Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность

М. В. Ежов[1], И. В. Сергиенко[1], Д. В. Дупляков[2], О. Е. Абашина[2], М. А. Качковский[3], И. И. Шапошник[4], В. В. Генкель[4], В. С. Гуревич[5], С. А. Уразгильдеева[5], А. В. Трегубов[5], Т. В. Коновалова[5], М. В. Музалевская[5], М. И. Воевода[6], С. С. Бажан[6], К. В. Макаренкова[6], О. В. Тимощенко[6], Ю. И. Рагино[6], И. А. Урванцева[7], К. Г. Кожокарь[7], А. А. Соколов[8], О. И. Боева[9], Е. В. Болотова[10], Ю. Б. Кушнарева[11], Т. Ю. Кузнецова[12], В. А. Корнева[12], Д. Ю. Богданов[13], Е. Е. Чичина[14], В. М. Соловьев[15], О. Г. Смоленская[16], А. С. Галявич[17], М. С. Сафарова[1], А. В. Попова[1], В. В. Малахов[1], А. А. Аншелес[1], Д. Н. Нозадзе[1], А. Е. Семенова[1], Т. А. Рожкова[1], Е. Ю. Соловьева[1], Н. Б. Горнякова[1], Ю. А. Карпов[1], В. В. Кухарчук[1]

[1] ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, г. Москва
[2] ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара
[3] ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара
[4] ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск
[5] Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург
[6] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск
[7] БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут
[8] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург
[9] ГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь
[10] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар
[11] ФГБУ «Центральный военный клинический госпиталь № 3 им. А. А. Вишневского» МО РФ, Московская область
[12] ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск
[13] КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1», г. Владивосток
[14] ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», г. Южно-Сахалинск
[15] Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, МЗ РФ, г. Москва
[16] ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург
[17] ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

Резюме

Цель. *Истинная распространенность семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в Российской Федерации неизвестна. Целью настоящего исследования явилась оценка возможности своевременного выявления данного заболевания и эффективности лечебных и диагностических мероприятий у лиц с выраженной гиперхолестеринемией.*

Материалы и методы. *В период с декабря 2013 года по декабрь 2016 года в ведущем и региональных медицинских центрах было обследовано 1027 больных с уровнем общего холестерина (ОХС) ≥ 7,5 ммоль/л и/или уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ≥4,9 ммоль/л, что легло в основу организации работы национального многоцентрового регистра по СГХС (РоСГХС). Информация по пациентам заносилась в электронную медицинскую систему и содержала данные по оценке клинического статуса и факторов риска атеросклероза, липидных параметров крови, эхокардиографии и дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и данные по проводимому лечению с целью контроля липидов крови.*

Результаты. *Средние уровни липидов крови составляли: ОХС 9,2±2,0 ммоль/л, ХС ЛНП – 6,3±1,7 ммоль/л, липопротеида(а) Лп(а) – 37±44 мг/дл. Повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) выявлен у 38% лиц. При наличии выраженной первичной ГХС вероятность выявления СГХС достигает 20%. Для точной постановки диагноза достаточно применить простой комплекс обследования, основанный на модифицированных критериях голландских липидных клиник. Частота назначения гиполипидемической терапии не превышает 25%, достижение целевого уровня ХС ЛНП крайне низкое. Истинную распространенность в рамках проекта оценить невозможно в связи с тем, что во многих центрах включали больных с уже известным или вероятным диагнозом «СГХС». В целях своевременной диагностики и лечения, увеличения информированности врачей об СГХС Национальное общество по изучению атеросклероза разработало краткие рекомендации по диагностике и лечению СГХС и методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена.*

Заключение. *Семейную гиперхолестеринемию в РФ отличают несвоевременная диагностика при высокой распространенности, низкая информированность врачей и пациентов о заболевании, плохая приверженность гиполипидемической терапии с крайне редким достижением целевого уровня ХС ЛНП.*

Ключевые слова: *семейная гиперхолестеринемия, регистр, атеросклероз, профилактика.*

Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence

M.V. Ezhov[1], I.V. Sergienko[1], D.V. Duplyakov[2], O.E. Abashina[2], M.A. Kachkovsky[3], I.I. Shaposhnik[4], V.V. Genkel[4], V. S. Gurevich[5], S.A. Urazgildeeva[5], A.V. Tregubov[5], T.B. Konovalova[5], M.V. Muzalevskaya[5], M.I. Voevoda[6], S.S. Bazhan[6], K.V. Makarenkova[6], O.V. Timoshenko[6], Yu.I. Ragino[6], I.A. Urvantseva[7], K.G. Cozhocar`[7], A.A. Sokolov[8], O.I. Boeva[9], E.V. Bolotova[10], Yu.B. Kushnaryova[11], T.Yu. Kuznetsova[12], V.A. Korneva[12], D.Yu. Bogdanov[13], E.E. Chichina[14], V.M. Soloviev[15], O.G. Smolenskaya[16], A.S. Galyavich[17], M.S. Safarova[1], A.V. Popova[1], V.V. Malakhov[1], A.A. Ansheles[1], D.N. Nozadze[1], A.E. Semenova[1], T.A. Rozhkova[1], E.Yu. Solov'eva[1], N.B. Gornyakova[1], Yu.A. Karpov[1], V.V. Kukharchuk[1]

[1] Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia. [2] Samara Regional Clinical Cardiovascular Clinic, Samara, Russia. [3] Samara State Medical University, Samara, Russia. [4] South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. [5] Center of atherosclerosis and lipid metabolism disorders, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. [6] Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia. [7] District cardiological clinic «Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia. [8] Military Medical Academy. named after. C.M. Kirova of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia. [9] Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation», Stavropol, Russia. [10] Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital №1 named after. Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia. [11] Central Military Clinical Hospital № 3 named. after. AA Vishnevsky, Moscow region, Russia. [12] Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia. [13] Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia. [14] Regional Clinical Hospital «Sakhalin Regional Clinical Hospital», Yuzhno-Sakhalinsk, Russia. [15] Separate structural unit «Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischeva». Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. [16] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. [17] Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia.

Resume

Goal. *The true prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) in the Russian Federation is unknown. The purpose of this study was to assess the possibility of timely detection of this disease and the effectiveness of therapeutic and diagnostic measures in persons with severe hypercholesterolemia.*

Materials and methods. *Between December 2013 and December 2016, 1027 patients with a total cholesterol level (OC) ≥ 7.5 mmol/l and/or a low-density lipoprotein cholesterol (LDL) cholesterol ≥ 4.9 mmol/l were included in the leading and regional medical centers, which formed the basis for the organization of the work of the national multicenter register on the FH (Register of FH). Information on patients was recorded in the electronic medical system and contained data on the evaluation of the clinical status and risk factors of atherosclerosis, blood lipid parameters, echocardiography and duplex scanning of brachiocephalic arteries, and data on treatment conducted for the control of blood lipids.*

Results. *Mean blood lipid levels were: OC 9.2 ± 2.0 mmol/l, LDL cholesterol 6.3 ± 1.7 mmol/l, lipoprotein (a) Lp (a) 37 ± 44 mg/dl. Elevated levels of Lp (a) (more than 30 mg/dl) were detected in 38% of individuals. In the presence of a pronounced primary hypercholesterolemia, the probability of detection of the FH reaches 20%. For an accurate diagnosis it is sufficient to apply a simple examination complex based on the modified criteria of the Dutch lipid clinics. The frequency of prescribing lipid-lowering therapy does not exceed 25%, reaching the target level of LDL cholesterol is extremely low. The true prevalence within the project is impossible to assess, because many centers included patients with a known or probable diagnosis of the FH. With a view to timely diagnosis and treatment, increasing the doctors' awareness of the FH, the National Society for the Study of Atherosclerosis has developed short recommendations on the diagnosis and treatment of FH and methodological recommendations on the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic impairments of lipid metabolism.*

Conclusion. *Family hypercholesterolemia in Russia is distinguished by untimely diagnosis at high prevalence, low awareness of doctors and patients about the disease, poor adherence to lipid-lowering therapy with an extremely rare achievement of the target level of LDL cholesterol.*

Keywords: *familial hypercholesterolemia, registry, atherosclerosis, prevention.*

Актуальность

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ частота гиперлипидемии в различных регионах России достигает 60% [1, 2]. В условиях амбулаторной практики вероятность выявления гиперхолестеринемии (ГХС) еще выше. Так, в российское исследование АРГО были включены 18 273 пациента (58,9% женщин) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, посетивших поликлинику по различным причинам и давших согласие на определение уровня общего холестерина (ОХС). ГХС была выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин [3]. Согласно результатам крупного геномного консорциума Myocardial Infarction Genetics Consortium, обследовавшего 7 когорт общей численностью 26 025 человек [4], частота тяжелой ГХС в США (уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ⩾ 4,9 ммоль/л) составляет 7%. Результаты совместного проекта Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и независимой лаборатории «ИНВИТРО» свидетельствуют также о высокой распространенности в Москве и Московской области выраженной ГХС (из 18 000 человек, посетивших офисы лаборатории в сентябре 2013 г., уровень общего холестерина (ОХС) ⩾ 7,5 ммоль/л выявили у 1505 (8%) лиц.

Предположительно, количество лиц с гетерозиготной формой СГХС в РФ не менее 300 000, с гомозиготной – 140–280, и подавляющее большинство из них на данный момент не выявлено [5]. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных СГХС начала свою работу с декабря 2013 года. Разработка электронной медицинской системы (ЭМС), позволяющей систематизировать данные по больным, легла в основу создания российского регистра по семейной ГХС (РоСГХС). ЭМС базируется на сайте Национального общества атеросклероза www.noatero.ru.

Обоснование и дизайн РоСГХС были подробно изложены нами в предыдущей публикации [6], и здесь мы представим их вкратце, уделив особое

внимание результатам. Были поставлены следующие задачи: сопоставление британских критериев (Simon Broome criteria) и критериев голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network criteria) диагностики гетерозиготной СГХС; выявление и учет всех форм СГХС, определение уровня липопротеида(а) [Лп(а)] и PCSK9 у лиц с СГХС, оценка гиполипидемической терапии и частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП, длительное наблюдение за лицами с СГХС.

Материалы и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18–75 лет с уровнем ОХС ⩾7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП ⩾4,9 ммоль/л. В исследование не включались лица с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ⩽30 мл/мин), печеночной недостаточностью (трансаминазы ⩾3 верхних границ нормы (ВГН), билирубин ⩾2 ВГН), гипотиреозом (ТТГ ⩾1,5 ВГН), декомпенсированным сахарным диабетом (гликированный гемоглобин >8%), а также онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних 5 лет.

Лица, включенные в исследование, проходили обследование в медицинских центрах – участниках программы (табл. 1). Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе.

После подписания информированного согласия пациенты заполняли опросник с предоставлением своих контактных данных, информации о наличии факторов риска атеросклероза и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, соблюдаемой диете и получаемом лечении с описанием гиполипидемической терапии (рис. 1).

Таблица 1. Список центров-участников с электронной медицинской системой

Номер центра	Название центра	Город	Количество больных
1	РКНПК	Москва	431
2	НИИТПМ	Новосибирск	129
3	КБ122	Санкт-Петербург	162
4	ВМедА	Санкт-Петербург	24
5	ЮУГМУ	Челябинск	92
6	ГБУЗ СОККД	Самара	147
7	ГБОУ ВПО УГМУ	Екатеринбург	2
8	ГАУЗ МКДЦ	Казань	1
9	ЛЦ Карелии	Петрозаводск	21
10	КДДЦ	Ставрополь	30
11	ЦВКГ МО РФ	Москва	21
12	ГБУЗ СОБ	Южно-Сахалинск	0
13	Лаб. клин. лип. РКНПК (объединена с центром 1)	Москва	
14	ГБУЗ ГКП 15	Самара	3
15	ОКД ЦДССХ	Сургут	31
16	КГБУЗ ВКБ 1	Владивосток	5
17	НИКИ педиатрии	Москва	0
18	СОКБ	Самара	0
19	ГБУЗ НИИ-ККБ 1	Краснодар	21
20	КГМУ	Казань	0

Рис. 1. Дизайн исследования

- Подписание информированного согласия для участия в программе
- Анкетирование больных с целью определения классических факторов риска ССЗ (заполнение опросника)
- Физикальный осмотр
- Анализ крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) с использованием одних коммерческих наборов в различных центрах
- Иммуноферментный анализ – определение уровня Jln(a), PCSK9 в сыворотке крови
- Молекулярно-генетический анализ генов LDLR, APOB, PCSK9
- Трансторакальная эхокардиография
- Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий
- Постановка диагноза с использованием критериев Саймона Брума и сети голландских липидных клиник
- Заполнение электронной медицинской системы на сайте НОА врачами-участниками

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид(а); НОА – Научное общество по изучению атеросклероза.

Определение липидного профиля концентрации: ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови в лаборатории «ИНВИТРО» либо в центре-участнике. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС – ХС* ЛВП – ТГ/2,2 (ммоль/л). В исследовательских центрах брали образцы крови и хранили при температуре – 70°С. Определение концентрации Лп(а) и PCSK9 в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа.

Генетический анализ был выполнен у 52 человек с определенной и вероятной СГХС, и результатам этой части работы будет посвящена отдельная статья.

Разработка ЭМС проводилась в ведущем центре-участнике в период с апреля по ноябрь 2014 года, и с января 2015 года была начата регистрация пациентов онлайн. С марта 2015 года система находится в открытом доступе для всех медицинских центров, участвующих в проекте. На сайте НОА также был размещен видеоролик, объясняющий работу системы (URL: https://noatero.ru/ru/registr-rosghs). Большая часть включенных пациентов прошла обследование в центрах, расположенных в Москве (РКНПК, ведущий центр), Новосибирске, Санкт-Петербурге и Челябинске.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программы STATISTICA software (StatSoft Inc., USA).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Всего в данный анализ включено 1027 больных (355 (34,5%) мужчин, 672 (65,5%) женщины, средний возраст 53 года). Все пациенты имели первичную ГХС. Артериальную гипертонию имели 58% участников, отягощенный семейный анамнез по ССЗ был у 38%, 46% курили на момент проведения исследования или в прошлом, 6% лиц страдали сахарным диабетом 2 типа. ИБС была верифицирована у 27% лиц.

Средние уровни липидов крови составляли: ОХС 9,2 ± 2,0 ммоль/л, ХС ЛНП – 6,3 ± 1,7 ммоль/л, Лп(а) – 37 ± 44 мг/дл, PCSK9 – 382 ± 148 нг/мл. Повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) выявлен у 38% лиц. Нами установлена положительная корреляция между уровнями PSCK9 и Лп(а): r = 0,201, p = 0,0030; PSCK9 и ХС ЛНП: r = 0,17, p = 0,0095; PSCK9 и ОХС: r = 0,174, p = 0,0108; PSCK9 и ТГ: r = 0,216, p = 0,00014.

Согласно оценке с использованием критериев сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network criteria) и британских критериев Саймона Брума (Simon Broome criteria) 20% больных имели определенный диагноз «СГХС» (рис. 2, 3). Согласно клиническим критериям диагноз «гетерозиготная СГХС» был выставлен у 220 (21%) пациентов, «гомозиготная СГХС» – у 6 (0,6%) (рис. 4). Лишь четверть больных находилась на гиполипидемической терапии на момент включения

Таблица 2. Общая характеристика обследованных участников

Параметры	Значения
Возраст, годы	53 ± 12
Мужской пол	355 (34,5%)
Индекс массы тела, кг/м^2	27,3 ± 4,5
ОХС, ммоль/л	8,6 ± 1,9
ХС ЛНП, ммоль/л	6,2 ± 1,9
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 ± 0,5
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 1,2
С-реактивный белок, мг/л	1,3 (0,6–3,7)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 0,8
Липопротеид(а), мг/дл	19 (8–49) 37 ± 44
Липопротеид(а) > 30 мг/дл	38%
PCSK9, нг/мл	359 (289–448) 382 ± 151
Артериальная гипертония	593 (57,7%)
Курение в анамнезе	479 (46,6%)
ССЗ в возрасте до 60 лет у родственников первого порядка	377 (38%)
Сахарный диабет 2 типа	73 (7%)
Ишемическая болезнь сердца	275 (27%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	128 (12,5%)
Чрескожное вмешательство	97 (9,5%)
Коронарное шунтирование	37 (3,6%)
Атеросклеротическое поражение периферических артерий	97 (9,5%)
Ишемический инсульт	35 (3,5%)

Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид(а), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Количественные данные представлены как M ± SD, или медиана (1-й – 3-й квартили).

в исследование (рис. 5, 6), в том числе 4,2% – на комбинации статинов с эзетимибом. Из статинов в подавляющем большинстве случаев в равных пропорциях использовали аторвастатин и розувастатин. При этом сами больные, как правило, не ставили перед собой задачу достижения целевых уровней ХС ЛНП и не были осведомлены о возможности титрования дозы статинов.

Проведена оценка сердечно-сосудистых событий за первый год наблюдения у 234 пациентов. За первичные конечные точки были приняты: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть, госпитализация для проведения реваскуляризации. Прекращение приема статинов учитывалось как вторичная конечная точка. За первый год наблюдения первичные и вторичные конечные точки зарегистрированы не были.

Обсуждение

Отсутствие знаний о распространенности СГХС, а также проблема ее несвоевременной диагностики и лечения актуальны во всем мире. В 2013 году Европейское общество атеросклероза выпустило экспертную статью, к которой отмечено, что в большинстве стран, включая США, Канаду, Японию, Италию, информация о диагностированной СГХС имеется менее чем для 1% случаев [7]. Эта работа переведена на русский язык, в ней детально описаны вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и подходы к лечению. Одновременно с российским регистром в США был инициирован многоцентровый национальный регистр Cascade Screening for Awareness and Detection (CASCADE) of FH [8]. Темпы включения пациентов в американский

Рис. 2. Вероятность семейной ГХС в соответствии с британскими критериями

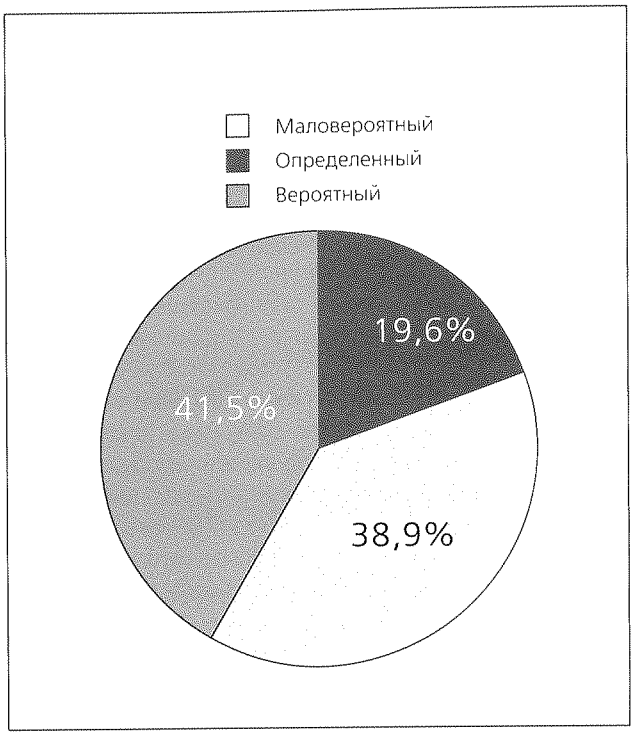


Рис. 3. Вероятность семейной ГХС в соответствии с критериями голландских липидных клиник

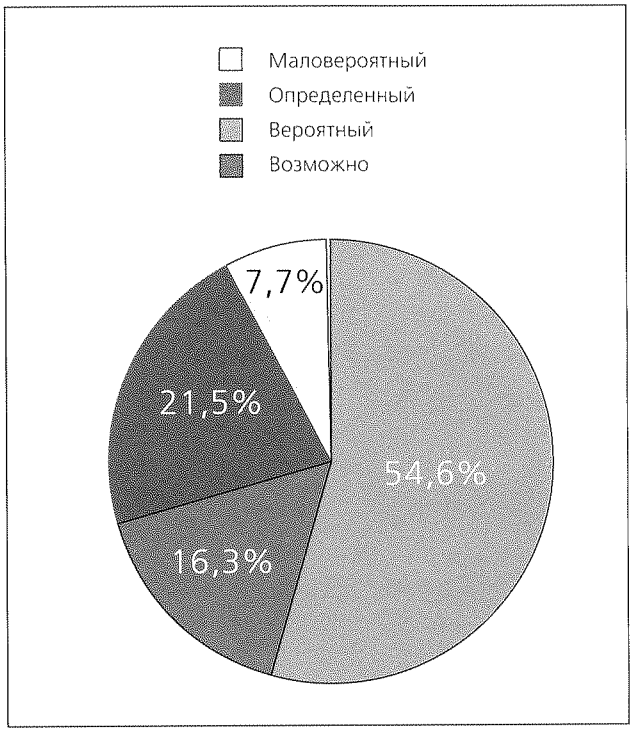


Рис. 4. Распределение больных в зависимости от типа семейной гиперхолестеринемии

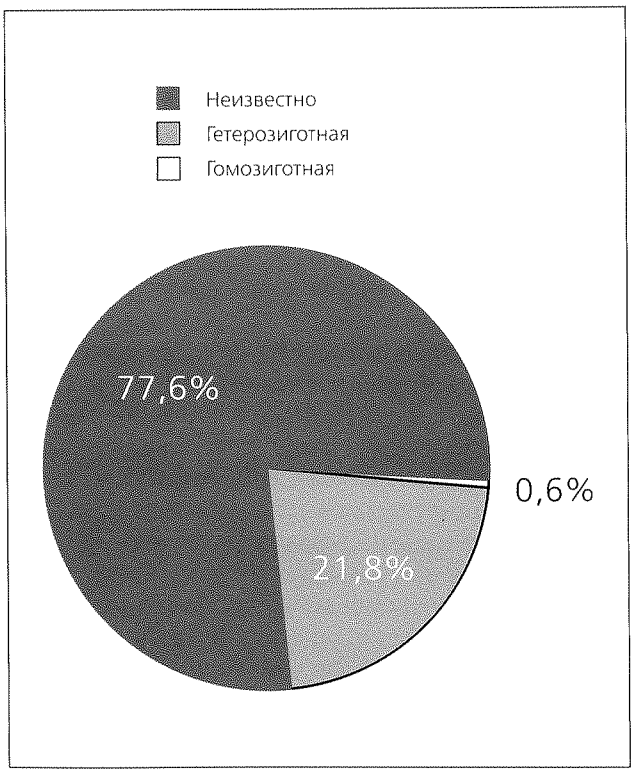
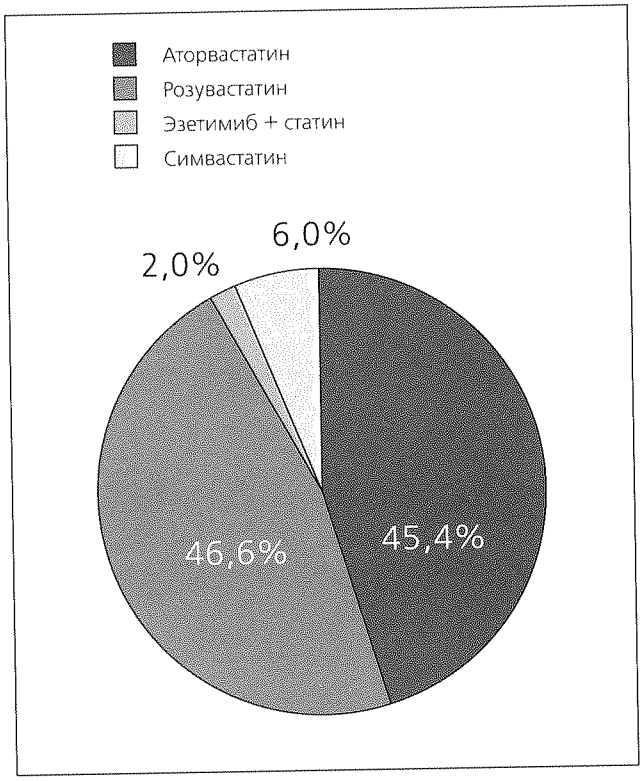


Рис. 5. Распределение больных в зависимости от гиполипидемической терапии

регистр были сопоставимы с нашим исследованием, и к сентябрю 2015 года 15 клинических центров включили 1867 пациентов с СГХС [9]. Медиана уровня ХС ЛНП без лечения составила 239 мг/дл,

Рис. 6. Частота применения различных гиполипидемических препаратов



что несколько меньше, чем среди участников нашего регистра – 6,2 ммоль/л. Важно отметить, что врачи – участники регистра выставляли диагноз «СГХС» без применения критериев, а лишь по клинической картине в большинстве случаев (55%). В другой работе, проведенной в клинике Мейо, Рочестер, среди 130 000 резидентов графства Ольмстед был предложен алгоритм облегченного поиска больных СГХС с помощью электронных регистрационных форм, что вполне согласуется с нашими данными [10].

В итоге проведенного нами исследования можно постулировать: 1) истинная распространенность гетерозиготной СГХС в РФ выше чем 1:500, и может достигать 1:250; 2) критерии голландских липидных клиник предпочтительнее для диагностики гетерозиготной СГХС в РФ; 3) уровень Лп(а) ⩾ 30 мг/дл выявляется у 38% пациентов с первичной тяжелой ГХС, что согласуется с недавно опубликованными данными датского исследования о существенном вкладе гена LPA в развитие СГХС [11]; 4) при определенной и вероятной СГХС повышен уровень PCSK9 и имеется прямая корреляция между этим показателем и концентрацией ОХС, Лп(а), ХС ЛНП; 5) разработан и введен в действие регистр больных СГХС; 6) разработаны и опубликованы краткие рекомендации по диагностике и лечению СГХС [12, 13]; 7) разработаны и опубликованы методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена (НАНЛО) в субъектах РФ [14]; 8) регистр интегрирован в международный проект EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration [15]. Эти достижения требуют дальнейшего развития и воплощения с участием не только медицинских работников, но и специалистов в сфере здравоохранения, социального обеспечения, органов государственной власти, сотрудников средств массовой информации. Одним из важных направлений является создание пациентских организаций для определения потребностей больных с СГХС, представления интересов больных в государственных структурах на региональном и федеральном уровнях, обеспечение их юридической поддержкой. Важными задачами являются: внесение гомозиготной и тяжелой (резистентной к гиполипидемической терапии) гетерозиготной СГХС в список редких (орфанных, частота менее чем 1:10 000) заболеваний с обеспечением бесплатным медицинским лечением по жизненным показаниям и пожизненно; перенесение кода I78 для различных форм СГХС из эндокринных заболеваний в перечень кардиологической нозологии; раннее выявление близких родственников, в первую очередь детей, с СГХС; маршрутизация пациентов с выявленной при диспансеризации ДЛП в липидные центры (кабинеты), сформированные на базе имеющихся лечебно-профилактических учреждений. Недавно был опубликован еще один статусный обзор, где определены критерии тяжелой СГХС и категории больных СГХС в зависимости от уровня ХС ЛНП и ответа на липиднижающую терапию [16].

Представляется вероятным, что показатели липидного спектра возможно использовать для выявления лиц взрослого возраста с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Мы предполагаем, что встречаемость (актуальная частота) СГХС в России существенно выше по сравнению со странами с установленной частотой 1 на 500 человек. Данный факт может быть одной из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России. Результаты исследовательской работы, позволяющие оценить степень недооценки СГХС в Российской Федерации, впервые представляют доказательную базу, требуемую системой здравоохранения для изменения политики в отношении лечения больных с СГХС с целью снижения сердечно-сосудистого риска в стране. Создание электронной медицинской системы в рамках программы служит предпосылкой для развития скрининговой работы на уровне популяции и контроля терапии в клиниках и поликлиниках.

Согласно статье 44 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения. Перечень редких заболеваний формируется уполномоченным

федеральным органом исполнительной власти на основании статистических данных и размещается на его официальном сайте в сети Интернет. Так, в последний перечень от 07.05.2014, размещенный на сайте Министерства здравоохранения, вошли 215 редких болезней и нозологических групп. Согласно Постановлению Правительства № 403 от 26.04.2012 из перечня редких заболеваний выделено 24 нозологии, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности граждан. Следует отметить, что ни одна из форм СГХС, несмотря на невысокую распространенность и крайне неблагоприятный прогноз некоторых из них, не вошла в перечень редких нарушений липидного обмена.

Усилия врачей практического звена должны быть направлены на выявление больных с гиперлипидемией при первичном приеме с помощью обязательного анализа крови. При наличии повышенного ОХС должно быть выполнено дополнительное обследование (дуплексное сканирование сонных артерий, стресс-тест). При верификации диагноза «СГХС» больной должен быть поставлен на учет, ему должны быть даны соответствующие рекомендации по изменению образа жизни, информация о медикаментозных и немедикаментозных возможностях лечения, а также о возможности проведения генетического анализа как для больного, так и для родственников в рамках каскадного скрининга. Своевременная диагностика СГХС позволяет не только вовремя начать необходимое лечение, но также позволяет выявить и родственников пациента, находящихся в группе риска. Создание единого всероссийского регистра больных СГХС является важным этапом на пути борьбы с заболеванием. Мы надеемся, что скоординированная работа медицинских центров в нашей стране позволит оценить настоящие масштабы данной проблемы и разработать и внедрить в общемедицинскую практику эффективные меры диагностики и лечения данного заболевания. Обращает внимание низкая частота назначения статинов на момент включения в регистр. Причин этого может быть несколько: 1) отсутствие информированности пациентов о факте ГХС и ее потенциальной опасности для здоровья; 2) удовлетворительное самочувствие большинства пациентов: ИБС была верифицирована лишь в 18% случаев, а дуплексное сканирование сонных артерий для оценки наличия и степени атеросклеротического поражения впервые выполнялось лишь в рамках данной программы; 3) низкая приверженность ранее назначенной терапии статинами. В результате, даже с учетом того, что четверть участников исследования находилась на гиполипидемической терапии, средний уровень ХС ЛНП составлял 6 ммоль/л. В голландском исследовании было доказано, что применение статинов при СГХС приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 30% [17]. В соответствии с европейскими рекомендациями 2016 года по ведению дислипидемии, при неэффективности статинов для достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска (например, сочетание СГХС и ИБС) следует к терапии присоединить эзетимиб и/или представителя нового класса липидснижающих средств ингибиторов PCSK9 алирокумаб или эволокумаб [18]. В лечении тяжелых форм СГХС стандартная медикаментозная терапия малоэффективна, для улучшения прогноза этих больных требуется применение афереза липопротеидов и новых классов липотропных препаратов, использование которых является дорогостоящим. Для эффективного оказания помощи этим больным необходима государственная поддержка.

Заключение

В России высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности отчасти обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии, в том числе ее наследственных (семейных) форм. Расчетное число больных СГХС в стране 287 000 человек, при этом истинная распространенность может оказаться выше. Однако диагноз «СГХС» ставится крайне редко, прежде всего из-за низкой осведомленности врачей о проявлениях и критериях заболевания. В результате подавляющее число пациентов с СГХС не получает адекватной терапии. Между тем СГХС – заболевание с известными и эффективными методами лечения. После установления данного диагноза больные с гетерозиготными формами СГХС должны получать гиполипидемическую терапию (аторвастатин и розувастатин в максимально переносимых дозах и в комбинации с эзетимибом) с целью замедления развития атеросклероза и предотвращения его осложнений. Для гомозиготных и резистентной гетерозиготной форм абсолютно показан аферез липопротеидов и новые липид-снижающие препараты – ингибиторы PCSK9. Использование регистров СГХС позволяет улучшить диагностику заболевания, повысить эффективность лечения и значимо снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Практическим врачам в своей повседневной практике следует использовать специально разработанные рекомендации европейских и отечественных экспертов.

Благодарности и конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке IAS Independent Grant for Learning & Change, AstraZeneca (SSCRES0 179), ООО «Амджен».

Список литературы

1. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YuI, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ES-RF study). Prophylactic medicine. 2016; 19 (1): 15–23. Russian (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭСС-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15–23.
2. Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YA, Kontsevaya AV, Deyev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB, Shlyakhto YeV, Boytsov SA. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study «Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia». Russian Journal of Cardiology 2012;5:6–11. Russian (Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА, Концевая АВ, Деев АД, Капустина АВ, Худяков МБ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в разных регионах России». Российский кардиологический журнал, 2012, 5: 6–11).
3. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Shuraev AYu, Tkacheva ON, Lisbuta AS. Analysis of prevalence of HV in outpatient practice (According to AG research): Part 1. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015;11(3):253–60. Russian (Ахмеджанов НМ, Небиеридзе ДВ, Сафарян АС, Выгодин ВА, Шураев АЮ, Ткачева ОН, Лишута АС. Анализ распространенности ГС в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АГ): часть 1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(3):253–60).
4. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert HM, Person R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardissino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. JA Coll Cardiol. 2016;67:2578–89.
5. Karpov YA, Kukharchuk VV., Boytsov SA. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias 2015;2(19):5–16. Russian. (Карпов ЮА, Кухарчук ВВ, Бойцов С.А. Консенсусное заявление Российского национального общества атеросклероза (РННА) Семейная гиперхолестеринемия в России: нерешенные вопросы диагностики и лечения. Журнал атеросклероза и дислипидемии 2015;2(19): 5–16).
6. Safarova MS, Sergienko IV, Ezhov MV, Semenova AE, Kachkovskii MA, Shaposhnik II, Gurevich VS, Voevoda MI, Nikitin YP, Kukharchuk VV, Karpov YA. Russian research program on diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia: rationale and design of the Russian Register on familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2014;3(16):7–20. Russian (Сафарова МС, Сергиенко ИВ, Ежов МВ, Семенова АЕ, Качковский МА, Шапошник ИИ, Гуревич ВС, Воевода МИ, Никитин ЮН, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра по семейной ГС (РоСГХС). Атеросклероз и дислипидемии. 2014;3(16):7–20).
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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. Eur Heart J. 2013;34:3478–90a.
8. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):577–87.
9. Ezhov MV, Sergienko, IV, Rozhkova TV, Kukharchuk VV, Konovalov GA, Bazhan SS, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leont'eva IV, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016,4(25):21–9. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТВ, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Бажан СС, Мешков АН, Ершова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):21–9).

10. *Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TV, Kukharchuk VV, Konovalov GA, Bazhan SS, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leont'eva IV, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Cardiological bulletin. 2017;1:3-11. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТВ, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Бажан СС, Мешков АН, Ершова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Кардиологический вестник. 2017;1:3-11).*

11. *Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalap VV, Barbarash OL, Ezhov MV. Methodical recommendations on the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic disorders of lipid metabolism in the subjects of the Russian Federation. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016;4(25):14-20. Russian (Соколов АА, Александрова ОЮ, Каштелап ВВ, Барбараш ОЛ, Ежов МВ. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):14-20).*

12. *EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Freiberger T, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Ceska R, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Do CT, Durst R, Ezhov MV, Fras Z, Gaita D, Gaspar IM, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam CS, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Lin J, Lin N, Maher V, Majano N, Marais AD, März W, Mirrakhimov E, Miserez AR, Mitchenko O, Nawawi H, Nilsson L, Nordestgaard BG, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Reiner, Sabebkar A, Santos LE, Schunkert H, Shehab A, Slimane MN, Stoll M, Su TC, Susekov A, Tilney M, Tomlinson B, Tselepis AD, Vohnout B, Widén E, Yamashita S, Catapano AL, Ray KK. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global ESFamilial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. Atheroscler Suppl. 2016;22:1-32.*

13. *Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiberger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(10):850-61.*

14. *Safarova MS, Liu H, Kullo IJ. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: The SACH study. JCin Lipidol. 2016;10:1230-9.*

15. *Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. JA Coll Cardiol. 2016;68:252-60.*

16. *Ahmad ZS, Andersen RL, Andersen LH, OBien EC, Kindt I, Shrader P, Vasandani C, Newman CB, deGoma EM, Baum SJ, Hemphill LC, Hudgins LC, Ahmed CD, Kullo IJ, Gidding SS, Duffy D, Neal W, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Ballantyne CM, Linton MF, Duell PB, Shapiro MD, Moriarty PM, Knowles JW. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CSADE-FH registry. JCin Lipidol. 2016;10(5):1223-9.*

17. *deGoma EM, Ahmad ZS, OBien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB, Pokharel Y, Baum SJ, Hemphill LC, Hudgins LC, Ahmed CD, Gidding SS, Duffy D, Neal W, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Ballantyne CM, Linton MF, Duell PB, Shapiro MD, Moriarty PM, Knowles JW. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CSADE-FH Registry. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9:240-9.*

18. *Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ECEAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058.*