звена и 21 (40,4%) ГВС, при этом 103 (42,4%) руководителей и 24 (46,2%) ГВС отмечают отсутствие возможности для его поддержания. Аналогичная ситуация наблюдается с регистром пациентов с доказанной непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) (151, 62,1% РМО амбулаторного звена и 28, 53,9%) ГВС).

По данным 158 (65%) РМО амбулаторного звена в большинстве регионов ведётся регистр пациентов с экстремально высоким ССР, что не полностью совпадает с данными ГВС, 24 (47,9%) из которых указывают на отсутствие возможности ведения такого регистра.

Результаты повторного опроса демонстрируют активное и регулярное использование телемедицинских технологий формата «врач-врач» при сложных клинических ситуациях, по данным большинства РМО амбулаторного звена и ГВС (177, 72,8% и 39, 75% соответственно). Что касается привлечения ведущих экспертов регионального и федерального уровня для разбора сложных случаев в липидологии, мнения специалистов разделились: 110 (45,3%) РМО амбулаторного звена и 25 (48,1%) ГВС отмечают значительное увеличение консультативной поддержки, в то время как 124 (51%) руководителей и 27 (51,9%) ГВС считают, что частота привлечения экспертов осталась без изменений.

Результаты опроса в рамках образовательного блока опросника

Регулярность проведения образовательных мероприятий для врачей с целью актуализации знаний о диагностике и лечении нарушений липидного обмена значительно возросла по мнению 151 (62,1%) РМО амбулаторного звена и 36 (69,2%) ГВС. Что касается важности разработки и реализации обучающих программ для пациентов, направленных на повышение информированности и приверженности лечению, 197 (81,1%) РМО амбулаторного звена и 42 (80,8%) ГВС продолжают обеспечивать их проведение. При этом часть респондентов не считает это приоритетным, считая, что пациенты недостаточно заинтересованы в участии в подобных программах (46, 18,9% РМО амбулаторного звена и 8, 15,4% ГВС).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Обсуждение результатов фенотип-генетического профилирования основной выборки и сравнения с итальянской когортой

В данном диссертационном исследовании был проведён комплексный анализ клинических, генетических и биохимических характеристик когорты пациентов с фенотипом СГХС в Северо-Западном федеральном округе РФ. Основными задачами первого блока исследования явились определение генетической структуры данной когорты с оценкой частоты выявления патогенных/условно патогенных вариантов в генах, участвующих в метаболизме липидов, среди пациентов с фенотипом СГХС, а также оценка эффективности существующих подходов к клинической диагностике СГХС в сопоставлении с результатами генетического исследования. Изучение генетической архитектуры СГХС в отдельных локальных популяциях имеет важнейшее значение, поскольку варианты, ранее классифицированные как VUS, в конкретной популяции при применении критериев ACMG могут быть реклассифицированы в патогенные.

В когорте из 261 взрослого пациента доля генотип-положительных лиц составила 60,2% и была наиболее высокой в младших возрастных группах по сравнению с пациентами в возрасте 45–64 лет и лицами старше 65 лет. Средний максимальный уровень ХС ЛНП у генотип-положительных взрослых пациентов был выше, чем у генотип-негативных лиц. В то же время концентрации Лп(а) между группами статистически значимо не различались, что подтверждает представление независимости данного фактора сердечно-сосудистого риска от основных генетических вариантов, ассоциированных с СГХС. Ожидаемо, у пациентов с генетически подтверждённой СГХС значительно чаще выявлялись сухожильные ксантомы, тогда как частота встречаемости липоидной дуги роговицы среди взрослых была сопоставимой с таковой в генотип-негативной группе. Эти результаты подчёркивают тот факт, что, хотя определённые клинические признаки и более характерны для моногенной природы заболевания,

их отсутствие не исключает необходимости проведения комплексной генетической диагностики и говорит скорее о длительности экспозиции повышенных значений ХС ЛНП и несвоевременности диагностики состояния.

Среди генотип-положительных пациентов большинство являлись носителями вариантов в гене *LDLR*, что согласуется с ранее опубликованными данными, согласно которым патогенные варианты *LDLR* обусловливают до 90% случаев СГХС в мире, при этом среди носителей одного и того же варианта *LDLR* отмечается значительная фенотипическая вариабельность и сложные взаимосвязи между генотипом и фенотипом [272]. Наиболее распространённым патогенным вариантом, выявленным у 21 пациента, был вариант в гене *LDLR*: rs121908038 (c.1202T > A, p.Leu401His), который, согласно литературным данным, является причиной клинически значимого фенотипа СГХС, в том числе в российской популяции [273; 274]. На молекулярном уровне данная замена локализована в домене гомологии с предшественником эпидермального фактора роста, приводя к замене гидрофобного остатка лейцина на крупный полярный остаток гистидина [275]. Это конформационное изменение дестабилизирует локальную структуру рецептора и приводит к комбинированному молекулярному дефекту 2-го и 5-го классов [275]. В первую очередь нарушенная структура препятствует нормальному созреванию белка и его внутриклеточному транспорту из эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране, инициируя его преждевременную деградацию. Во-вторых, у части рецепторов, которым удаётся достичь поверхности гепатоцитов, нарушается механизм pH-зависимой диссоциации от липопротеида низкой плотности в кислой среде ранних эндосом. В результате блокирование высвобождения лиганда нарушает процесс рециркуляции рецептора, приводя к его лизосомальной деградации, выраженному снижению количества рецепторов на клеточной мембране и клинической манифестации заболевания [275].

Варианты в других генах, ассоциированных с развитием СГХС, встречались реже и составляли менее 10% случаев в обследованной выборке. Анализ показал, что подавляющее большинство сердечно-сосудистых событий было связано с

вариантами в гене *LDLR* – они были зарегистрированы у 22 пациентов этой подгруппы. Для сравнения, среди лиц с вариантами в гене *APOB* аналогичные события наблюдались только у четырёх пациентов. Примечательно, что единственный зарегистрированный случай сердечно-сосудистого события у носителя варианта в гене *PCSK9* был зафиксирован на фоне комбинированного генетического дефекта – у данного пациента одновременно был выявлен патогенный вариант в гене *APOB*. Полученные данные подтверждают современные представления о том, что патогенные варианты в гене *LDLR* обладают более выраженным атерогенным потенциалом и определяют наиболее тяжёлый клинический фенотип заболевания даже по сравнению с другими моногенными причинами СГХС. Вероятно, это обусловлено тем, что у пациентов с патогенными вариантами в гене *LDLR* наблюдаются более высокие уровни ХС ЛНП, чем у носителей патогенных вариантов в других генах, ответственных за развитие СГХС; аналогичная закономерность была выявлена и в нашей когорте пациентов. В свою очередь более высокие уровни ХС ЛНП с момента рождения приводят к формированию большей кумулятивной нагрузки холестерином, которая закономерно способствует более раннему прогрессированию АССЗ. Важно отметить, что разнообразие патофизиологических механизмов при выявленных генетических вариантах может влиять на степень нарушения функции LDLR и потенциальную эффективность фармакологических методов лечения. Например, ингибирование PCSK9 моноклональными антителами не окажет эффекта при полной утрате функции LDLR, тогда как потенциальная AAV-опосредованная гиперэкспрессия LDLR может оказаться неэффективной при генетически обусловленной гиперфункции PCSK9. Таким образом, с учётом постоянно расширяющегося спектра инновационных биологических методов лечения знание точной генетической природы СГХС способствует существенному повышению эффективности терапии.

Отдельного внимания в рамках данного исследования требует группа пациентов с фенотипом СГХС и спорными результатами молекулярно-генетического тестирования, включившими в себя варианты неопределенной

клинической значимости – VUS, в генах, достоверно ассоциированных с фенотипом СГХС, а также варианты в других генах, связанных с метаболизмом липидов, для которых отсутствуют убедительные доказательства их причинной роли в развитии фенотипа СГХС. Так, варианты *LDLRAP1* считаются причинными только для аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемии, тогда как их клиническое и лабораторное значение в гетерозиготном состоянии, а также ассоциация с фенотипом СГХС остаются предметом дискуссии. Кроме того, у одного из пациентов был выявлен вариант p.Leu167del – единственный известный на сегодняшний вариант в *APOE*, ассоциированный с фенотипом СГХС [276]. Группа спорных вариантов может представлять значительный генетический потенциал для расширения перечня генов, ответственных за развитие СГХС, а также для выявления новых, значимых для фенотипа заболевания, вариантов в генах, ассоциированных с метаболизмом липидов. Дальнейшее изучение данного вопроса может способствовать объяснению случаев СГХС-подобного фенотипа, при которых молекулярно-генетическое тестирование не выявляет патогенных/условно-патогенных вариантов в ключевых генах, ответственных за развитие СГХС. Необходимо проведение более комплексного изучения генетической основы заболевания в различных популяциях, поскольку нельзя исключить вклад ещё не идентифицированных генов, отвечающих за развитие СГХС, а также полигенных факторов риска и вторичных причин дислипидемии. Важно отметить, что согласно современных данным, клинические исходы в популяции пациентов с СГХС существенно различаются в зависимости от генетического статуса: у лиц с патогенным вариантом в генах, отвечающих за развитие СГХС, риск развития ИБС в 6 раз выше по сравнению с пациентами с аналогичными уровнями ХС ЛНП, однако без патогенного варианта и в 22 раза выше – по сравнению с популяцией лиц с нормальным уровнем холестерина [46; 119]. Вероятно, это различие в уровне ССР обусловлено влияние кумулятивного бремени холестерина на сосудистую стенку. У пациентов с высоким полигенным риском без моногенной причины дислипидемии повышение уровня ХС ЛНП не обязательно имеет врождённый характер и часто модулируется возрастом,

образом жизни и факторами окружающей среды, что приводит к меньшей продолжительности воздействия повышенного уровня холестерина на сосудистую стенку. Тем не менее, генотип-негативные пациенты с выраженным повышением ХС ЛНП должны быть отнесены к повышенному ССР с последующим принятием решения о ГЛТ согласно клиническим рекомендациям.

Важно отметить, что последние достижения в области полногеномного секвенирования позволили выявить новые глубокие интронные варианты *LDLR*, которые демонстрируют выраженную совместную сегрегацию с фенотипом СГХС в семьях пациентов [280]. Исследование этих интронных областей имеет важное значение у генотип-негативных пациентов с СГХС, поскольку некоторые варианты способны приводить к образованию преждевременных стоп-кодонов. Аналогичным образом, варианты в гене *APOB* могут характеризоваться неполной пенетрантностью в семейных когортах. В связи с этим всё чаще рекомендуется полногеномное исследование всего гена *APOB*, поскольку патогенные варианты, вызывающие аутосомно-доминантную гиперхолестеринемию, нередко локализуются за пределами геномных областей, традиционно включаемых в генетический скрининг [281; 282].

Кроме того, важно учесть, что в структуре пациентов с фенотипом СГХС могут встречаться лица с вариантами в генах, которые классически не относятся к данному заболеванию. Так, в обследованной когорте у двух пациентов действительно были обнаружены варианты неопределенной клинической значимости в генах *ABCG5* и *ABCG8*, что подчёркивает молекулярную гетерогенность исследуемой группы. Эти результаты имеют важное клиническое значение - классический фенотип СГХС, определяемый в соответствии с критериями шкалы DLCN, не является полностью специфичным. Данный фенотип может имитироваться другими генетически детерминированными нарушениями липидного обмена, прежде всего ситостеролемией и дисбеталипопротеинемией. Ситостеролемия – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными или вероятно патогенными вариантами в генах *ABCG5* или *ABCG8*, характеризующееся выраженным повышением

уровня ХС ЛНП, сухожильными ксантомами и преждевременным атеросклерозом, вследствие чего клиническая дифференциальная диагностика с тяжёлой гетерозиготной или гомозиготной формами СГХС зачастую затруднена [277]. Аналогично, дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия III типа), преимущественно обусловленная вариантами в гене *APOE*, может проявляться существенными повышением уровней ХС ЛНП и ТГ, а также кожными ксантомами, что существенно «перекрывает» классический фенотип СГХС [278]. В ряде исследований патогенные варианты СГХС были выявлены у пациентов, которым ранее был установлен диагноз семейной комбинированной гиперлипидемии, что послужило основанием для недавно предложенной клинической классификации подтипа СГХС - с гипертриглицеридемией. При этом все же распространенность гипертриглицеридемии среди пациентов с СГХС остается менее 20%, что значительно меньше, чем среди пациентов с семейной комбинированной гиперлипидемией [279].

Обнаружение описанных выше вариантов в когорте пациентов с классическим тяжелым фенотипом СГХС демонстрирует важное ограничение традиционных диагностических алгоритмов – различные молекулярно-генетические механизмы могут приводить к практически идентичному клиническому и лабораторному фенотипу, в связи с чем, целесообразно рассмотрение возможности применения расширенного молекулярно-генетического тестирования с использованием NGS-панелей, включающих более широкий спектр генов, отвечающих за метаболизм липидов, не ограничиваясь классическими генами *LDLR, APOB* и *PCSK9*. Такой комплексный подход не только обеспечит точную окончательную диагностику, но и будет иметь важное значение для определения терапевтических стратегий. Так, базовая терапия СГХС, в частности статинами, может быть менее эффективной при таких состояниях, как ситостеролемия, при которой основой лечения являются специфические диетические ограничения (исключение фитостеролов) и эзетимиб. Таким образом, применение расширенных NGS-панелей позволит реализовать

персонализированный подход к лечению и избежать терапевтических ошибок у пациентов с фенотипом СГХС, однако иной генетической предиспозицией [120].

Анализ взаимосвязи между категориями клинической вероятности СГХС в соответствии со шкалой DLCN и результатами генетического тестирования выявил последовательное увеличение доли генетически подтверждённых случаев по мере повышения количества баллов. Так, в группе с определённой СГХС (> 8 баллов) доля пациентов с патогенными/вероятно патогенными вариантами составила 78,49%, тогда как доля генотип-отрицательных пациентов – 20,43%. Однако, важно отметить высокий процент положительных результатов генетического тестирования в группе возможной СГХС (3–5 баллов), что демонстрирует недостаточную чувствительность клинических критериев шкалы DLCN и подчёркивает актуальность разработки более точных диагностических инструментов для раннего выявления СГХС, кроме того обосновывает важность генетического тестирования всех пациентов с подозрением на СГХС, включая группу невысокой клинической вероятности наличия заболевания. В литературе встречаются работы с более радикальным подходом, который, в целом, подвергает сомнению целесообразность использования шкалы DLCN. Так, в работе Ferch M. с соавторами, на выборке из 469 пациентов двух австрийских липидных клиник было показано, что использование шкалы DLCN не превосходит ХС ЛНП до начала лечения (Δ = 0,006, p = 0,660) в точности выявления пациентов с положительными результатами молекулярно-генетического тестирования, а пороговый уровень ХС ЛНП – 190 мг/дл в сравнении со шкалой DLCN≥ 6 демонстрирует высокую чувствительность (84,9% против 53,8%) и приемлемую специфичность (39,0% против 84,1%) [124].

Если говорить о сопоставлении полученных результатов с данными регистра пациентов с СГХС в северной части Италии, необходимо отметить более высокую частоту генотип-положительных результатов в итальянской когорте по сравнению с российской, возможно, во многом в силу большой доли обнаруженных вариантов неопределенной клинической значимости в последней. При этом важно отметить отсутствие существенных различий в базовых

характеристиках обеих когорт за исключением различий в уровнях ХС ЛНП до начала лечения (выше – в российской когорте) и высокую сопоставимость данных групп с точки зрения вероятности клинического диагноза СГХС согласно шкале DLCN. Логичным объяснением данного наблюдения представляется недостаточная изученность генетической структуры СГХС в РФ, а также иных факторов, потенциально влияющих на фенотип пациентов с нарушениями липидного обмена. В рамках данной работы было обнаружен ряд новых вариантов, не обнаруженных в рамках регистровых исследований СГХС в других странах, что также указывает на, вероятно, различную генетическую архитектуру заболевания в различных этнических выборках. Ранее гетерогенность вариантов, ответственных за молекулярно-генетические причины СГХС, была продемонстрирована в ряде публикаций [49; 283; 284], что подчеркивает важность создания локальных регистров [285]. Более того, в данном исследовании было обнаружено, что большинство вариантов были специфичны для каждой когорты: так, среди патогенных/вероятно патогенных вариантов и вариантов неопределенной клинической значимости в выборках Северо-Западного федерального округа России и северной части Италии только 5% и 4% соответственно были идентичны. Следует отметить также, что в российской выборке среди генотип-положительных лиц с СГХС наблюдался более тяжелый фенотип, с более высокими уровнями ХС ЛНП до начала лечения и более высокой распространенностью ранней ИБС, что с учетом отсутствия вторичных причин предполагает ассоциацию этих патогенных вариантов с более тяжелым клиническим проявлением заболевания и/или вклад полигенного риска.

Отдельного внимания заслуживает группа лиц с фенотипом СГХС и вариантами неопределенной клинической значимости, особенно в российской когорте с СГХС в силу ее многочисленности. С учетом тяжести клинических проявлений, вероятно, некоторые из этих вариантов на самом деле являются патогенными/вероятно патогенными, хотя их функциональная роль в настоящее время не подтверждается имеющейся информацией или исследованиями ex vivo или in vitro. Важно отметить, что в анализе общедоступных вариантов в генах,

ответственных за развитие СГХС, по всему миру, проведенном в 2018 году Chora JR с соавторами [222], Италия и РФ вошли в перечень 20 стран с наибольшим количеством различных предполагаемых патогенных вариантов в гене *LDLR*, описанных по типу и функциональному исследованию, однако только 12 из 38 ненулевых вариантов (например, миссенс-мутации/синонимичные мутации/мутации сплайсинга/интронные мутации/небольшие инсерции/делеции в рамке считывания/регуляторные мутации) были оценены функциональными исследованиями в РФ [222]. Это связано с тем, что лишь немногие группы располагают возможностью проведения функциональных исследований – наибольшая доля функционально протестированных вариантов в гене *LDLR* приходится на Португалию (56,2%) и Испанию (43.0%) [286–288].

Таким образом, генетическая архитектура пациентов с СГХС характеризуется высокой вариабельностью. Результаты нашего исследования подтверждают молекулярно-генетическую гетерогенность среди пациентов с СГХС в Италии и России. Дальнейшее наблюдение пациентов с тяжелым клиническим фенотипом заболевания и установление причинно-следственной связи с выявленными генетическими вариантами является фундаментальной задачей персонализированного подхода в лечении пациентов с СГХС. В рамках упоминания ограничений данного исследования необходимо отметить сравнительно небольшой размер когорт обеих стран, однако основная цель данного субисследования заключалась в демонстрации популяционных различий среди пациентов с фенотипом СГХС при идентичных критериях включения, но различных географически. Полученные результаты дают основания для проведения более крупных рандомизированных многоцентровых популяционных исследований с целью дальнейшего уточнения фенотип-генотипических паттернов СГХС.

4.2. Обсуждение результатов ультразвуковой оценки толщины ахилловых сухожилий в рамках шкалы DLCN

В рамках данного блока работ было продемонстрировано, что ультразвуковая оценка толщины ахилловых сухожилий в сравнении с пальпаторной улучшает диагностику СГХС. Более того, ультразвуковое исследование представляет собой важную опцию детекции пациентов с СГХС в ситуациях, когда молекулярно-генетическое тестирование недоступно, поскольку распространенность ксантом, выявляемых с помощью ультразвукового исследования, была значимо выше у пациентов с СГХС с патогенными и вероятно патогенными вариантами, отвечающими за развитие СГХС, в сравнении с пациентами с отрицательными результатами генетического тестирования.

В 2023 году, уже после опубликования результатов настоящего исследования, были представлены данные работы группы швейцарских ученых под руководством Maria de Montmollin [270], целью которой являлась оценка того, позволяет ли ультразвуковая оценка ахилловых сухожилий выявлять больше ксантом по сравнению с пальпаторной оценкой. В исследовании приняли участие 100 пациентов с уровнем ХС ЛНП ≥ 4 ммоль/л. При пальпаторной оценке ксантомы ахилловых сухожилий были выявлены лишь у 23% пациентов, при ультразвуковом исследовании – у 60%. В результате, у 43% пациентов был установлен вероятный/определенный диагноз СГХС согласно шкале DLCN при использовании пальпаторной оценки наличия ксантом по сравнению с 72% – при использовании ультразвукового исследования. К существенным ограничениям данного исследования, однако, следует отнести отсутствие результатов молекулярно-генетического исследования пациентов, которые в некотором роде могли бы выступать в качестве референса при интерпретации полученных результатов.

В рамках данного многоцентрового исследования был использован стандартизованный протокол ультразвукового исследования, единый для всех центров, однако, необходимо отметить отсутствие эталонного методического

стандарта оценки толщины ахилловых сухожилий, что не позволяет обозначить четкие критерии, при которых должно быть зафиксировано наличие ксантом и не позволяет говорить об универсальности методики [265]. Одним из первых исследований, в котором была реализована попытка определения порогового значения толщины ахиллового сухожилия, стала работа Descamps O.S. с соавторами 2001 года [266]. При оценке чувствительности и специфичности клинической и ультразвуковой оценки ахилловых сухожилий у 127 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС и 160 пациентов из контрольной группы в Бельгии было показано, что толщина сухожилия более 5,8 мм оказалась наиболее оптимальным пороговым значением для диагностики СГХС, обеспечивая чувствительность 75% и специфичность 85%. Анализ изменения толщины сухожилия в зависимости от возраста и пола показал, что этот данный критерий лучше работает у женщин старше 45 лет и у мужчин моложе 45 лет. На основании серии локальных исследований в 2017 году были представлены пороговые значения для диагностики ксантом ахилловых сухожилий с помощью ультразвукового исследования в Японии: 6,0 мм – для мужчин и 5,5 мм – для женщин [267]. В Соединенных Штатах предлагается пороговое значение 6 мм с чувствительностью и специфичностью 91% [269], в Испании значения различаются в зависимости от возраста и пола: для мужчин в возрасте 45 лет и младше пороговое значение составляет 5,3 мм (чувствительность 49%, специфичность 91%), а для лиц в возрасте 46 лет и старше – 5,7 мм (чувствительность 75%, специфичность 89%); для женщин в возрасте 50 лет и младше пороговое значение составляет 4,8 мм (чувствительность 50%, специфичность 88%), а для лиц в возрасте 51 года и старше – 4,9 мм (чувствительность 67%, специфичность 81%) [268]. Поиск оптимальных значений для унифицированного протокола оценки толщины ахилловых сухожилий с учетом гендерных и возрастных для других этнических когорт должен стать предметом дальнейшего изучения.

С учетом того, что толщина ахиллова сухожилия была ассоциирована с кумулятивной нагрузкой ХС ЛНП, вероятно, ультразвуковая методика может

быть полезна в идентификации более высокого сердечно-сосудистого риска вследствие кумулятивной длительной экспозиции повышенных значений ХС ЛНП, подчеркивая возможное прогностическое значение этого клинического инструмента. В подтверждение результатов, полученных в данном исследовании, следует отметить работу 2025 года Michikura M. с соавторами, в рамках которой оценивалась связь толщины ахилловых сухожилий с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и параметрами липидного профиля. В исследование было включено 450 пациентов с фенотипом СГХС. Толщина ахилловых сухожилий оценивалась с помощью ультразвукового исследования. Скорость утолщения увеличивалась как для ахилловых сухожилий, так и для комплекса интима-медиа сонной артерии в зависимости от возраста ($p < 0,001$). У лиц до 18 лет утолщения комплекса интима-медиа не наблюдалось, однако у 39% обследованных отмечалось утолщение ахилловых сухожилий. Пороговые значения кумулятивного показателя ХС ЛНП для утолщения ахилловых сухожилий и толщины интима-медиа сонной артерии, рассчитанные на основе ROC-кривых, составили 9210 мг/дл*год (AUC: 0.66, 95 % ДИ: 0,61–0,72) для ахилловых сухожилий и 11255 мг/дл*год (AUC: 0,79, 95 % ДИ: 0,75–0,84) для толщины интима-медиа сонной артерии. Была выявлена значимая ассоциация между толщиной ахилловых сухожилий и кумулятивным уровнем ХС ЛНП (мужчины: $R = 0,48$, $p < 0.001$, женщины: $R = 0,33$, $p < 0.001$). В заключении подчеркивается, что полученные результаты демонстрирует преимущество ультразвукового исследования толщины ахилловых сухожилий в сравнении с толщиной интима-медиа сонных артерий в прогнозировании степени кумуляции липидов в тканях, особенно у молодых лиц [271].

4.3. Обсуждение результатов протеомного анализа

В рамках данного блока работы был рассмотрен вопрос о том, может ли протеомика быть инструментом для идентификации лиц, классифицированных как СГХС либо по результатам генетического тестирования, либо согласно

высокой оценке клинической вероятности наличия заболевания, однако при отсутствии патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие СГХС. Было обнаружено, что как клинически, так и генетически подтвержденная СГХС демонстрирует значительные различия в ряде специфических белков плазмы по сравнению с общей популяцией. Стратегия машинного обучения, примененная в группе СГХС и группе валидации, для поиска комбинации белков, наиболее точно отражающей эти вариации, показала, что уровни нескольких белков были повышены в плазме пациентов с СГХС, причем FGF-5 позволял дифференцировать эти группы наиболее значимо не только по сравнению с лицами из контрольной группы без нарушений липидного обмена, но и по сравнению с лицами без СГХС, однако с гиперхолестеринемией, даже при сопоставимых уровнях ХС ЛНП. Значение AUC, полученное с помощью стратегии градиентного бустинга машинного обучения, подтверждает высокую чувствительность этих результатов, которая не могла быть достигнута с помощью обычных моделей логистической регрессии для обработки больших наборов данных [225]. Поскольку высокая значимость FGF-5 превзошла все остальные идентифицированные белки, было проверено, могут ли другие белки способствовать дифференциации пациентов с СГХС и без после исключения FGF-5. Ряд других белков также внес значительный вклад в AUC по сравнению с исходными моделями, однако, наши данные демонстрируют, что FGF-5 был единственным белком, который оказался прогностически важным как в основной когорте СГХС, так и в когорте валидации СГХС, и, что наиболее важно, единственным белком, который позволял дифференцировать СГХС (как клиническую, так и генетически верифицированную) от пациентов с гиперхолестеринемией, однако без СГХС, даже при сопоставимом уровне ХС ЛНП. Тем не менее, когда FGF-5 был исключен из моделей, уровни ряда других белков, ассоциированных с воспалением, сосудистой кальцификацией и фиброзом, такие как BMP-6 [226], CASP-8 [227], OPN [228], TR-AP [229], значимо различались в группе генетически верифицированной СГХС и контрольной группе, в то время как 4E-BP1 [230], CD6 и CDCP1 [231], MMP7

[232], и вновь TR-AP – в группе клинической СГХС в сравнении с контрольной группой. Таким образом, согласно полученным результатам FGF-5 может быть рассмотрен как индикатор СГХС, независимо от наличия других маркеров повышенного сосудистого воспаления, вторичного по отношению к кумулятивному воздействию повышенных значений ХС ЛНП. В рамках подтверждения данной гипотезы разработка шкалы, включающей в себя как результаты генетического тестирования, так и протеомного анализа с включением вышеперечисленных маркеров, представляется следующим шагом в данной работе.

Сравнение полученных данных с результатами других исследований не представляется возможным в связи с тем, что опубликованные работы, в основном, выполнены на выборке пациентов с другой нозологией, либо преследуют другие цели и задачи или используют иные методики в рамках омиксных технологий. В 2021 году группой чешских ученых под руководством Dlouha D. была выполнена работа, целью которой являлся анализ влияния двух различных методов лечения на широкий спектр плазменных белковых биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СГХС [248]. В исследование было включено 18 человек (средний возраст – 55,4 ± 13,1 лет) с СГХС, получающих ГЛТ и 14 пациентов (средний возраст – 58,0 ± 13,6 лет), получающих комбинированное лечение ГЛТ и процедурами афереза. Был оценен профиль 184 белков, ассоциированных с ССЗ, с использованием PEA. ГЛТ оказывала значимое влияние (все $p < 0,01$) на 10 белков плазмы (TM, DKK1, CCL3, CD4, субъединица B PDGF, AGRP, IL18, THPO и LOX1 снизились; ST2 увеличился). При комбинированном лечении ГЛТ в сочетании с аферезом оказывала значимое влияние на 18 белков плазмы (LDLR, PCSK9, MMP-3, GDF2, CTRC, SORT1, VEGFD, IL27, CCL24 и KIM1 снизились; OPN, COL1A1, KLK6, IL4RA, PLC, TNFR1, GLO1 и PTX3 увеличились) (все $p < 0.006$). В заключении авторами подчеркивается, что ГЛТ повлияла, в основном, на биомаркеры, участвующие в функциях сосудистого эндотелия.

Уже после публикации результатов настоящего исследования, в 2025 году была опубликована работа Blaha V. с соавторами, целью которой явился анализ профиля протеома плазмы у пациентов с СГХС и без, получавших в качестве ГЛТ ингибиторы PCSK9 [249]. В рамках исследования было проанализировано 132 образца плазмы 38 пациентов (средний возраст 63 ± 9,2 года) до начала лечения, затем на 3-м, 6-м и 12-м месяцах терапии. Независимо от ГЛТ, были выявлены 25 белков плазмы с различной степенью нарушения регуляции при сравнении лиц с СГХС и без нее ($p < 0,05$). Наиболее часто встречающимися белками были IVL, PLIN1, ADOPQ и IGHG4. На фоне терапии ингибиторами PCSK9 было идентифицировало семь белков с нарушениями регуляции: CPN1, SELENOP, KRT9, ALCAM, APLP1, IGKV2D-29 и PLIN.

Еще одно исследование было опубликовано в 2025 году, целью которой явилась оценка специфических изменений, связанных с генетическим статусом и фенотипической изменчивостью посредством липидомного и протеомного анализа у пациентов с генетически подтвержденной СГХС (20 пациентов) в сравнении с группой с фенотипом СГХС, однако отрицательными результатами молекулярно-генетического тестирования (19 пациентов) и группой контроля [246]. Результаты продемонстрировали наличие различий в циркулирующем метаболоме и липидоме двух групп. Как и ожидалось, большинство идентифицированных классов липидов были выше в обеих группах СГХС по сравнению с лицами из контрольной выборки. Примечательно, что сфингомиелины продемонстрировали потенциал в дифференциации пациентов с генетически верифицированной СГХС от пациентов лишь с фенотипом заболевания. Полученные результаты были подтверждены многофакторным регрессионным анализом с учетом возраста, пола и ГЛТ, а также ROC-анализом. В заключении авторы предполагают, что наличие характерной липидомной подписи у пациентов с СГХС может быть ассоциировано с повышенным сердечно-сосудистым риском, что требует дальнейшего изучения.

Наконец, в том же 2025 году опубликованы данные корейского регистра СГХС. Целью работы явилась оценка потенциальной способности протеинов

дифференцировать пациентов с СГХС от здоровых лиц в группе контроля. Для реализации данной задачи было проанализировано 4861 протеина с использованием метода жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Результаты продемонстрировали значимые различия между группами и наличие уникальной протеиновой подписи у пациентов с СГХС, что рассматривается как важный инструмент для диагностики и стратификации ССР у пациентов с СГХС, однако нужно отметить, что данная работа базируется на образцах крови 6 пациентов с СГХС и 6 человек в группе контроля [90].

Безусловно, полученные в данной работе данные нуждаются в логичной отсылке к биологическому смыслу данной связи, однако, в настоящее время причины повышения уровня FGF-5 при СГХС не ясны. Известно, что FGF-5 играет важную роль в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, связываясь с различными изоформами рецепторов фактора роста фибробластов в ответ на воспалительные стимулы [233]. Кроме того, FGF-5 взаимодействует с множеством онкогенов и нижестоящих медиаторов, участвующих в стимулировании пролиферации клеток и изменениях теломеразного механизма, регулирующего клеточное старение [234; 235; 236; 237].

Эти биологические гипотезы согласуются с данными, представленными в литературе, косвенно свидетельствующими о потенциальной биологической роли FGF-5. В работе Yang X с соавторами было показано, что FGF-5 опосредует пролиферацию фибробластов, взаимодействуя с протоонкогеном Src, который способствует взаимодействию между сигнальным трансдуктором и активатором транскрипции 3 – STAT-3, регулятором клеточного липидного метаболизма и FGFRs32, а снижение регуляции SRC приводит к заметному уменьшению FGF-опосредованной активации STAT в эндотелиальных клетках [240]. Данные же, касающиеся клеточного старения, согласуются с рядом исследований, в которых у пациентов с СГХС отмечалась более короткая длина теломер и повышенная активность теломеразы в лейкоцитах [238; 239].

Ткани, которые продуцируют циркулирующий FGF-5, также на сегодняшний день не идентифицированы. Стоит упомянуть лишь работу, в

рамках которой почти 30 лет назад было показано, что адаптивная трансплантация гена FGF-5 с помощью вирусных векторов в коронарные сосуды улучшает кровоток и сердечную функцию [247], а FGF-5 обнаруживается в нескольких тканях сердца с относительно высокой экспрессией.

Если говорить о потенциальной взаимосвязи FGF-5 с сердечно-сосудистыми событиями, важно отметить два крупных исследования на больших выборках, включая данные биобанка Великобритании, в рамках которых была продемонстрирована ассоциация варианта связывания сайта транскрипции в локусе FGF5 (rs13125101) с ССЗ [241; 242]. Нельзя исключить, что эти данные являются отражением влияния длительной экспозиции повышенными значениями ХС ЛНП, характерной для СГХС, как на эпигенетические факторы, так и на клеточные метаболические последствия посредством регуляции транскрипции этого фактора, первоначально участвовавшего в пролиферации клеток и апоптозе. Возможно, протеомика плазмы демонстрирует наличие сосудистого воспаления, вызванного длительно персистирующими высокими значениями ХС ЛНП при СГХС, однако необходимо учесть и различия в системной биологии СГХС, связанной с экспозомом [243]. Не исключается и вероятность того, что FGF-5 является независимым индикатором патофизиологического процесса, уникального для СГХС. Все вышеперечисленные гипотезы гипотезы требуют дополнительных экспериментальных исследований, поскольку целевой характер протеомной панели, использованной в данной работе, может ограничивать общую картину.

Использование технологии PEA, сочетающей антитела с уникальными олигонуклеотидами для проведения этапов амплификации на основе ПЦР, гарантирует уникальную возможность обнаружения белков с низкой концентрацией с оптимальной чувствительностью, недостижимой при использовании стандартных методов молекулярной биологии. Однако, подход относительного обогащения, который нормализует относительные изменения всего набора тестируемых белков, не дает представления о фактических концентрациях идентифицированных белков в плазме. С этой целью одним из

этапов в работе было выполнено тестирование уровней FGF-5 в плазме методом ИФА. Полученные данные подтверждают вывод о том, что в выборках СГХС двух различных стран наблюдается среднее увеличение уровня FGF-5 более, чем в 10 раз.

В одном из небольших исследований 2018 года повышенные уровни циркулирующего FGF-5 наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией [244]. В другой работе 2024 года было показано, что повышенное систолическое и диастолическое артериальное давление способствует увеличению уровня циркулирующего FGF-5, который, по-видимому, участвует в ремоделировании сердца, ассоциированном с артериальной гипертензией, а также в повышении восприимчивости к сердечной недостаточности [245]. В заключении FGF-5 был предложен в качестве потенциального биомаркера риска ремоделирования сердца и сердечной недостаточности, ассоциированных с гипертензией. На данный момент влияние повышенного уровня FGF-5 на пациентов с СГХС не доказано, однако, можно предположить, что в этом процессе участвует отрицательное ремоделирование миокарда, опосредованно приводящее к повышению сердечно-сосудистого риска. На данном этапе нельзя исключить, что FGF-5 может являться лишь биомаркером этого заболевания, не играя причинной роли.

Одним из ограничений нашего исследования является относительно небольшое количество пациентов с СГХС, однако данные были подтверждены в когортах двух стран: России и Италии, что делает вероятность случайных результатов достаточно низкой, кроме того они подтверждены прямым ИФА в разных популяциях. Вторым ограничением является то, что в контрольной группе не проводилось генетическое тестирование на наличие вариантов в генах, отвечающих за развитие СГХС. Однако, в Копенгагенском эпидемиологическом исследовании было показано, что частота встречаемости лиц, определенных как маловероятная СГХС согласно шкале DLCN, но имеющих патогенный вариант в генах, отвечающих за развитие СГХС, варьируется в диапазоне от 0,08% до 1,2% [246], в связи с этим крайне маловероятным представляется обнаружение лиц с СГХС среди лиц контрольной группы, а единичные случаи не повлияют на

величину эффекта наблюдений в модели максимального правдоподобия. Однако, для подтверждения полученных данных этого необходимы более крупные исследования.

Важно отметить, что большинство пациентов в исследовании принадлежали европеоидной расе, в связи с чем результаты исследования целесообразно валидировать в выборках пациентов с СГХС других этнических групп. Кроме того, в наш анализ были включены только пациенты с патогенными вариантами в гене *LDLR*, что требует проведения дальнейших исследований с участием пациентов с патогенными вариантами в других генах, отвечающих за развитие СГХС. Нельзя исключить также и вероятность наличия полигенной природы гиперхолестеринемии у ряда пациентов с фенотипом СГХС, но отрицательными результатами генетического тестирования на предмет наличия СГХС в данном исследования. Однако, это не влияет на ключевую мысль работы, поскольку они также подвергались воздействию повышенных уровней ХС ЛНП длительное время и раньше, чем лица из группы лиц с гиперхолестеринемией, но без СГХС.

В заключении необходимо отметить, что это первый анализ, изучающий возможности идентификации пациентов с СГХС с помощью протеомного профилирования. Предполагается, что в перспективе FGF-5 может представлять собой сравнительно недорогой инструмент первой линии для выявления лиц с возможной СГХС в популяционных исследованиях. Вопрос о том, связан ли FGF-5 с наличием клинических или доклинических форм атеросклероза, а также с сердечно-сосудистыми исходами, остается открытым и в настоящее время изучается. Однако, можно заключить, что анализ широкого спектра белков подчеркивает ценность специфических белковых маркеров, в частности FGF-5, для получения информации о длительном кумулятивном воздействии повышенных значений ХС ЛНП. Данная работа способствует более глубокому пониманию потенциала протеомики для выявления признаков СГХС у лиц с сравнительно невысокими значениями ХС ЛНП, что может помочь в повышении точности диагностики.

4.4. Обсуждение результатов имплементационного исследования

Эффективное внедрение клинических рекомендаций в повседневную медицинскую практику определяется множеством факторов. Учет мнения представителей системы здравоохранения различного уровня позволил сформировать комплексное представление о проблемах интеграции ключевых принципов клинических рекомендаций в практическую деятельность. Выявленные барьеры затрагивают различные аспекты организации помощи лицам с нарушениями липидного обмена.

В рамках исследования были зафиксированы ограничения в доступности определения Лп(а), являющегося важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [12; 13], что бесспорно затрудняет проведение дифференциальной диагностики с СГХС ввиду того, что фенотип пациента с повышенным уровнем Лп(а) является одной из «масок» СГХС [251]. Важным этапом диагностики является использование инструментальных методов обследования, однако подавляющее большинство участников исследования указали на ограниченную доступность таких исследований, как определение индекс коронарного кальция и КТ-ангиография. Аналогичные данные в другой популяции были продемонстрированы в исследовании Pang J. и соавторов [252]. При этом оценка индекса коронарного кальция позволяет уточнить уровень риска в спорных клинических ситуациях и выбрать наиболее обоснованную тактику ведения пациента [253].

Одним из ключевых элементов клинического обследования пациента является стратификация сердечно-сосудистого риска, своевременное проведение которой имеет важное прогностическое значение. Согласно полученным данным, уровень проведения такой оценки остается недостаточным. Эти результаты согласуются с данными международных исследований, показавших, что значительная доля врачей не оценивает сердечно-сосудистый риск: опрос 2056 врачей (47% кардиологов, 42% врачей общей практики и 11% эндокринологов) из различных стран Европы, Северной и Южной Америки показал, что 52%

респондентов не используют оценку сердечно-сосудистого риска в рутинной клинической практике [254]. Несвоевременное определение категории риска может вносить вклад в позднюю инициацию ГЛТ, что влечет за собой увеличение кумулятивного бремени холестерина.

В рамках данного исследования было установлено, что диагностические критерии DLCN применяются недостаточно часто даже у пациентов с фенотипом СГХС, что согласуется с ранее опубликованными данными [252]. Спектр причин поздней диагностики СГХС, однако, в различных странах во многом схож [255] и включает в себя недостаточную осведомленность о заболевании, высокую нагрузку на врачей, высокую стоимость отдельных методов диагностики (в частности, генетического тестирования), трудности в формировании приверженности пациентов к лечению, а также недостаток информации о современных терапевтических подходах. В качестве возможных решений в работе предлагается усиление образовательных программ и выделение специалистов на уровне медицинских учреждений, отвечающих за распространение актуальных знаний среди медицинского персонала.

Одной из наиболее уязвимых областей липидологии, по-прежнему, остается достижение и удержание целевых значений атерогенных фракций липопротеидов. Полученные нами данные демонстрируют неоднозначные результаты: практикующие врачи указывают на относительно удовлетворительный уровень частоты достижения целевых значений ХС ЛНП – особенно неубедительно эти данные выглядят в категории пациентов высокого и очень высокого риска, исходя из результатов ранее опубликованных исследований [256; 257; 14]. Приведенная оценка РМО и ГВС в большей степени согласуется с трудностями достижения целевых уровней атерогенных липопротеидов по литературным данным [257]. Так, проведенный анонимно в 2022 году опрос 1033 медицинских специалистов [259] показал, что 32% респондентов считают заданный целевой уровень ХС ЛНП для категории пациентов очень высокого ССР научно обоснованным, тем не менее, предлагают учитывать локальные ресурсные возможности для достижения поставленной цели, в то же время 22,4% – сочли указанную цель лечения

амбициозной и сложной для достижения. Бесспорно, проблема достижения целевых уровней ХС ЛНП является многофакторной, в связи с чем разработка стратегий, направленных на устранение бремени нецелевых значений ХС ЛНП, должна включать в себя вовлечение обеих сторон процесса: как пациентов и их родственников, так и представителей системы здравоохранения, а также прорабатывать вопросы дезинформации о рисках приема ГЛТ в средствах массовой информации. Помимо этого, по мнению участников данного исследования, включение инновационной терапии в программу ЛЛО позволит улучшить текущую ситуацию.

Консультативно-диагностическая помощь пациентам с нарушениями липидного обмена, в том числе с наследственными формами, включая СГХС, может быть обеспечена в рамках функционирования липидного кабинета или центра. По результатам исследования создание данной структуры в первую очередь затруднено ввиду финансовых сложностей, по этой же причине лимитировано выполнение углубленного обследования пациентов с тяжелыми формами нарушений липидного обмена. Достижение целевых значений атерогенных липопротеидов в этой категории пациентов бесспорно обусловлено своевременной инициацией оптимальной ГЛТ, ее доступностью и высокой приверженностью. Несмотря на несомненные преимущества применения современной ГЛТ, имеющей большую доказательную базу [260; 261; 262; 263], одним из ключевых барьеров для ее регулярного приема и достижения целевого уровня ХС ЛНП по мнению участников данного опроса является отсутствие осознанной необходимости лечения дислипидемии у пациентов. Одним из ключевых барьеров для назначения PCSK9-таргентной терапии указана высокая стоимость препаратов.

Полученные в ходе анкетирования комментарии и предложения от респондентов по оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена были систематизированы и представлены нами в соответствии с перечнем стратегий улучшений внедрения и реализации клинических рекомендаций в повседневную медицинскую практику, изложенных экспертами в документе

«Expert Recommendation for Implementation Change» [138]. Актуальность подобного подхода подтверждается опубликованной позднее, в 2025 году, работой Sarkies M. с соавторами, в рамках которой имплементационная наука была использована для разработки эффективных стратегий внедрения клинических рекомендаций международного общества атеросклероза по ведению пациентов с семейной гиперхолестеринемией на основе подходов ERIC [289].

Если говорить об ограничениях данного исследования, в первую очередь необходимо учесть, что добровольный характер анонимного анкетирования предполагает высокую вероятность участия заинтересованных лиц в проблеме ведения пациентов с нарушениями липидного обмена, что напрямую может влиять на полученные результаты исследования. Кроме того, в проведенном исследовании предполагалось изучение барьеров (в том числе по выполнению критериев качества оказания медицинской помощи), но не проводилась экспертиза качества оказания медицинской помощи по медицинской документации, что также влияет на предоставляемые респондентами данные. Необходимо отметить, что в опросе не принимали участие пациенты, тем не менее, трёхуровневая оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена позволила выявить зоны расхождения во мнениях медицинских специалистов относительно барьеров в ведении пациентов с дислипидемией. Результаты проведенного исследования легли в основу углубленного анализа барьеров внедрения ключевых положений клинических рекомендаций в различных регионах РФ, что позволило определить эффективные пути улучшения диагностики и лечения, адаптированные под нужды конкретных регионов.

Выполненный анализ округ-специфичных проблем, продемонстрировав неоднородность ресурсов и организации медицинской помощи в различных федеральных округах РФ, не только способствовал улучшению понимания структуры существующих барьеров, но и создал предпосылки для разработки более эффективных стратегий их преодоления. Несмотря на существующий ряд общих проблем, очевидно, каждый округ сталкивается с уникальным набором

барьеров, причины которых по-разному трактуются специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи. Такая дискоординация указывает на необходимость улучшения взаимодействия между практическим и управленческим звеньями для учета объективных барьеров. Помимо этого, разобщенность в данных в отношении ведения регистров пациентов с нарушениями липидного обмена, вероятно, может отражать либо недостаточный уровень взаимодействия между РМО и ГВС, либо локальное ведение регистров в отдельных медицинских учреждениях, доступ к данным которых имеет только ГВС.

Выявленные разногласия в каждом федеральном округе РФ между представителями здравоохранения в восприятии барьеров подчеркивают необходимость усиления межуровневого взаимодействия, разработки таргетных стратегий и внедрения системных изменений, адаптированных к региональным особенностям. К ограничениям данного этапа исследования следует отнести неравномерный охват респондентов среди субъектов РФ. Отдельно стоит отметить, что несогласованность мнений между врачами, РМО и ГВС демонстрирует возможное влияние субъективного опыта и уровня информированности на результаты. Тем не менее, полученные данные впервые представляют системный и детализированный анализ региональных особенностей барьеров, препятствующих внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику в РФ.

В рамках третьего блока имплементационного исследования – повторного опроса, отмечался рост заинтересованности профессионального сообщества в отношении ключевых проблем в ведении пациентов с нарушениями липидного обмена. Увеличение доли респондентов и сохранение значительной части участников первого этапа позволило проследить трансформацию барьеров, а расширение географии обеспечило более репрезентативное представление о текущей ситуации.

Несмотря на то, что определение базовой липидограммы становится все более доступным, частота оценки лп(а) и индекса коронарного кальция остается

невысокой. Данный факт особенно значим в контексте как европейских, так и отечественных клинических рекомендаций, где углубленная стратификация риска на основе этих параметров рассматривается как один из значимых инструментов в уточнении категории сердечно-сосудистого риска. Однако, наряду с текущим, и другие исследования в условиях реальной клинической практики, даже в крупных лечебных учреждениях, демонстрируют невысокую частоту использования данных инструментов оценки риска [263].

Важно отметить увеличение частоты проведения стратификации ССР. Этот сдвиг имеет принципиальное значение, поскольку позволяет своевременно выявлять пациентов из соответствующих групп риска и выбирать оптимальную тактику ведения. При этом, однако, частота проведения скрининга на предмет гетерозиготной СГХС остаётся невысокой. Как и ранее, диагностические критерии СГХС используются редко, что свидетельствует о низкой интеграции данного инструмента в рутинный процесс ведения пациентов.

Несмотря на признание необходимости создания липидных центров, их реальное функционирование реализуется лишь в ряде регионов РФ. Основная причина отсутствия подобной структуры в других регионах – дефицит финансовых ресурсов, что также препятствует проведению генетического и каскадного скрининга. Эти организационные ограничения приводят к недостаточной идентификации пациентов с наследственными и тяжелыми формами дислипидемий. Литературные данные свидетельствуют о том, что развитие сети липидных клиник является одним из ключевых факторов успешного ведения пациентов данной категории, в то время как отсутствие инфраструктуры существенно снижает эффективность стратегии «раннего выявления» [15].

Позитивным трендом можно считать активное использование телемедицинских технологий и привлечение экспертов в сложных клинических ситуациях. По данным большинства респондентов, такие консультации позволяют повысить качество медицинской помощи и обеспечить доступ к мнению ведущих экспертов в липидологии. Не менее важным направлением

остается проведение образовательных мероприятий для врачей и пациентов. Подобные программы способствуют повышению информированности медицинского сообщества о современных возможностях терапии и формированию у пациентов понимания необходимости регулярного лечения.

Полученные комментарии и предложения от всех участников повторного опроса по оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена отражают специфику профессионального взгляда каждой группы респондентов и уровень их вовлеченности в клинические, организационные и административные аспекты.

Таким образом, наблюдается постепенное совершенствование практики ведения пациентов с нарушениями липидного обмена, однако, сохраняется ряд ограничений, препятствующих достижению стратегических целей в снижении бремени АССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование посвящено поиску возможностей совершенствования ранней диагностики СГХС, углублению представлений о ее фено- и генотипических особенностях, поиску дополнительных инструментов идентификации пациентов с заболеванием, а также изучению и преодолению барьеров, ограничивающих внедрение современных клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в реальную клиническую практику. Комплексный характер выполненной работы позволил рассмотреть проблему СГХС на нескольких взаимосвязанных уровнях: от популяционных и молекулярно-генетических особенностей заболевания до совершенствования клинических и диагностических инструментов, поиска потенциальных биомаркеров и оптимизации организационных процессов оказания медицинской помощи.

Полученные результаты подтверждают принципиальное значение раннего выявления СГХС в контексте современной концепции кумулятивного бремени холестерина. Длительная экспозиция повышенных концентраций ХС ЛНП, наблюдающаяся у пациентов с СГХС с раннего возраста, формирует высокую совокупную атерогенную нагрузку и определяет высокий риск раннего развития АССЗ. В связи с этим своевременная идентификация лиц с СГХС должна рассматриваться не только как диагностическая задача, но и как основа стратегии первичной профилактики, направленной на максимально раннее снижение длительности воздействия атерогенного липидного профиля. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что существующие подходы к выявлению СГХС не в полной мере обеспечивают реализацию данной стратегии и требуют дальнейшего совершенствования.

Сравнительный анализ фенотипических и генетических характеристик пациентов с СГХС Северо-Западного федерального округа РФ и северной части Италии продемонстрировал существенные различия в генетической архитектуре заболевания. Доля идентичных патогенных, вероятно патогенных вариантов и

вариантов неопределенной клинической значимости в исследованных выборках составила не более 5%, что свидетельствует о выраженной популяционной специфичности генетического спектра СГХС. При этом в российской когорте отмечались более высокие значения ХС ЛНП по сравнению с сопоставимой когортой пациентов из северной Италии во всех группах, сформированных с учетом результатов генетического тестирования. Полученные данные имеют принципиальное значение для понимания особенностей СГХС в российской популяции и указывают на необходимость дальнейшего накопления национальных данных для формирования диагностических алгоритмов, учитывающих региональные и популяционные особенности заболевания.

Дополнительным подтверждением сложности генетической диагностики СГХС стали результаты изучения вариантов неопределенной клинической значимости. В рамках настоящей работы варианты c.1696A > T p.Ile566Phe, c.1955T > C p.Met652Thr и c.2474A > T p.Asn825Ile в гене LDLR были реклассифицированы в вероятно патогенные с использованием критериев ACMG. Данный результат расширяет представления о генетической структуре СГХС и одновременно демонстрирует динамический характер интерпретации результатов молекулярно-генетического тестирования. Наличие варианта неопределенной клинической значимости не должно рассматриваться как окончательный диагностический результат: накопление клинических, анамнестических и функциональных данных способно приводить к пересмотру классификации таких вариантов. Это подчеркивает необходимость регулярной актуализации генетических баз данных и взаимодействия специалистов различных профилей при интерпретации результатов генетического исследования.

В рамках выполненной работы установлено, что значимая доля пациентов с положительным результатом молекулярно-генетического тестирования может находиться в группе невысокой клинической вероятности заболевания согласно шкале DLCN. В то же время наличие высокой клинической вероятности по шкале не во всех случаях сопровождается выявлением патогенного или вероятно патогенного генетического варианта. Таким образом, результаты исследования

позволяют говорить о том, что клинические критерии и молекулярно-генетическое исследование являются взаимодополняющими, а не взаимоисключающими инструментами диагностики, что приобретает особую значимость на ранних этапах заболевания, когда выраженность фенотипических проявлений может быть недостаточной для набора высоких баллов по шкалам клинической оценки вероятности наличия заболевания.

В рамках совершенствования одного из клинических критериев шкалы DLCN – оценки ксантом ахилловых сухожилий, показано, что ультразвуковая оценка толщины ахилловых сухожилий обладает преимуществами перед традиционной пальпаторной методикой и обеспечивает более высокую согласованность с результатами молекулярно-генетической диагностики. При замене пальпаторной оценки на ультразвуковое исследование доля пациентов, достигших порога 6 и более баллов по DLCN, увеличивалась с 61,8% до 65,7%, а доля пациентов с 9 и более баллами – с 32,5% до 43,2%. Тем самым продемонстрирована возможность объективизации одного из клинических признаков СГХС и повышения диагностической эффективности существующего клинического инструмента без принципиального изменения его структуры. Особое значение имеет установленная взаимосвязь толщины ахилловых сухожилий с кумулятивной нагрузкой ХС ЛНП. Этот результат позволяет рассматривать ультразвуковую характеристику ахилловых сухожилий не только как диагностический признак наличия ксантом, но и как потенциальный маркер длительности персистенции дислипидемии. Таким образом, ультразвуковая методика может иметь значение как для повышения точности диагностики СГХС, так и для более объективной оценки тяжести фенотипа заболевания и длительности воздействия повышенных уровней ХС ЛНП.

Еще одним принципиально новым направлением исследования стало изучение возможностей протеомного анализа в диагностике СГХС. Установлено, что уровень ФРФ-5 существенно различается у пациентов с СГХС и лицами с гиперхолестеринемией иной этиологии даже при сопоставимых уровнях ХС ЛНП. Полученные результаты были подтверждены в различных популяционных

выборках, что повышает достоверность выявленной ассоциации. Высокие значения диагностической эффективности ФРФ-5, продемонстрированные в исследовании, позволяют рассматривать данный показатель в качестве перспективного биомаркера для дополнительной идентификации пациентов с СГХС. И вновь важно отметить выявление связи ФРФ-5 с кумулятивным бременем ХС ЛНП. Это наблюдение расширяет представления о биологическом ответе организма на длительное воздействие повышенных уровней атерогенных фракций холестерина и создает предпосылки для дальнейшего изучения протеомных маркеров как отражения не только текущего липидного профиля, но и совокупного воздействия факторов риска во времени. Практическая ценность данного подхода может заключаться прежде всего в помощи при диагностике пациентов с недостаточной клинической выраженностью фенотипа, невысокими текущими значениями ХС ЛНП либо неполными анамнестическими данными, ограничивающими возможности использования традиционных критериев.

В совокупности результаты генетического, ультразвукового и протеомного блоков исследования позволяют предложить более комплексную модель диагностики СГХС. В рамках такой модели клиническая оценка по шкале DLCN может рассматриваться как первоначальный этап выявления пациентов с подозрением на заболевание, ультразвуковая оценка ахилловых сухожилий — как объективный метод уточнения фенотипических признаков, молекулярно-генетическое исследование – как инструмент установления генетической природы заболевания, а определение ФРФ-5 – как перспективный дополнительный биомаркер в диагностически сложных случаях. Такой многоуровневый подход соответствует современной тенденции к персонализации диагностики и позволяет преодолеть ограничения, присущие применению каждого отдельного метода.

Заключительным блоком диссертационного исследования стало изучение организационных аспектов оказания помощи пациентам с нарушениями липидного обмена. Проведенное имплементационное исследование продемонстрировало, что недостаточная выявляемость СГХС и неполное достижение целей ГЛТ обусловлены не только клиническими особенностями

заболевания, но и комплексом системных, организационных и поведенческих факторов. К числу основных препятствий относятся ограниченная доступность отдельных лабораторно-инструментальных методов диагностики, недостаточная доступность инновационной ГЛТ, сложности при организации липидной службы, недостаточная информированность медицинских работников и пациентов, а также проблемы, связанные с приверженностью к длительному лечению. При этом установлено, что структура барьеров имеет региональные особенности. Несмотря на наличие общих для различных территорий проблем, относительная значимость отдельных барьеров различается, что свидетельствует о невозможности использования унифицированного подхода к имплементации клинических рекомендаций. Следовательно, эффективное совершенствование липидной помощи должно основываться на диагностике локальных барьеров и выборе соответствующих им стратегий преодоления.

Таким образом, результаты данного исследования формируют научно обоснованную основу для совершенствования системы выявления и ведения пациентов с СГХС. Реализация предложенного комплексного подхода, объединяющего современные клинические, ультразвуковые, генетические, протеомные инструменты и возможности имплементационной науки, создает предпосылки для более ранней диагностики заболевания, снижения кумулятивного бремени ХС ЛНП и, как следствие, потенциального уменьшения риска ранних АССЗ. Полученные данные подтверждают целесообразность дальнейшего развития персонализированной модели диагностики и профилактики СГХС и перехода от преимущественно реактивной стратегии ведения пациентов к системному проактивному управлению заболеванием.

ВЫВОДЫ

1. Анализ соотношения вариантов в генах, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии, согласно критериям ACMG со степенью клинической вероятности наличия заболевания по шкале DLCN в выборках Северо-Западного федерального округа России и севера Италии продемонстрировал значимую долю положительных результатов генетического тестирования как при количестве баллов 9 и выше (35,0% и 89,9% соответственно), так и среди лиц с невысокой клинической вероятностью наличия семейной гиперхолестеринемии (36,3% и 54,5% соответственно), что демонстрирует очевидную необходимость оптимизации текущих инструментов, а также поиска новых – для улучшения идентификации пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

2. Сравнительный анализ выборок Северо-Западного федерального округа России и севера Италии продемонстрировал различный спектр патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии. Доля лиц с идентичными вариантами в данных выборках составила 5%, что свидетельствует о популяционной специфичности генетической архитектуры семейной гиперхолестеринемии.

3. Учитывая частоту обнаружения вариантов неопределенной клинической значимости при выполнении молекулярно-генетического тестирования, изучение пациентов с тяжелым фенотипом семейной гиперхолестеринемии и установление причинно-следственной связи с выявленными вариантами является одной из ключевых задач персонализированного подхода в стратегии ведения данной группы пациентов. По результатам данной работы выполнена реклассификация вариантов неопределенной клинической значимости c.1696A > T p.Ile566Phe, c.1955T > C p.Met652Thr и c.2474A > T p.Asn825Ile в гене *LDLR* в вероятно патогенные с применением критериев ACMG.

4. Ультразвуковая оценка толщины ахилловых сухожилий увеличивает частоту корректной идентификации семейной гиперхолестеринемии по шкале

DLCN по сравнению с пальпаторной, повышая, таким образом, точность диагностики заболевания. При использовании методики ультразвуковой оценки толщины ахилловых сухожилий вместо пальпаторной оценки в рамках шкалы DLCN доля лиц с 6 и более баллами увеличилась с 61,8% до 65,7%, а с 9 и более баллами – с 32,5% до 43,2%.

5. Фактор роста фибробластов-5 может быть рассмотрен как биомаркер для идентификации пациентов с семейной гиперхолестеринемией с учетом повышения его уровня в плазме как у лиц с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемии, так и с фенотипом семейной гиперхолестеринемии по сравнению с пациентами с гиперхолестеринемией без семейной гиперхолестеринемии, даже после сопоставления по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (средняя AUC > 0,990 для обеих групп, p < 0,001) и здоровыми лицами (средняя AUC > 0,990, p < 0,001). Иммуноферментный анализ подтверждает повышение уровня ФРФ-5 у лиц с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемии и фенотипом семейной гиперхолестеринемии в сравнении с контрольной группой в двух различных популяционных выборках (СГХС1+ и и СГХС2+ : 615 ± 228,8 пг/мл и 994,8 ± 786.6 пг/мл по сравнению с КГ 58.1 ± 5,4 пг/мл, p = 0,020 и p = 0,040 соответственно, СГХС1- и СГХС2- : 702,8 ± 428,0 пг/мл и 710,8 ± 426,0 пг/мл против 58,1 ± 5,4 пг/мл, p = 0,031 и p = 0,042 соответственно).

6. Выявлен широкий спектр барьеров для внедрения клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в Российской Федерации в реальную клиническую практику: ограниченная доступность лабораторно-диагностических методов, инновационной терапии, трудности при организации липидной службы, а также недостаточная информированность о проблеме пациентов и врачей. Структура указанных барьеров варьирует между федеральными округами, а их причины по-разному оцениваются экспертным сообществом.

7. Результаты внедрения имплементационных стратегий демонстрируют совершенствование практики ведения пациентов с нарушениями липидного

обмена, с сохранением, однако, ряда ограничений, препятствующих достижению стратегических целей в липидологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При проведении медико-генетического консультирования пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии следует считать вероятно патогенными варианты: c.1696A > T p.Ile566Phe, c.1955T > C p.Met652Thr и c.2474A > T p.Asn825Ile в гене *LDLR*.

Для оценки наличия ксантом у пациентов с подозрением на семейную гиперхолестеринемию в рамках оценки вероятности наличия заболевания по шкале DLCN следует использовать ультразвуковую оценку толщины ахилловых сухожилий.

В качестве инструмента: А – для валидации наличия семейной гиперхолестеринемии при DLCN ≥ 6 баллов, Б – для определения вероятности наличия семейной гиперхолестеринемии у лиц с DLCN < 6 баллов в силу сравнительно невысоких значениях холестерина липопротеидов низкой плотности или ряда недостающих данных, необходимых для применения шкалы DLCN, целесообразно определять уровень ФРФ-5 в плазе крови.

Для улучшения внедрения клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена и семейной гиперхолестеринемии в практику необходимо обеспечение возможностей для создания липидных центров и кабинетов на базе учреждений здравоохранения, расширение доступности лабораторно-диагностических методов и инновационной терапии, в том числе в рамках программ льготного лекарственного обеспечения, проведение образовательных программ как для врачей, направленных на улучшение качества диагностики, так и для пациентов с целью повышения приверженности к терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективы дальнейшей разработки темы определяются необходимостью перехода от выявления отдельных диагностических и организационных инструментов к формированию и валидации комплексной стратегии раннего выявления семейной гиперхолестеринемии, ориентированной на снижение кумулятивного бремени холестерина липопротеидов низкой плотности и предупреждение развития ранних атеросклеротических сердечно-сосудистые заболеваний.

Одним из приоритетных направлений дальнейших исследований является проведение многоцентровой валидации полученных результатов в различных регионах Российской Федерации. Выявленная популяционная специфичность генетической архитектуры семейной гиперхолестеринемии обосновывает необходимость расширения генетических исследований с включением различных этнических и региональных групп. Это позволит уточнить спектр патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией, определить частоту их встречаемости и оценить возможность использования региональных генетических особенностей для совершенствования алгоритмов диагностики заболевания. Необходимо отметить важность дальнейшего изучения вариантов неопределенной клинической значимости, функциональная валидация которых позволит сократить число случаев диагностической неопределенности.

Перспективным представляется дальнейшее совершенствование клинических инструментов диагностики семейной гиперхолестеринемии. В частности, результаты данного исследования обосновывают необходимость стандартизации ультразвуковой оценки ахилловых сухожилий, определения диагностических порогов и оценки воспроизводимости метода в различных клинических условиях. Целесообразным является изучение возможности интеграции количественных ультразвуковых параметров непосредственно в

существующие диагностические шкалы, прежде всего – DLCN, с последующей оценкой их диагностической эффективности.

Особое направление дальнейшей работы связано с изучением ФРФ-5 как потенциального биомаркера семейной гиперхолестеринемии. Полученные данные требуют подтверждения в независимых когортах, в том числе у детей и молодых лиц, а также у пациентов с различной выраженностью гиперхолестеринемии и на разных этапах гиполипидемической терапии. Представляет интерес определение взаимосвязи концентрации ФРФ-5 с генетическими вариантами, длительностью экспозиции повышенных значений холестерина липопротеидов низкой плотности, выраженностью субклинического атеросклероза и наличием клинических проявлений атеросклеротических сердечно-сосудистые заболеваний. В перспективе важно определить дополнительную диагностическую ценность ФРФ-5 по сравнению с традиционными клиническими критериями и оценить возможность его включения в алгоритмы ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии. Кроме того, представляется перспективным формирование протеомных профилей пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией, фенотипом семейной гиперхолестеринемии и другими формами гиперхолестеринемии с последующим выявлением комбинаций белков, способных повысить точность дифференциальной диагностики. Особый интерес представляет изучение взаимосвязи протеомных изменений с кумулятивным бременем холестерина липопротеидов низкой плотности и субклиническим поражением сосудистой стенки, что может способствовать переходу от диагностики самого заболевания к более точной оценке индивидуального риска его осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АССЗ	–	атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
АСБ	–	атеросклеротические бляшки
АД	–	артериальное давление
ГХ	–	гиперхолестеринемия
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ССР	–	сердечно-сосудистый риск
ОХ	–	общий холестерин
ХС ЛНП	–	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛВП	–	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛОНП	–	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХС ЛПП	–	холестерин липопротеидов промежуточной плотности
ХС неЛВП	–	холестерин не-липопротеидов высокой плотности
апоВ	–	аполипопротеин В
апоЕ	–	аполипопротеин Е
Лп(а)	–	липопротеин (а)
ГМГ-КоА-редуктаза	–	3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктаза
геСГХС	–	гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
гоСГХС	–	гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
КФК	–	креатинфосфокиназа
ТТГ	–	тиреотропный гормон
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография

ВГН – верхняя граница нормы

СО – стандартное отклонение

ГЛТ – гиполипидемическая терапия

ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение

МО – медицинская организация

ПВ – практикующие врачи

РМО – руководители медицинских организаций

ГВС – главные внештатные специалисты

КСГ – клинико-статистические группы

РФ – Российская Федерация

ДФО – Дальневосточный федеральный округ

ПФО – Приволжский федеральный округ

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

СФО – Сибирский федеральный округ

УФО – Уральский федеральный округ

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЮФО – Южный федеральный округ

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

AUC – area under the curve

CA-ATX – clinically-detected xanthomas

FGF-5 – Fibroblast Growth Factor 5

GOF – gain of function

LDLR – low-density lipoprotein receptor

LDLRAP1 – LDL receptor adaptor protein 1

LOF – loss of function

LOD – limit of detection

log2 – logarithmic scale (base 2)

Lp(a)	–	lipoprotein (a)
MACE	–	major adverse cardiovascular events
NPC1L1	–	Niemann-Pick C1-Like 1 protein
NPX	–	normalized protein expression
PEA	–	Proximity Extension Assay
PCSK9	–	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
ROC	–	receiver operating characteristic
SNP	–	single nucleotide polymorphisms
SREBP	–	sterol regulatory element-binding protein
US-ATX	–	ultrasound-detected xanthomas
No-ATX	–	no xanthomas
VUS	–	variant of uncertain significance

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мешков, А.Н. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика / А.Н. Мешков, П.П. Малышев, В.В. Кухарчук // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 9. – С. 23–28. – EDN KZRAHZ.

2. Кухарчук, В.В. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии / В.В. Кухарчук, П.П. Малышев, А.Н. Мешков // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 76–83. – EDN OGHJFN.

3. Васильев, В.Б. Анализ спектра мутаций гена рецептора низкой плотности (LDLR) при семейной гиперхолестеринемии в России / В.Б. Васильев, Ф.М. Захарова, Т.Ю. Богословская, М.Ю. Мандельштам // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2022. – Т. 26, № 3. – С. 319–326. – DOI: 10.18699/VJGB-22-38.

4. Генетическая архитектура семейной гиперхолестеринемии на примере когорты жителей Санкт-Петербурга / В.В. Мирошникова, А.Д. Изюмченко, М.В. Музалевская, К.В. Легостаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 10. – С. 6432. – DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6432.

5. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) / Р.Г. Оганов, В.В. Кухарчук, Г.П. Арутюнов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 70–78. – DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.

6. Близнюк, С.А. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь / С.А. Близнюк, М.Г. Бубнова, М.В. Ежов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 2532. – DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2532.

7. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) / М.В. Ежов, С.А.

Близнюк, Н.А. Тмоян, Т.А. Рожкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 7–13. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.

8. Ежов, М.В. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики / М.В. Ежов, У.В. Чубыкина, В.А. Дмитриев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – Т. 4, № 53. – С. 27–34. – DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003.

9. Эффективность фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по данным регистра РЕНЕССАНС / И.А. Алексеева, М.В. Ежов, А.В. Тюрина, У.В. Чубыкина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 244–256. – DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3205.

10. Шахтшнейдер, Е.В. Молекулярно-генетические исследования гиперхолестеринемии в европеоидной популяции Сибири : диссертация ... кандидата медицинских наук / Е.В. Шахтшнейдер. – Новосибирск, 2024.

11. Мониторинг и коррекция дислипидемии у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска в Северо-Кавказском Федеральном округе / И.Б. Туаева, И.В. Терентьева, М.А. Ибрагимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 9. – С. 6499. – DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6499.

12. Афанасьева, О.И. Гиперлипопротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний / О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 101–108. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-101-108.

13. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» / Российское кардиологическое общество. – 2023. – Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

14. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П.

Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 73–78. – DOI: 10.20996/1819-6446-2022-02-02.

15. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии / А.С. Алиева, О.В. Реутова, Е.И. Павлюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 4538. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4538.

16. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. – 2020. – Vol. 396. – P. 1135–1159.

17. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

18. Goldstein, J.L. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins / J.L. Goldstein, M.S. Brown // Cell. – 2015. – Vol. 161. – P. 161–172.

19. Ference, B.A. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham, K.K. Ray [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38. – P. 2459–2472.

20. Skålén, K. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis / K. Skålén, M. Gustafsson, E.K. Rydberg, L.M. Hulten [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 417. – P. 750–754.

21. Tabas, I. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications / I. Tabas, K.J. Williams, J. Boren // Circulation. – 2007. – Vol. 116, No. 16. – P. 1832–1844.

22. Nordestgaard, B.G. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits / B.G. Nordestgaard, D.B. Zilversmit // J Lipid Res. – 1988. – Vol. 29. – P. 1491–1500.

23. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology / D.A. Lawlor, R.M. Harbord, J.A. Sterne, N. Timpson [et al.] // Stat Med. – 2008. – Vol. 27. – P. 1133–1163.

24. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids / T.M. Teslovich, K. Musunuru, A.V. Smith, A.C. Edmondson [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 466, No. 7307. – P. 707–713.

25. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels / Global Lipids Genetics Consortium, C.J. Willer, E.M. Schmidt, S. Sengupta, G.M. Peloso [et al.] // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45. – P. 1274–1283.

26. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease / CARDIoGRAMplusC4D Consortium, M. Nikpay, A. Goel, H.H. Won [et al.] // Nat Genet. – 2015. – Vol. 47. – P. 1121–1130.

27. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis / B.A. Ference, W. Yoo, I. Alesh, N. Mahajan [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60, No. 25. – P. 2631–2639.

28. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL receptor gene decreases the risk of coronary artery disease: a Mendelian Randomisation study / P. Linsel-Nitschke, A. Gotz, J. Erdmann, I. Braenne [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. – P. 2986.

29. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease / M.V. Holmes, F.W. Asselbergs, T.M. Palmer, F. Drenos [et al.] // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36, No. 9. – P. 539–550.

30. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study / B.A. Ference, F. Majeed, R. Penumetcha, J.M. Flack [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol. 65. – P. 1552–1261.

31. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review / A.D. Sniderman [et al.] // JAMA Cardiol. – 2019. – Vol. 4. – P. 1287–1295.

32. Ference, B.A. Lipids and lipoproteins in 2020 / B.A. Ference, J.J.P. Kastelein, A.L. Catapano // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – P. 595–596.

33. Endocytosis of lipoproteins / P. Zanoni, S. Velagapudi, M. Yalcinkaya, L. Rohrer [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 275. – P. 273–295.

34. Ference, B.A. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series / B.A. Ference, I. Graham, L. Tokgozoglu, A.L. Catapano // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72. – P. 1141–1156.

35. Ference, B.A. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications / B.A. Ference, E. Braunwald, A.L. Catapano // Nat Rev Cardiol. – 2024. – Vol. 21. – P. 701–716. – DOI: 10.1038/s41569-024-01039-5.

36. Brown, M.S. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis / M.S. Brown, J.L. Goldstein // Science. – 1986. – Vol. 232. – P. 34–47.

37. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries, H.N. Ginsberg [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, No. 45. – P. 3478–3490.

38. Buja, L.M. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia / L.M. Buja, P.T. Kovanen, D.W. Bilheimer // Am J Pathol. – 1979. – Vol. 97. – P. 327–357.

39. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome / B. Sjouke, D.M. Kusters, I. Kindt, J. Besseling [et al.] // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36. – P. 560–565.

40. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation / G.F. Watts, S.S. Gidding, A.S. Wierzbicki, P.P. Toth [et al.] // Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 171. – P. 309–325.

41. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis

Society / M. Cuchel, E. Bruckert, H.N. Ginsberg, F.J. Raal [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, No. 32. – P. 2146–2157.

42. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment / A. Wiegman, S.S. Gidding, G.F. Watts, M.J. Chapman [et al.] // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36, No. 36. – P. 2425–2437.

43. Defesche, J.C. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia / J.C. Defesche, P.J. Lansberg, M.A. Umans-Eckenhausen, J.J. Kastelein // Semin Vasc Med. – 2004. – Vol. 4, No. 1. – P. 59–65.

44. Soutar, A.K. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia / A.K. Soutar, R.P. Naoumova // Nat Clin Pract Cardiovasc Med. – 2007. – Vol. 4, No. 4. – P. 214–225.

45. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, No. 1. – P. 111–188.

46. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia / A.V. Khera, H.H. Won, G.M. Peloso, K.S. Lawson [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 67, No. 22. – P. 2578–2589.

47. 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 / S. Richards, N. Aziz, S. Bale, D. Bick [et al.] // Genet Med. – 2015. – Vol. 17, No. 5. – P. 405–424.

48. Familial hypercholesterolaemia / J.C. Defesche, S.S. Gidding, M. Harada-Shiba, R.A. Hegele [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2017. – Vol. 3. – P. 17093.

49. Berberich, A.J. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia / A.J. Berberich, R.A. Hegele // Nat Rev Cardiol. – 2019. – Vol. 16, No. 1. – P. 9–20.

50. Molecular-genetic aspects of familial hypercholesterolemia / D. Gabcova-Balaziova, D. Stanikova, B. Vohnout, M. Huckova [et al.] // Endocr Regul. – 2015. – Vol. 49, No. 3. – P. 164–181.

51. Hobbs, H.H. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein / H.H. Hobbs, D.W. Russell, M.S. Brown, J.L. Goldstein // Annu Rev Genet. – 1990. – Vol. 24. – P. 133–170.

52. Hobbs, H.H. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia / H.H. Hobbs, M.S. Brown, J.L. Goldstein // Hum Mutat. – 1992. – Vol. 1, No. 6. – P. 445–466.

53. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding / T.L. Innerarity, K.H. Weisgraber, K.S. Arnold, R.W. Mahley [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1987. – Vol. 84, No. 19. – P. 6919–6923.

54. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia / M. Abifadel, M. Varret, J.P. Rabes, D. Allard [et al.] // Nat Genet. – 2003. – Vol. 34, No. 2. – P. 154–156.

55. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia / M. Abifadel, M. Guerin, S. Benjannet, J.P. Rabes [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 223, No. 2. – P. 394–400.

56. The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes / A. Cenarro, A. Etxebarria, I. de Castro-Oros, M. Stef [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 101, No. 5. – P. 2113–2121.

57. Rashidi, O.M. Interpreting the Mechanism of APOE (p.Leu167del) Mutation in the Incidence of Familial Hypercholesterolemia; An In-silico Approach / O.M. Rashidi, H.N. Fa, M.N. Alama, Z.A. Awan // Open Cardiovasc Med J. – 2017. – Vol. 11. – P. 84–93.

58. Morganroth, J. Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia / J. Morganroth, R.I. Levy, A.E. McMahon, A.M. Gotto, Jr. // J Pediatr. – 1974. – Vol. 85, No. 5. – P. 639–643.

59. Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia / M. Harada-Shiba, S. Tajima, S. Yokoyama, Y. Miyake [et al.] // Arterioscler Thromb. – 1992. – Vol. 12, No. 9. – P. 1071–1078.

60. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein / C.K. Garcia, K. Wilund, M. Arca, G. Zuliani [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 292, No. 5520. – P. 1394–1398.

61. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care / G.F. Watts, S.S. Gidding, P. Mata, J. Pang [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17, No. 6. – P. 360–377.

62. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the russian federation: The fh-esse-rf study / A.N. Meshkov, A.I. Ershova, A.V. Kiseleva [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – Vol. 11, No. 6. – DOI: 10.3390/jpm11060464. – EDN KDHJPB.

63. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2023 / M. Durkie, E.J. Cassidy, I. Berry, M. Owens [et al.] // – 2023.

64. The Lancet Commission on rethinking coronary artery disease: moving from ischaemia to atheroma / S. Zaman, J.H. Wasfy, V. Kapil, B. Ziaeian [et al.] // Lancet. – 2025. – Vol. 405, No. 10486. – P. 1264–1312. – DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00055-8.

65. A. Refinement of pathogenicity classification of variants associated with familial hypercholesterolemia: Implications for clinical diagnosis / A. Di Costanzo, I. Minicocci, L. D'Erasmo, D. Commodari [et al.] // J Clin Lipidol. – 2021. – Vol. 15, No. 6. – P. 762–771. – DOI: 10.1016/j.jacl.2021.09.048.

66. Impact of variants of uncertain significance of LDL receptor on phenotypes of familial hypercholesterolemia / H. Tada, N. Kojima, K. Yamagami, A. Nomura [et al.] // J Clin Lipidol. – 2022. – Vol. 16, No. 6. – P. 863–869. – DOI: 10.1016/j.jacl.2022.09.007.

67. Functional profiling of LDLR variants: Important evidence for variant classification / R. Graça, A.C. Alves, M. Zimon, R. Pepperkok [et al.] // J Clin Lipidol. – 2022. – Vol. 16, No. 4. – P. 516–524. – DOI: 10.1016/j.jacl.2022.04.005.

68. Functional characterization of variants of uncertain significance (VUS) in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HEFH) using a flow

cytometry assay / S. Covino [et al.] // Atherosclerosis. – 2025. – Vol. 407. – P. 120362. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120362.

69. Transformative Impact of Proteomics on Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / M.L. Lindsey, M. Mayr, A.V. Gomes, C. Delles [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132, No. 9. – P. 852–872. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000226.

70. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis / M.R. Wilkins, C. Pasquali, R.D. Appel, K. Ou [et al.] // Biotechnology (N Y). – 1996. – Vol. 14. – P. 61–65.

71. Yates, J.R. The revolution and evolution of shotgun proteomics for large-scale proteome analysis / J.R. Yates // J Am Chem Soc. – 2013. – Vol. 135. – P. 1629–1640. – DOI: 10.1021/ja3094313.

72. Chimeras taking shape: potential functions of proteins encoded by chimeric RNA transcripts / M. Frenkel-Morgenstern, V. Lacroix, I. Ezkurdia, Y. Levin [et al.] // Genome Res. – 2012. – Vol. 22. – P. 1231–1242. – DOI: 10.1101/gr.130062.111.

73. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? / L. Salmena, L. Poliseno, Y. Tay, L. Kats [et al.] // Cell. – 2011. – Vol. 146. – P. 353–358. – DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014.

74. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents / L.K. Newby, R.L. Jesse, J.D. Babb, R.H. Christenson [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P. 2427–2463. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.969.

75. Bunk, D.M. Characterization of a new certified reference material for human cardiac troponin I / D.M. Bunk, M.J. Welch // Clin Chem. – 2006. – Vol. 52. – P. 212–219. – DOI: 10.1373/clinchem.2005.051359.

76. Gupta, S. Challenges and prospects for biomarker research: a current perspective from the developing world / S. Gupta, A. Venkatesh, S. Ray, S. Srivastava // Biochim Biophys Acta. – 2014. – Vol. 1844. – P. 899–908. – DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.12.020.

77. Overview of the HUPO Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins and a publicly-available database / G.S. Omenn, D.J. States, M. Adamski, T.W. Blackwell [et al.] // Proteomics. – 2005. – Vol. 5. – P. 3226–3245. – DOI: 10.1002/pmic.200500358.

78. Mass spectrometric immunoassay and MRM as targeted MS-based quantitative approaches in biomarker development: potential applications to cardiovascular disease and diabetes / H. Yassine, C.R. Borges, M.R. Schaab, D. Billheimer [et al.] // Proteomics Clin Appl. – 2013. – Vol. 7. – P. 528–540. – DOI: 10.1002/prca.201200028.

79. Ge, Y. Cardiovascular disease: the leap towards translational and clinical proteomics / Y. Ge, J. Van Eyk // Proteomics Clin Appl. – 2014. – Vol. 8. – P. 473–475. – DOI: 10.1002/prca.201470044.

80. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction / N.S. Nurmohamed, J.M. Kraaijenhof, M. Mayr, S.J. Nicholls [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44, No. 18. – P. 1594–1607. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad161.

81. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention / R.M. Hoogeveen, J.P.B. Pereira, N.S. Nurmohamed, V. Zampoleri [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 3998–4007. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa648/

82. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention / N.S. Nurmohamed, J.P. Belo Pereira, R.M. Hoogeveen, J. Kroon [et al.] // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43. – P. 1569–1577. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac055.

83. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients / M. Hilvo, P.J. Meikle, E.R. Pedersen, G.S. Tell [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 371–380. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz387.

84. Plasma lipidomic profiles improve on traditional risk factors for the prediction of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus / Z.H. Alshehry, P.A.

Mundra, C.K. Barlow, N.A. Mellett [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134. – P. 1637–1650. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023233.

85. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study / C. Stegemann, R. Pechlaner, P. Willeit, S.R. Langley [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 1821–1831. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002500.

86. Proteomics-enabled deep learning machine algorithms can enhance prediction of mortality / M. Unterhuber, K.P. Kresoja, K.P. Rommel, C. Besler [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 78. – P. 1621–1631. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.018.

87. A proteomic surrogate for cardiovascular outcomes that is sensitive to multiple mechanisms of change in risk / S.A. Williams, R. Ostroff, M.A. Hinterberg, J. Coresh [et al.] // Sci Transl Med. – 2022. – Vol. 14. – eabj9625. – DOI: 10.1126/scitranslmed.abj9625.

88. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol / R. Laaksonen, K. Ekroos, M. Sysi-Aho, M. Hilvo [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1967–1976. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw148.

89. Development and validation of a protein-based risk score for cardiovascular outcomes among patients with stable coronary heart disease / P. Ganz, B. Heidecker, K. Hveem, C. Jonasson [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 2532–2541. – DOI: 10.1001/jama.2016.5951.

90. Serum proteomic profiling using data-independent acquisition mass spectrometry for familial hypercholesterolemia: a comparative study in a korean population / D.Y. Cheon, K.S. Yun, D.G. Jang, Y.J. Lee [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46, Issue Supplement_1. – ehaf784.4862. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf784.4862.

91. Lipidomic Signature of Patients with Familial Hypercholesterolemia Carrying Pathogenic Variants Unveils a Cue of Increased Cardiovascular Risk / G. De

Simone, M.D. Di Taranto, D. Paris, M. Ferrandino [et al.] // Int J Mol Sci. – 2025. – Vol. 26, No. 21. – P. 10688. – DOI: 10.3390/ijms262110688.

92. Multiplex Protein Biomarker Profiling in Patients with Familial Hypercholesterolemia / D. Dlouha, M. Blaha, E. Rohlova, J.A. Hubacek [et al.] // Genes (Basel). – 2021. – Vol. 12, No. 10. – P. 1599. – DOI: 10.3390/genes12101599.

93. Integrated omics approach for the identification of HDL structure-function relationships in PCSK9-related familial hypercholesterolemia / M. Darabi, M. Lhomme, M. Ponnaiah, M. Pučić-Baković [et al.] // J Clin Lipidol. – 2023. – Vol. 17, No. 5. – P. 643–658. – DOI: 10.1016/j.jacl.2023.07.003.

94. Targeted and Untargeted Proteomics Approaches in Biomarker Development / C.A. Sobsey, S. Ibrahim, V.R. Richard, V. Gaspar [et al.] // Proteomics. – 2020. – Vol. 20, No. 9. – e1900029. – DOI: 10.1002/pmic.201900029.

95. Challenges and opportunities for identifying people with familial hypercholesterolemia in the UK: Evidence from the National FH PASS database / E. Cox, R. Faria, P. Saramago, K. Haralambos [et al.] // J Clin Lipidol. – 2024. – Vol. 18, No. 6. – P. e1046–e1054. – DOI: 10.1016/j.jacl.2024.08.007.

96. Clinical reality and challenges with familial hypercholesterolemia patients' management. 2024 results from the Regional Center for Rare Diseases (RCRD) Registry in Poland / J. Lewek, B. Sosnowska, E. Starostecka, A. Konopka [et al.] // Int J Cardiol. – 2025. – Vol. 419. – P. 132667. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2024.132667.

97. The time is now: Achieving FH paediatric screening across Europe – The Prague Declaration / N. Bedlington, M. Abifadel, B. Beger, M. Bourbon [et al.] // GMS Health Innovation and Technologies. – 2022. – Vol. 16. – Doc04. – DOI: 10.3205/hta000136.

98. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries, H.N. Ginsberg [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 3478–3490a. – DOI: 10.1093/eurheartj/eht273.

99. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) // The Lancet. – 2021. – Vol. 398. – P. 1713–1725. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.

100. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel / A.C. Sturm, J.W. Knowles, S.S. Gidding, Z.S. Ahmad [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72. – P. 662–680. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.

101. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms / A.J. Vallejo-Vaz, S.R. Kondapally Seshasai, D. Cole, G.K. Hovingh [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 243. – P. 257–259. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021.

102. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review / U. Groselj, J. Kovac, U. Sustar, M. Mlinaric [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 277. – P. 383–391. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858.

103. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study / V. Sanin, R. Schmieder, S. Ates, L.D. Schlieben [et al.] // Eur J Public Health. – 2022. – Vol. 32. – P. 422–428. – DOI: 10.1093/eurpub/ckac007.

104. Detecting familial hypercholesterolemia by serum lipid profile screening in a hospital setting: Clinical, genetic and atherosclerotic burden profile / R. Scicali, A. Di Pino, R. Platania, G. Purrazzo [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2018. – Vol. 28. – P. 35–43. – DOI: 10.1016/j.numecd.2017.07.003.

105. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement / R.A. Hegele, J. Borén, H.N. Ginsberg, M. Arca [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8. – P. 50–67. – DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30264-5.

106. Berberich, A.J. The advantages and pitfalls of genetic analysis in the diagnosis and management of lipid disorders / A.J. Berberich, R.A. Hegele // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2023. – Vol. 37. – P. 101719. – DOI: 10.1016/j.beem.2022.101719.

107. Turgeon, R.D. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment / R.D. Turgeon, A.R. Barry, G.J. Pearson // Can Fam Physician. – 2016. – Vol. 62. – P. 32–37.

108. Andersen, L.H. Familial defective apolipoprotein B-100: A review / L.H. Andersen, A.R. Miserez, Z. Ahmad, R.L. Andersen // J Clin Lipidol. – 2016. – Vol. 10. – P. 1297–1302. – DOI: 10.1016/j.jacl.2016.09.009.

109. Ibrahim, S. Advances, gaps and opportunities in the detection of familial hypercholesterolemia: overview of current and future screening and detection methods / S. Ibrahim, L.F. Reeskamp, E.S.G. Stroes, G.F. Watts // Curr Opin Lipidol. – 2020. – Vol. 31. – P. 347–355. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000714.

110. Imputation of Baseline LDL Cholesterol Concentration in Patients with Familial Hypercholesterolemia on Statins or Ezetimibe / I. Ruel, S. Aljenedil, I. Sadri, É. de Varennes [et al.] // Clin Chem. – 2018. – Vol. 64. – P. 355–362. – DOI: 10.1373/clinchem.2017.279422.

111. Electronic health record-based facilitation of familial hypercholesterolaemia detection sensitivity of different algorithms in genetically confirmed patients / N. Mohammadnia, R.K. Akyea, N. Qureshi, W.A. Bax [et al.] // Eur Heart J Digit Health. – 2022. – Vol. 3. – P. 578–586. – DOI: 10.1093/ehjdh/ztac059.

112. Genetic analysis of familial hypercholesterolaemia in Western Australia / A.J. Hooper, L.T. Nguyen, J.R. Burnett, T.R. Bates [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 224. – P. 430–434. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.030.

113. Paquette, M. Familial hypercholesterolemia: experience from the French-Canadian population / M. Paquette, J. Genest, A. Baass // Current Opinion in Lipidology. – 2018. – Vol. 29, No. 2. – P. 59–64. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000487.

114. Sniderman, A.D. Key Questions About Familial Hypercholesterolemia: JACC Review Topic of the Week / A.D. Sniderman, T. Glavinovic, G. Thanassoulis // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 79. – P. 1023–1031. – DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.010.

115. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels / C.J. Willer, E.M. Schmidt, S. Sengupta, G.M. Peloso [et al.] // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45. – P. 1274–1283. – DOI: 10.1038/ng.2797.

116. Futema, M. Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia / M. Futema, M. Bourbon, M. Williams, S.E. Humphries // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 277. – P. 457–463. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006.

117. Jacob, E. Monogenic Versus Polygenic Forms of Hypercholesterolemia and Cardiovascular Risk: Are There Any Differences / E. Jacob, R.A. Hegele // Curr Atheroscler Rep. – 2022. – Vol. 24. – P. 419–426. – DOI: 10.1007/s11883-022-01018-6.

118. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system / N.S. Abul-Husn, K. Manickam, J.K. Jones, E.A. Wright [et al.] // Science. – 2016. – Vol. 354. – P. aaf7000. – DOI: 10.1126/science.aaf7000.

119. Trinder, M. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease / M. Trinder, G.A. Francis, L.R. Brunham // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 390–399. – DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5954.

120. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia / L.F. Reeskamp, T.R. Tromp, J.C. Defesche, A. Grefhorst [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2021. – Vol. 28. – P. 875–883. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa451.

121. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance / M. Cuchel, F.J. Raal, R.A. Hegele, K. Al-Rasadi [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44. – P. 2277–2291. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad197.

122. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia / G.F. Watts, S.S. Gidding, R.A. Hegele, F.J. Raal [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2023. – Vol. 20. – P. 845–869. – DOI: 10.1038/s41569-023-00892-0.

123. Müller, C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris / C. Müller // Acta Medica Scandinavica. – 1938. – Vol. 95. – P. 75–84.

124. Performance of LDL-C only compared to the Dutch Lipid Clinic Network Score for screening of familial hypercholesterolaemia: the Austrian experience and literature review / M. Ferch, L. Galli, P. Fellinger, S. Baumgartner-Parzer [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2025. – Vol. 32, No. 3. – P. 249–258. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwae331.

125. Hopkins, P.N. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia / P.N. Hopkins, P.P. Toth, C.M. Ballantyne, D.J. Rader // J Clin Lipidol. – 2011. – Vol. 5. – P. S9–S17. – DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.

126. McGowan, M.P. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia / M.P. McGowan, S.H. Hosseini Dehkordi, P.M. Moriarty, P.B. Duell // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8. – e013225. – DOI: 10.1161/JAHA.119.013225.

127. Benn, M. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 / M. Benn, G.F. Watts, A. Tybjærg-Hansen, B.G. Nordestgaard // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1384–1394. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028.

128. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Hu, K.I. Dharmayat, C.A.T. Stevens, M.T.A. Sharabiani [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – P. 1742–1759. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.

129. Schmidt, E.B. Familial hypercholesterolaemia: history, diagnosis, screening, management and challenges / E.B. Schmidt, B.S. Hedegaard, K. Retterstøl // Heart. – 2020. – Vol. 106. – P. 1940–1946. – DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316276.

130. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association / S.S. Gidding, M.A. Champagne, S.D. de

Ferranti, J. Defesche [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – P. 2167–2192. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297.

131. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART) / N. Mata, R. Alonso, L. Badimón, T. Padró [et al.] // Lipids Health Dis. – 2011. – Vol. 10. – P. 94. – DOI: 10.1186/1476-511X-10-94.

132. Casula, M. Evaluation of the performance of Dutch Lipid Clinic Network score in an Italian FH population: The LIPIGEN study / M. Casula, E. Olmastroni, A. Pirillo, A.L. Catapano // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 277. – P. 413–418. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.013.

133. Eccles, M.P. Welcome to Implementation Science / M.P. Eccles, B.S. Mittman // Implementation Sci. – 2006. – Vol. 1. – P. 1. – DOI: 10.1186/1748-5908-1-1.

134. Galaviz, K.I. Implementation Science Opportunities in Cardiovascular Medicine / K.I. Galaviz, G.D. Barnes // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2021. – Vol. 14, No. 7. – e008109. – DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008109.

135. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science / L.J. Damschroder, D.C. Aron, R.E. Keith [et al.] // Implement Sci. – 2009. – Vol. 4. – P. 50. – DOI: 10.1186/1748-5908-4-50.

136. A guide to using the Theoretical Domains Framework of behaviour change to investigate implementation problems / L. Atkins, J. Francis, R. Islam [et al.] // Implement Sci. – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 77. – DOI: 10.1186/s13012-017-0605-9.

137. Combined use of the Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR) and the Theoretical Domains Framework (TDF): a systematic review / S.A. Birken, B.J. Powell, J. Presseau [et al.] // Implement Sci. – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 2. – DOI: 10.1186/s13012-016-0534- z.

138. A refined compilation of implementation strategies: results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) project / B.J. Powell, T.J. Waltz,

M.J. Chinman [et al.] // Implement Sci. – 2015. – Vol. 10. – P. 21. – DOI: 10.1186/s13012-015-0209-1.

139. Mowatt, G. Getting evidence into practice: the work of the Cochrane Effective Practice and Organization of care Group (EPOC) / G. Mowatt, J.M. Grimshaw, D.A. Davis, P.E. Mazmanian // J Contin Educ Health Prof. – 2001. – Vol. 21, No. 1. – P. 55–60. – DOI: 10.1002/chp.1340210109.

140. Use of concept mapping to characterize relationships among implementation strategies and assess their feasibility and importance: results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) study / T.J. Waltz, B.J. Powell, M.M. Matthieu [et al.] // Implement Sci. – 2015. – Vol. 10. – P. 109. – DOI: 10.1186/s13012-015-0295-0.

141. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions / A.C. Sposito, J.A. Ramires, J.W. Jukema [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2009. – Vol. 25, No. 5. – P. 1171–1178. – DOI: 10.1185/03007990902846423.

142. Barriers, facilitators, and solutions to familial hypercholesterolemia treatment / L.K. Jones, A.C. Sturm, T.L. Seaton [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, No. 12. – e0244193. – DOI: 10.1371/journal.pone.0244193.

143. Ray, K.K. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study / K.K. Ray, B. Molemans, W.M. Schoonen // Eur J Prev Cardiol. – 2020. – zwaa047. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047.

144. Molecular Characterization of Familial Hypercholesterolemia in a North American Cohort / A. Garg, S. Fazio, P.B. Duell, A. Baass [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2019. – Vol. 4, No. 1. – P. bvz015. – DOI: 10.1210/jendso/bvz015.

145. Use of Lipid-Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Registry of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US / C.P. Cannon, J.A. de Lemos, R.S. Rosenson [et al.] // JAMA Cardiol. – 2021. – e211810. – DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1810.

146. 136 Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis / I. Bytyçi, P.E. Penson, D.P. Mikhailidis [et al.] // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43, No. 34. – P. 3213–3223. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac015.

147. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. / A.J. Nelson, K. Haynes, S. Shambhu [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 79, No. 18. – P. 1802–1813. – DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.048.

148. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / R.S. Blumenthal, P.B. Morris, M. Gaudino, H.M. Johnson [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2026. – Vol. 87, No. 19. – P. 2624–2757. – DOI: 10.1016/j.jacc.2025.11.016.

149. Haase, A. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia / A. Haase, A.C. Goldberg // Curr Opin Lipidol. – 2012. – Vol. 23, No. 4. – P. 282–289. – DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283556c33.

150. Guidelines for the diagnosis and treatment of adult familial hypercholesterolemia 2022 / M. Harada-Shiba, H. Arai, H. Ohmura [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2023. – Vol. 30, No. 5. – P. 558–586. – DOI: 10.5551/jat.CR005.

151. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry / Z.S. Ahmad, R.L. Andersen, L.H. Andersen [et al.] // J Clin Lipidol. – 2016. – Vol. 10, No. 5. – P. 1223–1229. – DOI: 10.1016/j.jacl.2016.07.011.

152. Bhattacharyya, A.K. Ectopic xanthomas in familial (type II) hypercholesterolemia / A.K. Bhattacharyya, A.B. Preacher, W.E. Connor // Atherosclerosis. – 1980. – Vol. 37, No. 2. – P. 319–323. – DOI: 10.1016/0021-9150(80)90018-0

153. Bureau, N.J. Sonography of Achilles tendon xanthomas in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia / N.J. Bureau, G. Roederer // AJR Am J

Roentgenol. – 1998. – Vol. 171, No. 3. – P. 745–749. – DOI: 10.2214/ajr.171.3.9725309.

154. Descamps, O.S. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia / O.S. Descamps, X. Leysen, F. Van Leuven, F.R. Heller // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 157, No. 2. – P. 514–518.

155. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation / F. Civeira, S. Castillo, R. Alonso, E. Meriño-Ibarra [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – Vol. 25, No. 9. – P. 1960–1965. – DOI: 10.1161/01.ATV.0000177811.14176.

156. Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI for Achilles tendon xanthoma in people with familial hypercholesterolemia: A systematic review / A. Scott, T.M. Zahradnik, K. Squier, C. Beck [et al.] // J Clin Lipidol. – 2019. – Vol. 13, No. 1. – P. 40–48. – DOI: 10.1016/j.jacl.2018.10.013.

157. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF / A.I. Ershova, A.N. Meshkov, S.S. Bazhan [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, No. 7. – e0181148. – DOI: 10.1371/journal.pone.0181148.

158. Nordestgaard, B.G. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? / B.G. Nordestgaard, M. Benn // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38, No. 20. – P. 15803. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx136.

159. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia / G.F. Watts, S.S. Gidding, R.A. Hegele, F.J. Raal [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2023. – Vol. 20. – P. 845–869. – DOI: 10.1038/s41569-023-00892-0.

160. Jones, L.K. Applying implementation science to improve care for familial hypercholesterolemia / L.K. Jones, R.C. Brownson, M.S. Williams // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2022. – Vol. 29. – P. 141–151. – DOI: 10.1097/MED.0000000000000714.

161. Bauer, M.S. Implementation science: what is it and why should I care? / M.S. Bauer, J. Kirchner // Psychiatry Res. – 2020. – Vol. 283. – P. 112376. – DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112376.

162. Sarkies, M.N. Improving clinical practice guidelines with implementation science / M.N. Sarkies, L.K. Jones, S.S. Gidding, G.F. Watts // Nat Rev Cardiol. – 2022. – Vol. 19. – P. 3–4. – DOI: 10.1038/s41569-021-00640-2.

163. An introduction to implementation science for the non-specialist / M.S. Bauer, L. Damschroder, H. Hagedorn, J. Smith [et al.] // BMC Psychol. – 2015. – Vol. 3. – P. 32. – DOI: 10.1186/s40359-015-0089-9.

164. How Can Implementation Science Improve the Care of Familial Hypercholesterolaemia? / M. Sarkies, L.K. Jones, J. Pang [et al.] // Curr Atheroscler Rep. – 2023. – Vol. 25. – P. 133–143. – DOI: 10.1007/s11883-023-01090-6.

165. Using implementation science to develop a familial hypercholesterolemia screening program in primary care: The CARE-FH study / L.K. Jones, K.M. Romagnoli, T.J. Schubert, K. Clegg [et al.] // J Clin Lipidol. – 2024. – Vol. 18, No. 2. – P. e176–e188. – DOI: 10.1016/j.jacl.2024.01.001.

166. Utilizing innovative implementation strategies for familial hypercholesterolemia: Implementation outcomes from the IMPACT-FH study / G. Campbell-Salome, K.M. Morgan, J. Gabriel, M.P. McGowan [et al.] // J Clin Lipidol. – 2024. – Vol. 18, No. 5. – P. e832–e843. – DOI: 10.1016/j.jacl.2024.07.011.

167. Beheshti, S.O. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects / S.O. Beheshti, C.M. Madsen, A. Varbo, B.G. Nordestgaard // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75. – P. 2553–2566. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.

168. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia – HEART UK statement of care / U. Ramaswami [et al.] // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 290. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005.

169. Ibrahim, S. Beyond the usual suspects: expanding on mutations and detection for familial hypercholesterolemia / S. Ibrahim, J. Defesche, J.J.P. Kastelein //

Expert Rev Mol Diagn. – 2021. – Vol. 21. – P. 887–895. – DOI: 10.1080/14737159.2021.1963232.

170. Leren, T.P. The importance of cascade genetic screening for diagnosing autosomal dominant hypercholesterolemia: results from twenty years of a national screening program in Norway / T.P. Leren, M.P. Bogsrud // J Clin Lipidol. – 2021. – Vol. 15. – P. 674–681. – DOI: 10.1016/j.jacl.2021.07.005.

171. Effectiveness of cascade testing strategies in relatives for familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis / J. Leonardi-Bee [et al.] // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 338. – P. 7–14. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.008.

172. Improvement of Definite Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Using an Expanding Genetic Analysis / Y.X. Cao, D. Sun, H.H. Liu, J.L. Jin [et al.] // JACC Asia. – 2021. – Vol. 1, No. 1. – P. 82–89. – DOI: 10.1016/j.jacasi.2021.04.001.

173. Extent of lipid core plaque in patients with Achilles tendon xanthoma undergoing percutaneous coronary intervention for coronary artery disease / H. Kitahara [et al.] // J Cardiol. – 2022. – Vol. 79. – P. 559–563. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.12.005.

174. Achilles tendon xanthomas are associated with the presence and burden of subclinical coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study / L.C. Mangili [et al.] // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 263. – P. 393–397. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.020.

175. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia / H. Tada [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 1573–1579. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx123.

176. Association between Achilles tendon softness and atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia / M. Michikura [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2022. – Vol. 29. – P. 1603–1612. – DOI: 10.5551/jat.63389.

177. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART registry follow-up / L. Perez de Isla [et al.]

// J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 67. – P. 1278–1285. – DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.034.

178. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients with clinical evidence of familial hypercholesterolemia and elevated Lp(a) / A. Schwarz [et al.] // Lipids Health Dis. – 2022. – Vol. 21. – P. 114. – DOI: 10.1186/s12944-022-01722-5.

179. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol targets and prescribing pattern of lipid-lowering medications among patients with familial hypercholesterolemia attending specialist clinics / Y.-A. Chua [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2023. – DOI: 10.5551/jat.63389.

180. Perceptions and barriers on the use of proprotein subtilisin/kexin type 9 inhibitors in heterozygous familial hypercholesterolemia (from a Survey of Primary Care Physicians and Cardiologists) / N.D. Wong, M. Bang, R.C. Block, A.L. Peterson [et al.] // Am J Cardiol. – 2021. – Vol. 152. – P. 57–62. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.05.016.

181. Treatment inertia in patients with familial hypercholesterolemia / A. Langer [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10. – e020126. – DOI: 10.1161/JAHA.120.020126.

182. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-label Extension Study) / C.M. Ballantyne [et al.] // Am J Cardiol. – 2022. – Vol. 41. – P. 1–11. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.01.056.

183. Newman, C.B. Safety of statins and nonstatins for treatment of dyslipidemia / C.B. Newman // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2022. – Vol. 51. – P. 655–679. – DOI: 10.1016/j.ecl.2022.03.003.

184. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management / E.S. Stroes [et al.] // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36. – P. 1012–1022. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.

185. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract / F. Mach [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 2526–2539. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182.

186. Arora, M. How lipids hurt tendons: Current understanding / M. Arora, E. Arora // J Arthrosc Joint Surg. – 2016. – Vol. 3, No. 3. – P. 89–91. – DOI: 10.1016/j.jajs.2016.11.001.

187. Ginsberg, H.N. Noninvasive imaging of 99mtechnetium-labeled low density lipoprotein uptake by tendon xanthomas in hypercholesterolemic patients / H.N. Ginsberg, S.J. Goldsmith, S. Vallabhajosula // Arteriosclerosis. – 1990. – Vol. 10, No. 2. – P. 256–262. – DOI: 10.1161/01.atv.10.2.256.

188. Bhattacharyya, A.K. Turnover of xanthoma cholesterol in hyperlipoproteinemia patients / A.K. Bhattacharyya, W.E. Connor, F.A. Mausolf, A.D. Flatt // J Lab Clin Med. – 1976. – Vol. 87, No. 3. – P. 503–518.

189. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas / S.G. Tsouli, D.N. Kiortsis, M.I. Argyropoulou, D.P. Mikhailidis [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2005. – Vol. 35, No. 4. – P. 236–244. – DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01484.x.

190. Imaging modalities in the diagnosis and monitoring of Achilles tendon ruptures: a systematic review / O.C. Dams, I.H.F. Reininga, J.L. Gielen, I. van den Akker-Scheek [et al.] // Injury. – 2017. – Vol. 48. – P. 2383–2399. – DOI: 10.1016/j.injury.2017.09.012.

191. Quantitative ultrasound imaging of Achilles tendon integrity in symptomatic and asymptomatic individuals: reliability and minimal detectable change / M.J. Nadeau, A. Desrochers, M. Lamontagne, C. Larivière [et al.] // J Foot Ankle Res. – 2016. – Vol. 9. – P. 30. – DOI: 10.1186/s13047-016-0162-4.

192. The Achilles Tendon: Imaging Diagnoses and Image-Guided Interventions – AJR Expert Panel Narrative Review / B. Pass, P. Robinson, A. Ha, B. Levine [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2023. – DOI: 10.2214/AJR.22.27632.

193. Bude, R.O. Diagnosis of Achilles tendon xanthoma in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: MR vs sonography / R.O. Bude, R.S.

Adler, D.R. Bassett // AJR Am J Roentgenol. – 1994. – Vol. 162, No. 4. – P. 913–917. – DOI: 10.2214/ajr.162.4.8141017.

194. Roy, A.K. Tendinous xanthoma with familial hypercholesterolemia / A.K. Roy, S. Das, J. Chowdhury, D. Bhanja // Indian Dermatol Online J. – 2014. – Vol. 5, No. Suppl 1. – P. S59–S60. – DOI: 10.4103/2229-5178.144546.

195. Ebeling, T. Ultrasonography in the detection of Achilles tendon xanthomata in heterozygous familial hypercholesterolemia / T. Ebeling, P. Farin, K. Pyorala // Atherosclerosis. – 1992. – Vol. 97. – P. 217–228. – DOI: 10.1016/0021-9150(92)90117-S.

196. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments / S. Koyama, Y. Sekijima, M. Ogura, M. Hori [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2021. – Vol. 28, No. 9. – P. 905–925. – DOI: 10.5551/jat.RV17055.

197. Nie, S. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management / S. Nie, G. Chen, X. Cao, Y. Zhang // Orphanet J Rare Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 179. – DOI: 10.1186/s13023-014-0179-4.

198. Impact of chronic LDL-apheresis treatment on Achilles tendon affection in patients with severe familial hypercholesterolemia: a clinical and ultrasonographic 3-year follow-up study / A.K. Scheel, V. Schettler, M. Koziolek, S. Koelling [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174. – P. 133–139. – DOI: 10.1016/S0021-9150(04)00095-3.

199. Fujioka, S. Association of Achilles tendon thickness with lipid profile and carotid IMT in patients with familial hypercholesterolemia / S. Fujioka, D. Shishikura, M. Hoshiga, M. Harada-Shiba // Atherosclerosis. – 2025. – Vol. 403. – P. 119173. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119173.

200. Factors associated with the presence of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia / P. Corredoira, V. Marco-Benedi, A. Cenarro, S. Peribáñez [et al.] // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2024. – Vol. 77, No. 6. – P. 462–470. – DOI: 10.1016/j.rec.2023.12.003.

201. Relationship Between Structure and Age in Healthy Achilles Tendons / K.D. Seymore, S.L. Hanlon, R.T. Pohlig, D.M. Elliott [et al.] // J Orthop Res. – 2025. – Vol. 43, No. 7. – P. 1250–1258. – DOI: 10.1002/jor.26080.

202. Association of Achilles tendon thickness with lipid profile and carotid IMT in patients with familial hypercholesterolemia / M. Michikura, M. Ogura, M. Hori, K. Matsuki [et al.] // Atherosclerosis. – 2025. – Vol. 403. – P. 119173. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119173.

203. Impact of changes in Achilles tendon thickening on cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia / H. Tada, N. Kojima, Y. Takeji, A. Nohara [et al.] // Am J Prev Cardiol. – 2024. – Vol. 18. – P. 100660. – DOI: 10.1016/j.ajpc.2024.100660.

204. Association of Achilles tendon thickness and LDL-cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia / B. Wang, Q. Zhang, L. Lin [et al.] // Lipids Health Dis. – 2018. – Vol. 17. – P. 131. – DOI: 10.1186/s12944-018-0765-x.

205. Association of Achilles tendon thickness and LDL-cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia / B. Wang, Q. Zhang, L. Lin [et al.] // Lipids Health Dis. – 2018. – Vol. 17. – P. 131. – DOI: 10.1186/s12944-018-0765-x.

206. Genetic mutations, regression of Achilles tendon thickness, and cardiovascular events among patients with familial hypercholesterolemia / H. Tada, H. Okada, A. Nohara, M. Takamura [et al.] // Atherosclerosis. – 2022. – Vol. 340. – P. 28–34. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.031.

207. Zak, A. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations / A. Zak, M. Zeman, A. Slaby, M. Vecka // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2014. – Vol. 158, No. 2. – P. 181–188. – DOI: 10.5507/bp.2014.016.

208. Blankenhorn, D.H. Radiographic determination of Achilles tendon xanthoma size / D.H. Blankenhorn, H.I. Meyers // Metabolism. – 1969. – Vol. 18, No. 11. – P. 882–886. – DOI: 10.1016/0026-0495(69)90027-4.

209. Validation of physical examinations of tendon xanthomas and changes in the cutoff values of Achilles tendon thickness on radiography in the clinical criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan / H. Tada, A. Nohara, S. Usui, K.

Sakata [et al.] // J Clin Lipidol. – 2024. – Vol. 18, No. 5. – P. e825–e831. – DOI: 10.1016/j.jacl.2024.06.008.

210. Achilles tendon xanthoma / M. Venkatesh, B. Rasuli, R. Sharma [et al.] // Radiopaedia.org – 2026. – DOI: 10.53347/rID-25839.

211. Szaro, P. MRI of the Achilles tendon – A comprehensive pictorial review. Part one / P. Szaro, K. Nilsson-Helander, M. Carmont // Eur J Radiol Open. – 2021. – Vol. 8. – P. 100342. – DOI: 10.1016/j.ejro.2021.100342.

212. Can Achilles tendon xanthoma be distinguished from Achilles tendinopathy using Dixon method MRI? A cross-sectional exploratory study / T.M. Zahradnik, M. Cresswell, K. Squier [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2021. – Vol. 22. – P. 627. – DOI: 10.1186/s12891-021-04494-0.

213. Possible Neoangiogenesis in Achilles Tendon Xanthoma with Familial Hypercholesterolemia: A Novel Approach to Achilles Tendon Xanthoma / T. Tanaka, K. Yahagi, O. Wada, K. Ninomiya [et al.] // Intern Med. – 2021. – Vol. 60, No. 24. – P. 3921–3926. – DOI: 10.2169/internalmedicine.7326-21.

214. Dagistan, E. Multiple tendon xanthomas in patient with heterozygous familial hypercholesterolaemia: sonographic and MRI findings / E. Dagistan, A. Canan, B. Kizildag, A.Y. Barut // BMJ Case Rep. – 2013. – Vol. 2013. – bcr2013200755. – DOI: 10.1136/bcr-2013-200755.

215. Harris, C. Achilles tendon imaging / C. Harris, A. Peduto // Australasian Radiology. – 2006. – Vol. 50. – P. 513–525. – DOI: 10.1111/j.1440-1673.2006.01622.x.

216. Ultrasonographic tissue characterisation of human Achilles tendons: quantification of tendon structure through a novel non-invasive approach / H.T. van Schie, R.J. de Vos, S. de Jonge, E.M. Bakker [et al.] // Br J Sports Med. – 2010. – Vol. 44, No. 16. – P. 1153–1159. – DOI: 10.1136/bjsm.2009.061010.

217. Familial Hypercholesterolemia in Patients with Acute Coronary Syndrome: Genetic Insights from EXPLORE-J / M. Harada-Shiba, J. Ako, A. Hirayama, M. Nakamura [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2022. – Vol. 29, No. 8. – P. 1201–1212. – DOI: 10.5551/jat.62989.

218. Alam, L. Achilles Tendon Xanthoma Thickness and Carotid Intima-Media Thickness in a Patient With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia on PCSK9 Inhibition: A Case Report and Literature Review / L. Alam, G. Lasam, R. Fishberg // Cureus. – 2020. – Vol. 12, No. 9. – e10497. – DOI: 10.7759/cureus.10497.

219. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention / R.M. Hoogeveen, J.P.B. Pereira, N.S. Nurmohamed, V. Zampoleri [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 3998–4007. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa648.

220. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update / J.T. den Dunnen, R. Dalgleish, D.R. Maglott, R.K. Hart [et al.] // Hum Mutat. – 2016. – Vol. 37, No. 6. – P. 564–569. – DOI: 10.1002/humu.22981.

221. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study / A. Pirillo, K. Garlaschelli, M. Arca, M. Averna [et al.] // Atheroscler Suppl. – 2017. – Vol. 29. – P. 17–24. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.07.002.

222. Chora, J.R. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis / J.R. Chora, A.M. Medeiros, A.C. Alves, M. Bourbon // Genet Med. – 2018. – Vol. 20, No. 6. – P. 591–598. – DOI: 10.1038/gim.2017.151.

223. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers / J. Besseling, I. Kindt, M. Hof, J.J. Kastelein [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 233. – P. 219–223. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.003.

224. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? / A. Vuorio, K.F. Docherty, S.E. Humphries, J. Kuoppala [et al.] // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 226. – P. 315–320. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.084.

225. Proteomics-Enabled deep learning machine algorithms can enhance prediction of mortality / M. Unterhuber, K.P. Kresoja, K.P. Rommel, C. Besler [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 78. – P. 1621–1631. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.018.

226. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia / N.W. Morrell, D.B. Bloch, P. ten Dijke, M.J. Goumans [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2016. – Vol. 13. – P. 106–120. – DOI: 10.1038/nrcardio.2015.156.

227. Caspase 8-dependent inhibition of necroptosis prevents plaque necrotic core formation / T. Pilot, S. Solier, A. Jalil, C. Magnani [et al.] // Atherosclerosis. – 2023. – Vol. 379. – P. S8–S9. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.907.

228. Osteopontin/SPP1: a potential mediator between immune cells and vascular calcification / Y. Zhao, Z. Huang, L. Gao, H. Ma [et al.] // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1395596. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1395596.

229. Tartrate-resistant acid phosphatase 5 promotes pulmonary fibrosis by modulating beta-catenin signaling / Y. Hu, Q. Wang, J. Yu, Q. Zhou [et al.] // Nat Commun. – 2022. – Vol. 13. – P. 114. – DOI: 10.1038/s41467-021-27684-9.

230. Modulation of mTOR signaling in cardiovascular disease to target acute and chronic inflammation / M. Kaldirim, A. Lang, S. Pfeiler, P. Fiegenbaum [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 907348. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.907348.

231. Proteomic profiling identifies novel independent relationships between inflammatory proteins and myocardial infarction / E. Valdes-Marquez, R. Clarke, M. Hill, H. Watkins [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2023. – Vol. 30. – P. 583–591. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwad020.

232. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis / G. Kremastiotis, I. Handa, C. Jackson, S. George [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 23081. – DOI: 10.1038/s41598-021-02508-4.

233. Fibroblast growth factor receptor 5 (FGFR5) is a co-receptor for FGFR1 that is up-regulated in beta-cells by cytokine-induced inflammation / R. Regeenes, P.N.

Silva, H.H. Chang, E.J. Arany [et al.] // J Biol Chem. – 2018. – Vol. 293. – P. 17218–17228. – DOI: 10.1074/jbc.RA118.003036.

234. FGF5 is expressed in melanoma and enhances malignancy in vitro and in vivo / S. Ghassemi, K. Vejdovszky, E. Sahin, L. Ratzinger [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 87750–87762. – DOI: 10.18632/oncotarget.21184.

235. Kras mutations increase telomerase activity and targeting telomerase is a promising therapeutic strategy for Kras-mutant NSCLC / W. Liu, Y. Yin, J. Wang, B. Shi [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 179–190. – DOI: 10.18632/oncotarget.10162.

236. Xu, D. Inhibition of telomerase by targeting MAP kinase signaling / D. Xu, H. Li, J.P. Liu // Methods Mol Biol. – 2007. – Vol. 405. – P. 147–165. – DOI: 10.1007/978-1-60327-070-0_12.

237. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets / D. Szklarczyk, A.L. Gable, D. Lyon, A. Junge [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2019. – Vol. 47. – P. D607–D613. – DOI: 10.1093/nar/gky1131.

238. Genetically determined hypercholesterolaemia results into premature leucocyte telomere length shortening and reduced haematopoietic precursors / A. Baragetti, F. Bonacina, L. Da Dalt, A. Moregola [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2022. – Vol. 29. – P. 721–729. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa115.

239. Association between phenotypic familial hypercholesterolaemia and telomere length in US adults: results from a multi-ethnic survey / M. Banach, M. Mazidi, D.P. Mikhailidis, P.P. Toth [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3635–3640. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy527.

240. Yang, X. Signal transducers and activators of transcription mediate fibroblast growth factor-induced vascular endothelial morphogenesis / X. Yang, D. Qiao, K. Meyer, A. Friedl // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69. – P. 1668–1677. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6385.

241. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries / M.F. Feitosa, A.T.

Kraja, D.I. Chasman, Y.J. Sung [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – e0198166. – DOI: 10.1371/journal.pone.0198166.

242. Genome-wide association study of medication-use and associated disease in the UK Biobank / Y. Wu, E.M. Byrne, Z. Zheng, K.E. Kemper [et al.] // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10. – P. 1891. – DOI: 10.1038/s41467-019-09572-5.

243. High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation / K. Lechner, A.L. McKenzie, N. Krankel, C. Von Schacky [et al.] // Metab Syndr Relat Disord. – 2020. – Vol. 18. – P. 176–185. – DOI: 10.1089/met.2019.0115.

244. Ren, Y. Expression level of fibroblast growth factor 5 (FGF5) in the peripheral blood of primary hypertension and its clinical significance / Y. Ren, X. Jiao, L. Zhang // Saudi J Biol Sci. – 2018. – Vol. 25. – P. 469–473. – DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.043.

245. Identification of circulating plasma proteins as a mediator of hypertension-driven cardiac remodeling: a mediation Mendelian randomization study / Y. Hu, L. Lin, L. Zhang, Y. Li [et al.] // Hypertension. – 2024. – Vol. 81. – P. 1132–1144. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22504.

246. Benn, M. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 / M. Benn, G.F. Watts, A. Tybjaerg-Hansen, B.G. Nordestgaard // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1384–1394. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028.

247. Intracoronary gene transfer of fibroblast growth factor-5 increases blood flow and contractile function in an ischemic region of the heart / F.J. Giordano, P. Ping, M.D. McKirnan, S. Nozaki [et al.] // Nat Med. – 1996. – Vol. 2. – P. 534–539. – DOI: 10.1038/nm0596-534.

248. Multiplex Protein Biomarker Profiling in Patients with Familial Hypercholesterolemia / D. Dlouha, M. Blaha, E. Rohlova, J.A. Hubacek [et al.] // Genes (Basel). – 2021. – Vol. 12, No. 10. – P. 1599. – DOI: 10.3390/genes12101599.

249. The effect of PCSK9 inhibitor treatment on plasma proteome in patients with and without familial hypercholesterolemia / V. Blaha, D. Dlouha, P. Pompach [et

al.] // Atherosclerosis. – 2025. – Vol. 407, Supplement. – P. 119870. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119870.

250. Lipidomic Signature of Patients with Familial Hypercholesterolemia Carrying Pathogenic Variants Unveils a Cue of Increased Cardiovascular Risk / G. De Simone, M.D. Di Taranto, D. Paris, M. Ferrandino [et al.] // Int J Mol Sci. – 2025. – Vol. 26, No. 21. – P. 10688. – DOI: 10.3390/ijms262110688.

251. Lipoprotein(a) Genotype Influences the Clinical Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia / E. Olmastroni, M. Gazzotti, M. Averna, M. Arca [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2023. – Vol. 12, No. 10. – e029223. – DOI: 10.1161/JAHA.122.029223.

252. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the «Ten Countries Study» / J. Pang, D.C. Chan, M. Hu [et al.] // J Clin Lipidol. – 2019. – Vol. 13, No. 2. – P. 287–300. – DOI: 10.1016/j.jacl.2019.01.009

253. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA / M.B. Mortensen, E. Falk, D. Li [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11, No. 2 Pt 1. – P. 221–230. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029

254. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study / J. Dallongeville, J.R. Banegas, F. Tubach, E. Guallar [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2012. – Vol. 19, No. 3. – P. 541–550. – DOI: 10.1177/1741826711407705.

255. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) / A.J. Vallejo-Vaz, M. De Marco, C.A.T. Stevens [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 277. – P. 234–255. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.

256. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study / K.K. Ray, I. Haq, A. Bilitou [et al.] // Atheroscler Plus. – 2021. – Vol. 43. – P. 24–30. – DOI: 10.1016/j.athplu.2021.08.003.

257. Ray, K.K. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study / K.K. Ray, B. Molemans, W.M. Schoonen // Eur J Prev Cardiol. – 2020. – zwaa047. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047.

258. Limited-Variant Screening vs Comprehensive Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia Diagnosis / A.C. Sturm, R. Truty, T.E. Callis, S. Aguilar [et al.] // JAMA Cardiology. – 2021. – Vol. 6, No. 8. – P. 902–909. – DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1301.

259. Current perceptions and practices in lipid management: results of a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Survey / K.C. Koskinas, A.L. Catapano, C. Baigent [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2022. – Vol. 28, No. 18. – P. 2030–2037. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa156.

260. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, No. 9753. – P. 1670–1681. – DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

261. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes / C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, No. 25. – P. 2387–2397. – DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.

262. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, No. 18. – P. 1713–1722. – DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.

263. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome / G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek [et al.] // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379, No. 22. – P. 2097–2107. – DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.

264. Testing practices and clinical management of lipoprotein(a) levels: A 5-year retrospective analysis from the Johns Hopkins Hospital / Y. Eidensohn, A. Bhatla, J. Ding [et al.] // Am J Prev Cardiol. – 2024. – Vol. 19. – P. 100686. – DOI: 10.1016/j.ajpc.2024.100686.

265. Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI for Achilles tendon xanthoma in people with familial hypercholesterolemia: a systematic review / A. Scott, T.M. Zahradnik, K. Squier, C. Beck [et al.] // J Clin Lipidol. – 2019. – Vol. 13. – P. 40–48. – DOI: 10.1016/j.jacl.2018.10.013.

266. Descamps, O.S. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia / O.S. Descamps, X. Leysen, F. Van Leuven, F.R. Heller // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 157. – P. 514–518. – DOI: 10.1016/S0021-9150(00)00735-7.

267. Michikura, M. Measurement of Achilles tendon thickness using ultrasonography for diagnosis and risk assessment in patients with familial hypercholesterolemia / M. Michikura, M. Hoshiga, M. Harada-Shiba // Rare Dis Orphan Drugs J. – 2025. – Vol. 4. – P. 10. – DOI: 10.20517/rdodj.2024.57.

268. The use of Achilles tendon sonography to distinguish familial hypercholesterolemia from other genetic dyslipidemias / M. Junyent, R. Gilabert, D. Zambón [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 2203–2208. – DOI: 10.1161/01.ATV.0000183888.57839.68.

269. Impact of chronic LDL-apheresis treatment on Achilles tendon affection in patients with severe familial hypercholesterolemia: a clinical and ultrasonographic 3-year follow-up study / A.K. Scheel, V. Schettler, M. Koziolek [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174. – P. 133–139. – DOI: 10.1016/S0021-9150(04)00095-3.

270. Achilles tendon ultrasonography in the clinical screening of familial hypercholesterolaemia – a cross-sectional analysis // Swiss Med Wkly. – 2023. – Vol. 153, No. 11. – P. 40127.

271. Association of Achilles tendon thickness with lipid profile and carotid IMT in patients with familial hypercholesterolemia / M. Michikura, M. Ogura, M. Hori, K. Matsuki [et al.] // Atherosclerosis. – 2025. – Vol. 403. – P. 119173. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119173.

272. Investigation of the genetic background of familial hypercholesterolemia in a Turkish cohort and its clinical implications / E. Kındış, S. Aygün, B. Ertürk, S.

Kabaçam [et al.] // J Clin Lipidol. – 2025. – Vol. 19. – P. 572–581. – DOI: 10.1016/j.jacl.2025.02.007.

273. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Children and Young Adults / O. Timoshchenko, D. Ivanoshchuk, S. Semaev, P. Orlov [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 25. – P. 314. – DOI: 10.3390/ijms25010314.

274. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia / A. Meshkov, A. Ershova, A. Kiseleva, E. Zotova [et al.] // Genes. – 2021. – Vol. 12. – P. 66. – DOI: 10.3390/genes12010066.

275. Variant type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, K.B. Uribe, S. Jebari [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 1727. – DOI: 10.1038/s41598-020-58627-9.

276. Civeira, F. APOE and familial hypercholesterolemia / F. Civeira, C. Martín, A. Cenarro // Curr Opin Lipidol. – 2024. – Vol. 35. – P. 195–199. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000935.

277. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease / H. Tada, A. Nohara, A. Inazu, N. Sakuma [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2018. – Vol. 25. – P. 783–789. – DOI: 10.5551/jat.RV17025.

278. Koopal, C. Familial dysbetalipoproteinemia: An underdiagnosed lipid disorder / C. Koopal, A.D. Marais, F.L. Visseren // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2017. – Vol. 24. – P. 133–139. – DOI: 10.1097/MED.0000000000000312.

279. Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement / M.D. Di Taranto, C. Giacobbe, D. Palma, G. Iannuzzo [et al.] // Clin Genet. – 2021. – Vol. 100. – P. 529–541. – DOI: 10.1111/cge.14056.

280. Unveiling Familial Hypercholesterolemia – Review, Cardiovascular Complications, Lipid-Lowering Treatment and Its Efficacy / P. Fularski, J. Hajdys, G. Majchrowicz, M. Stabrawa [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25. – P. 1637. – DOI: 10.3390/ijms25031637.

281. New Sequencing technologies help revealing unexpected variants in Autosomal Dominant Hypercholesterolemia / S. Elbitar, D. Susan-Resiga, Y. Ghaleb, P. El Khoury [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 1943. – DOI: 10.1038/s41598-018-20398-3.

282. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors / R. Alonso, N. Mata, S. Castillo [et al.] // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 200, No. 2. – P. 315–321. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.024.

283. 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 / M. Futema, U. Ramaswami, L. Tichy [et al.] // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 319. – P. 108–117. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.008.

284. Kindt, I. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia / I. Kindt, P. Mata, J.W. Knowles // Curr Opin Lipidol. – 2017. – Vol. 28, No. 2. – P. 152–160. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000398.

285. How registers could enhance knowledge and characterization of genetic dyslipidaemias: The experience of the LIPIGEN in Italy and of other networks for familial hypercholesterolemia / M. Gazzotti, M. Casula, E. Olmastroni [et al.] // Atheroscler Suppl. – 2020. – Vol. 42. – P. e35–e40. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2021.01.007.

286. The importance of an integrated analysis of clinical, molecular, and functional data for the genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia / A. Benito-Vicente, A.C. Alves, A. Etxebarria [et al.] // Genet Med. – 2015. – Vol. 17, No. 12. – P. 980–988. – DOI: 10.1038/gim.2015.14.

287. Characterization of novel mutations in the catalytic domain of the PCSK9 gene / J. Cameron, O.L. Holla, J.K. Laerdahl [et al.] // J Intern Med. – 2008. – Vol. 263, No. 4. – P. 420–431. – DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01915.x.

288. In vitro functional characterization of missense mutations in the LDLR gene / S. Silva, A.C. Alves, D. Patel [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 225, No. 1. – P. 128–134. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.017.

289. Implementation strategies for improving the care of familial hypercholesterolaemia from the International Atherosclerosis Society: next steps in implementation science and practice / M.N. Sarkies, G.F. Watts, S.S. Gidding, R.D. Santos [et al.] // Am J Prev Cardiol. – 2025. – Vol. 22. – P. 100993. – DOI: 10.1016/j.ajpc.2025.100993.

290. Алиева, А.С. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику / А.С. Алиева, Е.И. Усова, Н.Э. Звартау, Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – С. 5724. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5724.

291. Усова, Е.И. Барьеры на пути внедрения клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику в разрезе федеральных округов Российской Федерации / Е.И. Усова, А.С. Алиева, Н.Э. Звартау, Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 5. – С. 6323. – DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6323.

292. Диссертация Алиевой А.С. https://air.unimi.it/retrieve/dfa8b9aa-0001-748b-e053-3a05fe0a3a96/phd_unimi_R12307.pdf?__cf_chl_rt_tk=ea1ubcYEIHkUFn_hBFcxRminjIUjOIA2z9K5ogw5DJ8-1789023156-1.0.1.1-mlHBRqhNwKshYJv9Ef8_urrj0MLV9XkolGBeJbaV5b8

293. Fibroblast growth factor 5: a novel biomarker for familial hypercholesterolaemia / A. Baragetti, A.S. Alieva, L. Grigore, F. Pellegatta [et al.] // European Heart Journal. – 2025.