

На правах рукописи

Близнюк Светлана Александровна

**Оценка распространенности семейной гиперхолестеринемии среди лиц с
различными категориями риска развития
сердечно-сосудистых заболеваний**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва

2019

Работа выполнена в отделе проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ежов Марат Владиславович

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Лебедева Анастасия Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__»_____2020 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__»_____20__ года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее распространенным наследственным заболеванием, характеризующимся повышением концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и преждевременным развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Ранее считалось, что распространенность гетерозиготной формы СГХС (геСГХС) в общей популяции составляет один на 500 человек [Nordestgaard V.G. et al, 2013]. Однако результаты последних исследований свидетельствуют о более высокой распространенности СГХС. Так, по данным мета-анализа, включившем результаты 19 исследований ($n = 2\,458\,456$), с использованием клинических и генетических методов диагностики, распространенность геСГХС составила один на 250 человек [Akiouamen L.E. et al, 2017]. На основании результатов исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации) в Тюменской и Кемеровской областях распространенность геСГХС достигает 1:125 [Ershova A.I., et al, 2017]. Отсутствие своевременной диагностики СГХС отличает большинство стран мира, более 90% больных с СГХС не выявлены [Nordestgaard V.G., et al, 2013; Nordestgaard V.G., et al, 2017].

Большое количество исследований было посвящено изучению распространенности СГХС в популяции, в то время как исследования, проведенные среди больных кардиологического профиля, находящихся на лечении в стационаре, ограничены. Поэтому выявление ранее не диагностированных случаев СГХС среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), находящихся на стационарном лечении, является актуальной задачей. В многочисленных исследованиях показано, что коррекция гиперлипидемии снижает частоту основных сердечно-сосудистых осложнений и улучшает прогноз больных с СГХС. Результаты клинических исследований свидетельствуют о низкой приверженности больных с СГХС к лекарственной гиполипидемической терапии. На момент начала крупномасштабной программы по выявлению больных с СГХС в Нидерландах, из 2000 лиц с верифицированным

диагнозом СГХС, только 39% получали липидснижающую терапию [Umans-Eckenhause M.A. et al, 2001].

Многочисленные эпидемиологические и генетические исследования продемонстрировали тесную связь между высоким уровнем липопротеида(а) [Лп(а)] и повышенным риском развития ССЗ, связанных с атеросклерозом [Clarke R. et al, 2009; Erqou S. et al, 2010; Kamstrup P.R. et al, 2010; Kraft H.G. et al, 1996]. Представляется целесообразным исследование частоты гиперлипопротеидемии(а) [ГЛп(а)] среди больных с СГХС и ее связи с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Адекватная профилактика является важной составляющей в ведении таких больных, поэтому представляется важным изучение принимаемой и рекомендованной гиполипидемической терапии у данной категории больных. Проспективное исследование позволит выявить прогностически факторы развития сердечно-сосудистых событий у больных с СГХС.

Степень разработанности темы.

Единичные работы были посвящены изучению частоты встречаемости СГХС в Российской Федерации. Проспективные исследования, направленные на оценку приверженности к гиполипидемическим препаратам и поиску предикторов развития сердечно-сосудистых событий у больных с СГХС, ограничены, и не включали пациентов российской популяции.

Цель исследования: определить частоту ранее не диагностированной СГХС среди кардиологических больных, провести оценку эффективности гиполипидемической терапии, частоты гиперлипопротеидемии(а) и предикторов сердечно-сосудистых событий у больных с семейной гиперхолестеринемией.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту семейной гиперхолестеринемии среди больных, находившихся в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с 2014 по 2017 годы.
2. Выяснить связь классических факторов риска и атеросклеротического поражения сонных артерий с ИБС у больных с семейной гиперхолестеринемией.

3. Оценить эффективность гиполипидемической терапии и частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.
4. Изучить частоту гиперлипопротеидемии(а) среди лиц с семейной гиперхолестеринемией.
5. Определить частоту сердечно-сосудистых событий и предикторы их развития у больных с семейной гиперхолестеринемией в течение 2 лет наблюдения.

Научная новизна. В результате работы впервые при анализе данных российского регистра СГХС [Ежов М.В. и соавт., 2019] при динамическом наблюдении установлено, что лишь 52% больных с гетерозиготной СГХС принимают гиполипидемические препараты, из них лишь у 13% достигаются целевые уровни ХС ЛНП. Выявлено, что максимальный стеноз сонных артерий более 30% связан с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с СГХС в такой же степени, как и наличие ишемической болезни сердца. Среди российских больных с СГХС показана ассоциация уровня Лп(а) более 50 мг/дл с возникновением сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза. Продемонстрировано, что при сочетании СГХС с ишемической болезнью сердца частота гиперлипопротеидемии(а) [$\text{Лп(а)} \geq 30 \text{ мг/дл}$] достигает 57%.

Теоретическая и практическая значимость. Впервые продемонстрирована высокая частота потенциальной СГХС (1:139) среди пациентов, поступающих в стационар кардиологического профиля, при этом в подавляющем большинстве случаев диагноз врачами не выставляется и не подозревается. В работе показано, что наличие ишемической болезни сердца, атеросклероза сонных артерий со стенозированием просвета более 30%, уровень Лп(а) более 50 мг/дл следует рассматривать как предикторы развития сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза у больных с СГХС. В результате проспективного наблюдения показана недостаточная эффективность и низкий процент достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных с гетерозиготной СГХС. Установлено, что наличие ишемической болезни сердца у больных с СГХС часто связано с гиперлипопротеидемией(а) и атеросклеротическим поражением сонных артерий, что позволяет использовать данные показатели для стратификации риска возникновения и развития

ишемической болезни сердца. Выявлена высокая частота (42%) гиперлипопротеидемии(а) среди больных с определенной и вероятной СГХС, что подтверждает высокую значимость определения уровня атеротромбогенного Лп(а) для оценки жизненного риска у пациентов с СГХС.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди больных Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова выявлена высокая частота ранее не диагностированной семейной гиперхолестеринемии.
2. В реальной клинической практике лишь 52% больных с семейной гиперхолестеринемией принимают гиполипидемические препараты, из них лишь у 13% достигаются целевые уровни ХС ЛНП.
3. Частота гиперлипопротеидемии(а) среди больных с семейной гиперхолестеринемией выше, чем в общей популяции. Выявлено, что среди больных ИБС доля лиц с высоким уровнем липопротеида(а) была существенно выше, чем без ИБС.
4. В ходе двухлетнего наблюдения прогностически значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых событий явились наличие ИБС, атеросклероза сонных артерий со стенозированием просвета более 30%, уровень липопротеида(а) ≥ 50 мг/дл.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества больных. Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 15 апреля 2019 года, протокол №4.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: 7 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, и 3 тезиса. Материалы работы представлены на: 86-м и 87-м конгрессах Европейского общества атеросклероза (г. Лиссабон, 2018; г. Маастрихт, 2019); XVIII международном симпозиуме по атеросклерозу (г. Торонто, 2018).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 207 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 25 рисунками.

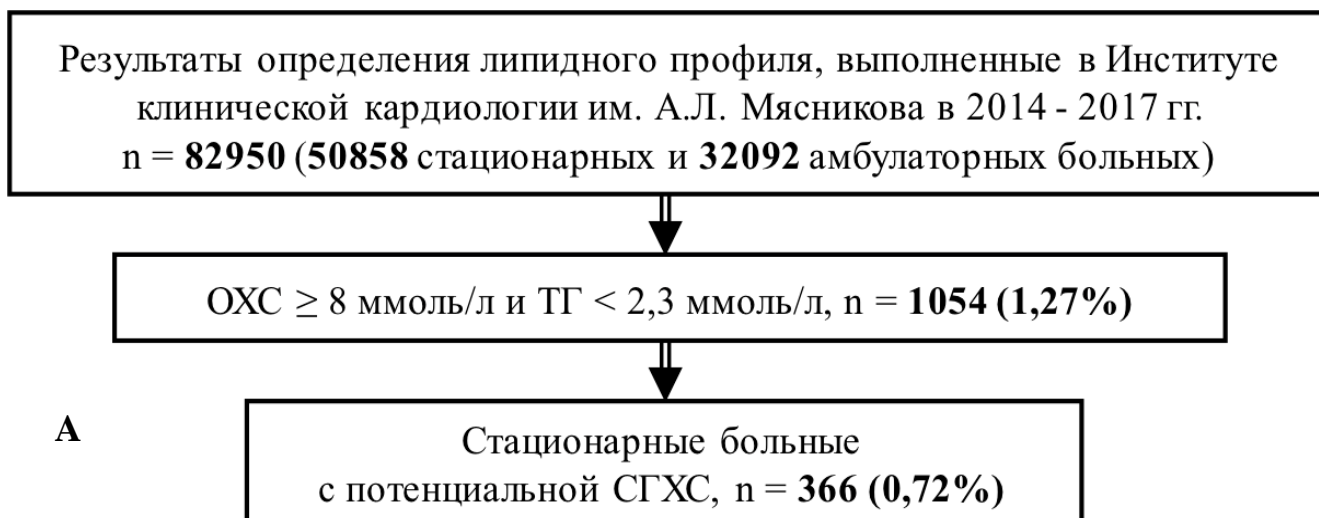
Личный вклад автора. Автором проведен отбор больных, создана база данных, выполнены: статистическая обработка материала; анализ и научная интерпретация полученных данных. Автор активно участвовала в комплексном лабораторно-инструментальном обследовании больных, выполняла подбор и коррекцию терапии обследованных пациентов, подготовила стендовые доклады на международных конференциях, подготовила к печати статьи в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «РКНПК» Минздрава России (№220 от 31.10.2016г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем и обработку персональных данных. Критериями включения в исследование являлись возраст ≥ 18 лет и наличие потенциальной СГХС.

Первая часть исследования заключалась в оценке распространенности СГХС, и включала 366 больных с потенциальной СГХС, госпитализированных в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (рис. 1А). Для оценки распространенности СГХС были проанализированы данные липидного спектра 82 950 стационарных и амбулаторных больных, из которых были отобраны 1054 лиц с выраженной гиперхолестеринемией. После исключения амбулаторных больных и применения критериев исключения, в конечный анализ были включены 366 стационарных больных с потенциальной СГХС, частота которой составила 1:139 (0,72%).

Оценка распространенности СГХС



Включение в российский регистр СГХС и проспективное наблюдение



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Во вторую часть исследования был включен 271 больной из Российского Регистра СГХС (рис. 1Б). Из 271 больного с геСГХС, включенных в регистр, 215 (79,3%) лицам было выполнено повторное обследование и с 31 (11,5%) больным проведена беседа по телефону, контакт с 25 (9,2%) был утрачен. Оценка частоты сердечно-сосудистых событий была проведена среди 246 больных.

Критериями исключения являлись: некомпенсированный гипо- или гипертиреоз, декомпенсированный сахарный диабет, заболевания печени и желчевыводящих путей с синдромом холестаза, уровень ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л ($\geq 4,5$ ммоль/л при включении в регистр СГХС).

Общеклинические методы исследования. Опрос с целью выявления классических факторов риска атеросклероза, отягощенной наследственности по раннему развитию ССЗ, гиперхолестеринемии у близких родственников; осмотр для выявления сухожильных ксантомы и липоидной дуги роговицы глаза. Непереносимость статинов была определена как непереносимость не менее двух статинов, проявляющаяся развитием непереносимых побочных эффектов или значимым отклонением лабораторных показателей, а также их прекращение или уменьшение при отмене или снижении дозы статина. Терапия статинами была разделена на группы, соответствующие высоко-, умеренно- и низкоинтенсивному режиму [Stone N.J. et al, 2014] (табл. 1). Максимальной комбинированной терапией соответствовал прием статинов в высокоинтенсивном режиме в сочетании с эзетимибом и/или ингибитором пропротеин конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9).

Лабораторные методы исследования. Биохимический анализ крови, включающий определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛВП (ХС ЛВП), общего белка, креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы и глюкозы, выполняли на анализаторе «Architect C-8000» («Abbott Diagnostics», США), используя тест-наборы компании «Abbott» (США) в лаборатории клинической биохимии и липидного обмена (руководитель – проф. Титов В.Н.) ФГБУ «НМИЦ

кардиологии» Минздрава России. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по общепринятой формуле Фридвальда [Friedewald W.T. et al, 1972]:

$$\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2.$$

Концентрацию Лп(а) в сыворотке определяли в лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (рук. лаборатории – проф. С.Н. Покровский) методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека как описано ранее [Афанасьева О.И. и соавт., 1995] на анализаторе «Униплан» (Россия).

Таблица 1. Режимы терапии статинами

Статин	Суточная доза (мг)	Режим
Аторвастатин Розувастатин	40–80 20–40	высокоинтенсивный
Аторвастатин Розувастатин Симвастатин Правастатин Ловастатин Флувастатин Питавастатин	10–20 5–10 20–40 40–80 40 80 2–4	средней интенсивности
Симвастатин Правастатин Ловастатин Флувастатин Питавастатин	10 10–20 20 20 1	низкой интенсивности

Инструментальные методы исследования.

В настоящей работе были проанализированы результаты дуплексного сканирования сонных артерий, выполненные больным с СГХС при включении в регистр или в период госпитализации в НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова. Исследование выполнялось в отделе ультразвуковых методов исследования (руководитель – проф. Саидова М.А.) НМИЦ кардиологии с использованием ультразвукового аппарата iU22 (Phillips, Нидерланды) линейным датчиком. Исследование проводили в В-режиме сканирования с применением доплеровского картирования. Атеросклеротическую бляшку (АСБ) определяли

как локальное утолщение внутренней стенки сонной артерии, выступающее в просвет сосуда более чем на 50% в сравнении с прилегающими участками сосуда или утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм. Наличие АСБ оценивали в 10 участках каротидного бассейна: в средней и дистальной трети и бифуркации обеих общих, внутренних и наружных сонных артериях [Touboul P.J. et al, 2012]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и определяли непосредственно в месте локализации АСБ по критериям ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, определяли максимальный процент стеноза. В последующий анализ был включен максимальный процент стеноза во внутренних и общих сонных артериях [ECST Collaborative Group, 1991]. Наличие ИБС подтверждалось медицинской документацией и/или данными коронарной ангиографии, признаками ишемии миокарда по данным нагрузочного теста.

Проспективное наблюдение. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной геСГХС, диагностированной с использованием критериев Голландских липидных клиник и критериев Саймона Брума. Все пациенты посредством телефонного контакта ежегодно приглашались на контрольный визит, при невозможности визита проводилось телефонное интервью для оценки принимаемой гиполипидемической терапии и развития ССС. ССС включали в себя: фатальный и нефатальный инфаркт миокарда; нестабильную стенокардию; инсульт; транзиторную ишемическую атаку и операции реваскуляризации миокарда, сонных и периферических артерий.

Статистические методы исследования. Применялись стандартные методы статистического анализа: тест Колмогорова-Смирнова; критерий χ^2 Пирсона; точный критерий Фишера; U-критерий Манна-Уитни; t-критерий Стьюдента; T-критерий Уилкоксона; расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-й доверительным интервалом (ДИ); корреляционный анализ по Спирмену; множественная логистическая регрессия, кривые операционных характеристик (ROC-анализ), кривые выживаемости Каплана-Мейера; регрессия Кокса с вычислением относительного риска (ОР) и 95%-й ДИ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота определенной и вероятной семейной гиперхолестеринемии

Частота потенциальной СГХС среди больных, находившихся в ИКК им. А.Л. Мясникова с 2014 по 2017 годы, составила 0,72% (1:139). Средний возраст больных – 63 ± 12 года, 27% мужчин. ИБС была диагностирована у 43% лиц, треть обследованных имели ожирение и каждый десятый – сахарный диабет 2 типа (табл. 2).

Таблица 2. Характеристики больных с потенциальной семейной гиперхолестеринемией ($n = 366$)

Показатель	Значение
Возраст, лет	63 ± 12
Мужчины	100 (27%)
Отягощенная наследственность по раннему развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний	42 (11%)
Артериальная гипертензия	293 (80%)
Ишемическая болезнь сердца	157 (43%)
Инфаркт миокарда	81 (22%)
Реваскуляризация коронарных артерий	112 (34%)
Ишемический инсульт	18 (5%)
Ксантомы	5 (1,4%)
Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м ²)	113 (31%)
Сахарный диабет	35 (9,5%)
Курение в настоящем или прошлом	79 (21,5%)
Прием статинов	43 (12%)
Максимальный стеноз сонных артерий, %	35 [30; 45]

На терапии статинами находились 43 (12%) больных. Статины в высокоинтенсивном режиме принимали 15 (35%) лиц, из них два пациента получали максимальную комбинированную гиполипидемическую терапию, 27 (63%) пациентов принимали статины в режиме умеренной интенсивности и одному (2%) больному был назначен аторвастатин 5 мг, соответствующий режиму низкой интенсивности (см. таблицу 1). Был проведен расчет исходного уровня ХС ЛНП. У больных, принимающих высокоинтенсивную терапию статинами, нами был применен коэффициент 1,5, для режима умеренной интенсивности – 1,35, для низкоинтенсивного режима – 1,25, соответствующие снижению ХС ЛНП на 50%, 35% и 25%, соответственно.

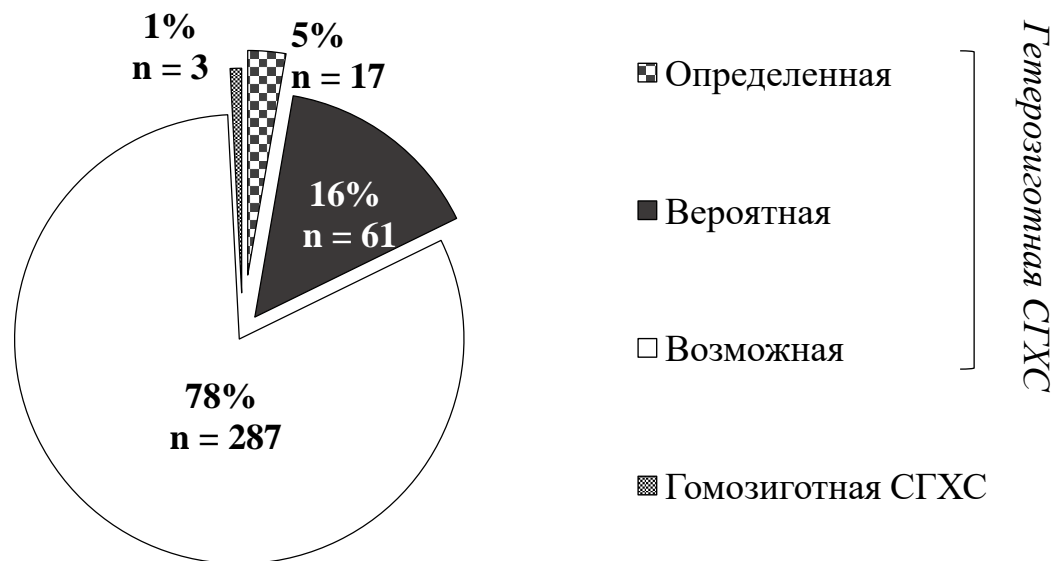


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от формы и вероятности семейной гиперхолестеринемии (n = 366)

В соответствии с критериями Голландских липидных клиник определенный диагноз имели 17 больных, 66 лиц соответствовали вероятному диагнозу, возможную геСГХС имели 287 больных. Гомозиготная СГХС была выявлена у трех больных (рис. 2). Частота определенной и вероятной СГХС среди стационарных больных составила 0,15% (1:649).

Таким образом, частота выраженной гиперхолестеринемии среди амбулаторных и стационарных больных, направленных и обратившихся в НМИЦ кардиологии в 2014–2017 гг., составила 1,27% (1:79). Среди госпитализированных больных частота потенциальной СГХС была 0,72% (1:139), тогда как частота определенной и вероятной СГХС – 0,15% (1:649).

Изучение связи факторов риска атеросклероза с ишемической болезнью сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

В анализ связи факторов риска атеросклероза с ИБС были включены больные с определенной, вероятной и возможной геСГХС (n = 364) (табл. 3). По данным ROC-анализа максимальный стеноз сонных артерий ассоциировался с наличием ИБС (рис. 3). Согласно логистическому регрессионному анализу, была выявлена значимая связь ИБС с возрастом, мужским полом, уровнем ХС ЛНП и максимальным стенозом сонных артерий (табл. 4).

Таблица 3. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (n = 364)

Показатель	ИБС n = 154	без ИБС n = 210	p
Мужчины	63 (41%)	38 (18%)	< 0,001
Возраст, лет	66 ± 12	61 ± 12	0,0002
Артериальная гипертензия	135 (88%)	154 (73%)	< 0,001
Курящие и бывшие курильщики	41 (27%)	38 (18%)	0,009
Сахарный диабет	25 (16%)	9 (4%)	0,004
Ожирение	57 (37%)	60 (29%)	0,089
ОХС, ммоль/л	8,5 [8,2; 8,9]	8,4 [8,2; 8,9]	0,69
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,3; 1,9]	1,5 [1,2; 1,9]	0,564
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,6 [1,4; 1,9]	< 0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	6,4 [6,0; 6,8]	6,1 [5,8; 6,5]	0,0004
ХС ЛНП исходный, ммоль/л	6,5 [6,1; 7,8]	6,1 [5,8; 6,7]	0,0002
Статины	31 (20%)	9 (4%)	< 0,001
Атеросклероз сонных артерий	135 (88%)	158 (75%)	0,004
Максимальный стеноз	40 [35; 50]	30 [25; 40]	< 0,0001

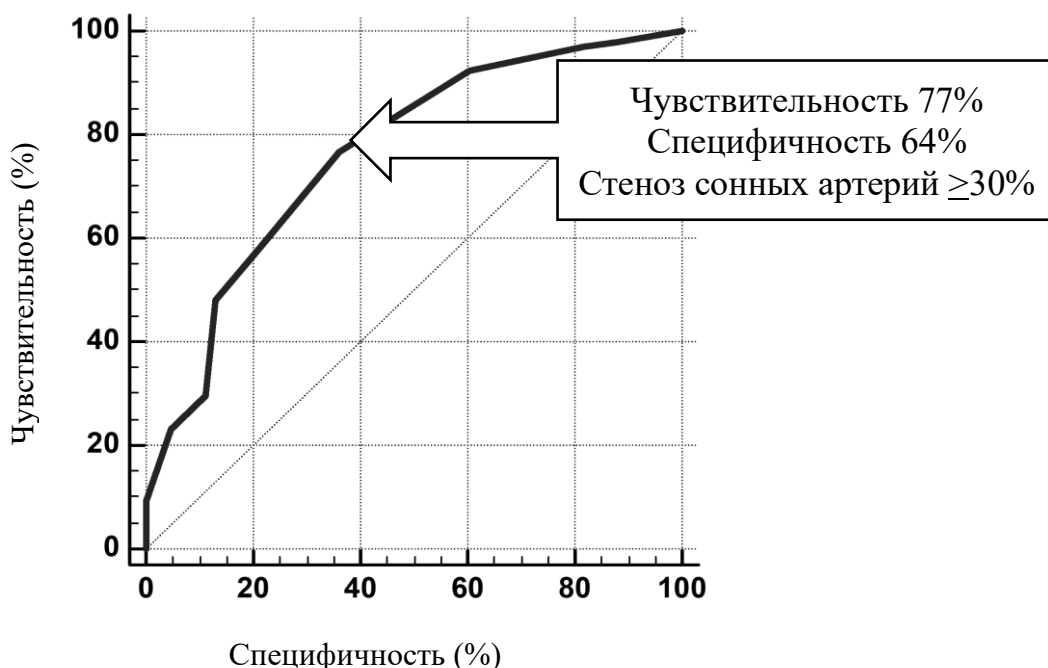


Рисунок 3. Кривая операционных характеристик: связь стенозирования сонных артерий с ишемической болезнью сердца у больных с потенциальной семейной гиперхолестеринемией

Таблица 4. Связь факторов риска с ишемической болезнью сердца у больных с потенциальной семейной гиперхолестеринемией

Показатель	Логистическая регрессия	
	ОШ (95-й % ДИ)	<i>p</i>
Возраст	1,04 (1,01–1,08)	0,009
Мужской пол	4,72 (2,19–10,18)	0,0001
Артериальная гипертензия	2,56 (0,97–7,77)	0,06
Сахарный диабет	1,80 (0,77–5,32)	0,2
ХС ЛВП, ммоль/л	0,55 (0,21–1,44)	0,2
ХС ЛНП исходный, ммоль/л	1,27 (1,04–1,54)	0,02
Максимальный стеноз сонных артерий, %	1,07 (1,03–1,09)	<0,0001

Оценка гиполипидемической терапии и достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с определенной и вероятной семейной гиперхолестеринемией при включении и повторном визите

В период с 2014 по 2017 г. на базе отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России был обследован и включен в регистр СГХС 271 больной с определенной и вероятной СГХС. Через 2 года повторный визит был выполнен у 215 (79%) больных. 101 (47%) из которых прекратили прием статинов. Телефонное интервью было взято у 31 (11%) больного, контакт с 25 (9%) пациентами был утрачен. Медиана наблюдения составила 27 мес. Был проведен сравнительный анализ характеристик пациентов с повторным и без повторного визита (табл. 5). Больные с выполненным повторным визитом, чаще принимали статины и имели более низкий уровень ХС ЛНП. В остальном группы были сопоставимы. До включения в регистр статины получали 99 (46%) больных (рис. 4). При повторном визите число пациентов, принимающих статины, увеличилось до 114 (53%) человек. Статины в высокоинтенсивном режиме получали 59 (51,5%) пациентов, умеренно интенсивного режима придерживались 52 (45,5%) больных, статины в режиме низкой интенсивности принимали три (3%) человека. Комбинированную терапию получал 41 (36%) пациент, трое больных принимали ингибиторы PCSK9.

Таблица 5. Исходные характеристики пациентов с и без повторного визита

Параметр	с повторным визитом, n = 215	без повторного визита, n = 56	p
Мужчины	85 (40%)	17 (30%)	0,2
Возраст включения в регистр, годы	54 [45; 62]	55 [48; 62]	0,6
ИБС	60 (28%)	11 (20%)	0,2
Возраст возникновения ИБС, годы	46,5 ± 11	43,2 ± 11	0,3
Инфаркт миокарда	26 (12%)	2 (4%)	0,08
Коронарное стентирование	35 (16%)	3 (5%)	0,05
Коронарное шунтирование	10 (5%)	1 (2%)	0,1
Хроническая сердечная недостаточность	13 (6%)	0 (0%)	-
Атеросклероз сонных артерий	195 (91%)	47 (84%)	0,1
Операция реваскуляризации артерий нижних конечностей	4 (2 %)	1 (2%)	1
Ишемический инсульт	3 (1%)	0 (0%)	-
Транзиторная ишемическая атака	3 (1%)	1 (2%)	1
Сахарный диабет	13 (6%)	2 (4%)	0,7
Курение в настоящем/прошлом	23 (11%)/ 55 (26%)	6 (11%)/ 16 (29%)	1/ 0,7
Артериальная гипертензия	123 (57%)	31 (55%)	0,9
Ожирение	43 (20%)	7 (12,5%)	0,2
Прием статинов	99 (46%)	15 (27%)	0,01
ОХС, ммоль/л	8,1 [7,5–9,1]	8,4 [7,8–9,7]	0,03
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,0–2,0]	1,6 [1,2–2,0]	0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1–1,6]	1,4 [1,2–1,6]	0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	5,9 [5,0–6,8]	6,1 [5,5–7,4]	0,03

На рис. 5 представлены показатели липидного спектра в момент включения и при повторном визите у пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию. Различия между исходным – 5,7 [3,8–6,9] ммоль/л [медиана (интерквартильный интервал)], и наблюдаемым через 2 года – 3,3 [2,6–4,2], содержанием ХС ЛНП были статистически значимы, $p < 0,001$. Уровень ХС ЛНП снизился на 37,5%, концентрация ОХС и ТГ – на 27,3 и 12,5% соответственно. Целевой уровень ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л, соответствующий категории высокого риска, достигли 11 (23%) из 47 пациентов, уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л имели четверо (6%) из 67 больных очень высокого риска, из них лишь один пациент достиг концентрации

ХС ЛНП <1,5 ммоль/л. Результаты проспективного наблюдения демонстрируют хорошую переносимость и безопасность гиполипидемической терапии. У двух больных на фоне приема высоких доз розувастатина было отмечено клинически значимое, существенное повышение уровня аланинаминотрансферазы более 3 верхних границ нормы. В обоих случаях активность аминотрансфераз нормализовалась после снижения дозы статина. У одного (0,9%) больного на фоне приема статинов отмечено развитие мышечной слабости, не сопровождающееся повышением креатинкиназы. В период наблюдения не отмечено возникновения новых случаев сахарного диабета.

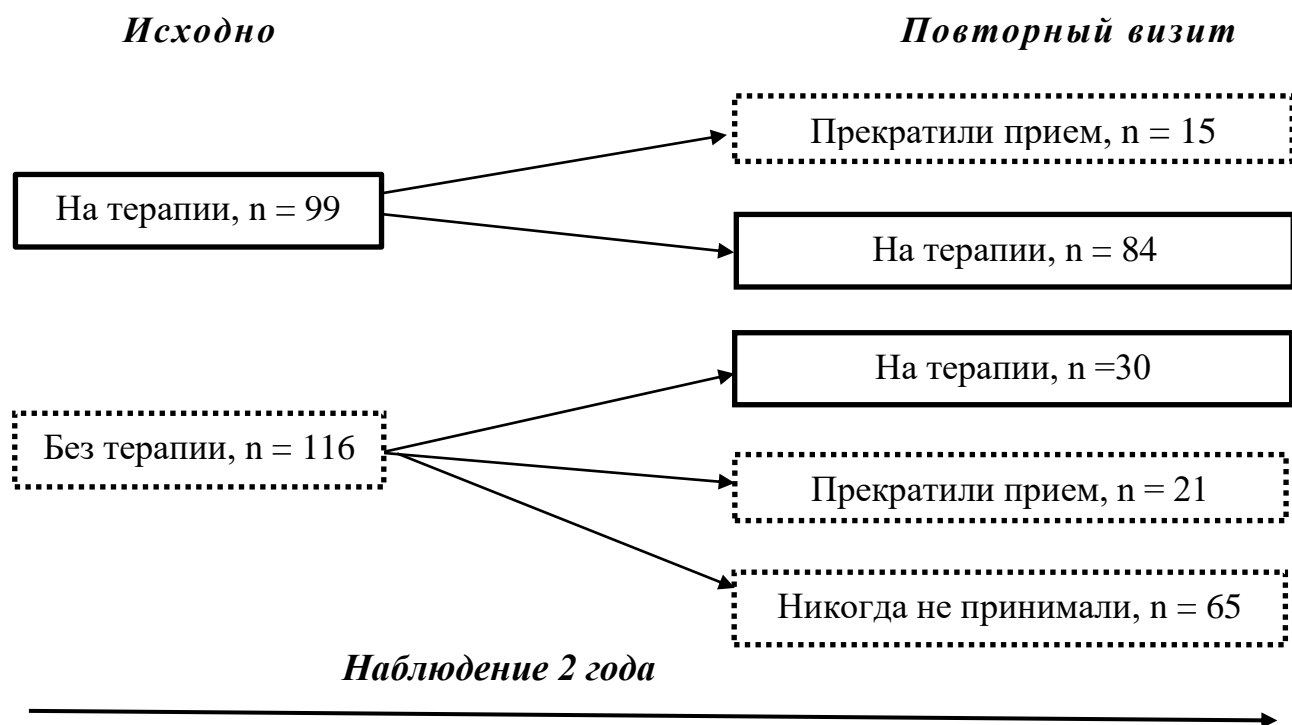


Рисунок 4. Количество пациентов в зависимости от приема гиполипидемической терапии исходно и при повторном визите

При повторном визите выяснилось, что 101 (47%) человек не принимали статины. Среди причин превашировало нежелание больных принимать лекарство (n = 67; 66%), реже статины были отменены (n = 18; 18%), у семерых (7%) пациентов имелись противопоказания к приему статинов, у семерых (7%) лиц выявлена непереносимость статинов и только двое (2%) больных перестали принимать статины из-за появления побочных эффектов. Среди тех, кто

прекратил прием статинов ($n = 36$), причинами явились: нежелание принимать препарат ($n = 23$; 64%), непереносимость статинов ($n = 7$; 19%), побочные эффекты в виде мышечной слабости, дисфории ($n = 2$; 6%), отмена врачом ($n = 1$; 2,5%), у двух (6%) пациентов выявлены злокачественные новообразования, у одного (2,5%) больного – ревматоидный артрит. Вместе с тем пять пациентов, никогда не получавших статины, имели абсолютные противопоказания: планирование беременности, беременность и грудное вскармливание.

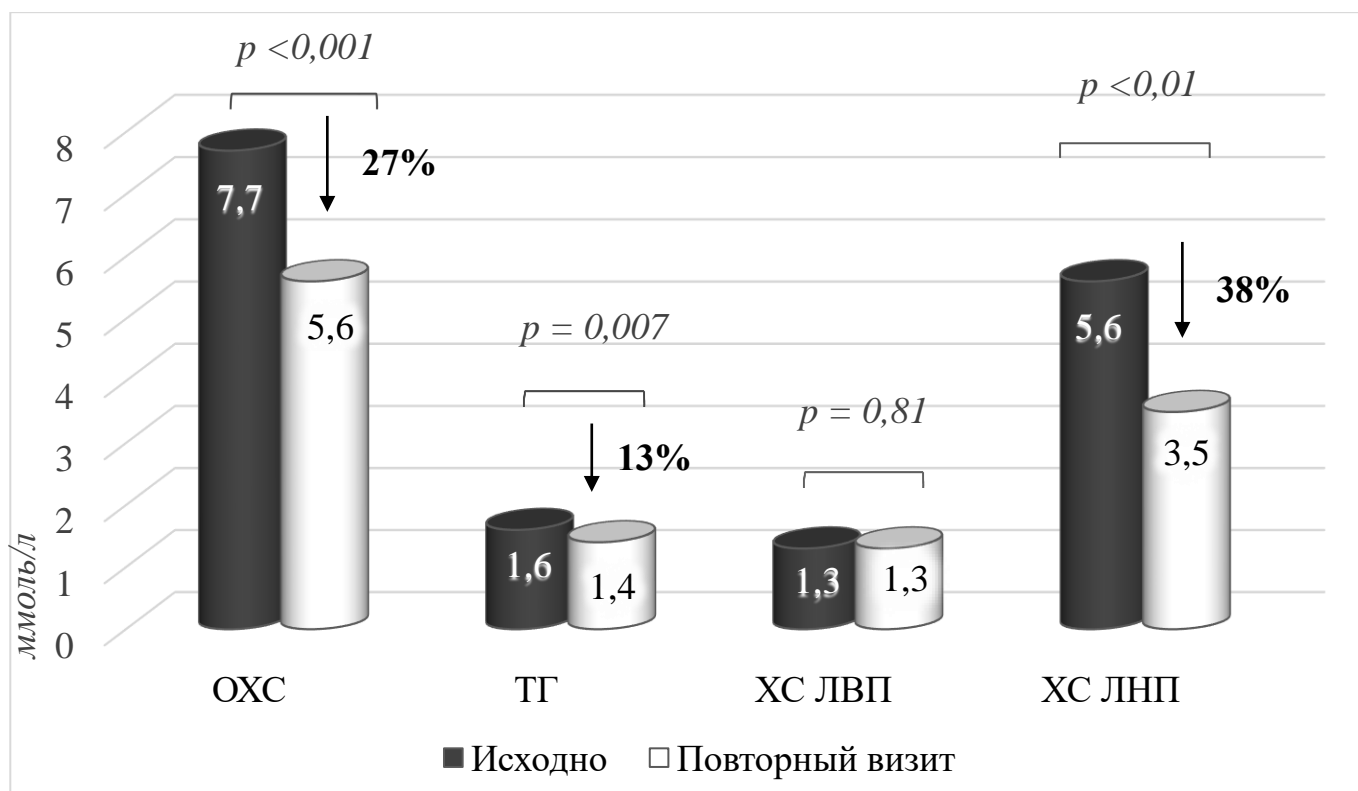


Рисунок 5. Показатели липидного спектра исходно и при повторном визите у пациентов, получавших гиполипидемическую терапию ($n = 114$)

Данные представлены в виде медианы.

Для изучения факторов, связанных с низкой приверженностью гиполипидемической терапии, был проведен сравнительный анализ характеристик больных, принимающих ($n = 114$) и отказавшихся ($n = 67$) от приема статинов. Среди больных, принимающих гиполипидемическую терапию, 67 (59%) пациентов соответствовали критериям очень высокого риска, тогда как в группе пациентов,

отказавшихся от приема статинов, лишь шестеро (9%) больных. Пациенты, принимающие статины, достоверно чаще имели диагностированную ИБС, ранее перенесенный инфаркт миокарда и операции реваскуляризации коронарных артерий, а также отягощенную наследственность по раннему развитию ИБС (25 и 9% соответственно, $p = 0,01$) и артериальную гипертонию [72% против 47%, $p < 0,001$]. При проведении дуплексного сканирования у больных из группы принимающих статины, достоверно чаще выявлен атеросклероз сонных артерий (у 97% против 69%, $p < 0,001$).

С целью оценки влияния различных показателей на приверженность к приему лекарств был проведен логистический регрессионный анализ, в качестве независимых переменных рассматривали возраст, наличие ИБС, инфаркта миокарда и операции реваскуляризации коронарных артерий в анамнезе, наличие атеросклероза сонных артерий, ксантомы, артериальную гипертонию и отягощенную наследственность по раннему развитию ССЗ. С низкой приверженностью гиполипидемической терапии были связаны более молодой возраст [отношение шансов (ОШ) 0,95; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,92–0,99; $p = 0,02$], отсутствие ИБС [ОШ 0,04; 95%-й ДИ 0,003–0,48; $p = 0,01$], артериальной гипертонии [ОШ 0,44; 95%-й ДИ 0,19–0,98; $p = 0,04$], ксантом [ОШ 0,26; 95%-й ДИ 0,07–0,97; $p = 0,046$] и отягощенной наследственности [ОШ 0,29; 95%-й ДИ 0,096–0,8; $p = 0,03$].

Таким образом, только у 15 (13%) из 114 больных, принимающих гиполипидемическую терапию, были достигнуты целевые значения ХС ЛНП. Причиной недостижения целевых уровней липидов являются недостаточное использование высокоинтенсивного режима терапии статинами и комбинированной терапии, а также ограниченное назначение ингибиторов PCSK9. Обращает внимание низкая приверженность гиполипидемической терапии, обусловленная, главным образом, боязнью побочных эффектов статинов, а также отсутствием клинических проявлений гиперхолестеринемии.

Частота гиперлипопротеидемии(а) среди лиц с определенной и вероятной семейной гиперхолестеринемии по данным Российского регистра семейной гиперхолестеринемии

Частота встречаемости ГЛп(а) у пациентов с СГХС составила 42%. Концентрация Лп(а) у больных с ИБС была существенно выше, чем у больных без ИБС, 48 и 18 мг/дл, соответственно (рис. 6 А). Частота ГЛп(а) у больных с ИБС была выше, чем у больных без ИБС, 57 и 36%, соответственно (рис. 6 Б). По данным многофакторного анализа была выявлена связь ИБС с: мужским полом [ОШ 2,73; 95%-й ДИ 1,17–6,37; $p = 0,02$]; максимальным стенозом сонных артерий [ОШ 1,06; 95%-й ДИ 1,03–1,09; $p = 0,0002$] и уровнем Лп(а) [ОШ 1,01; 95%-й ДИ 1,00–1,02; $p = 0,008$]. Увеличение уровня Лп(а) на 1 мг/дл было связано с увеличением риска ИБС на 1%.

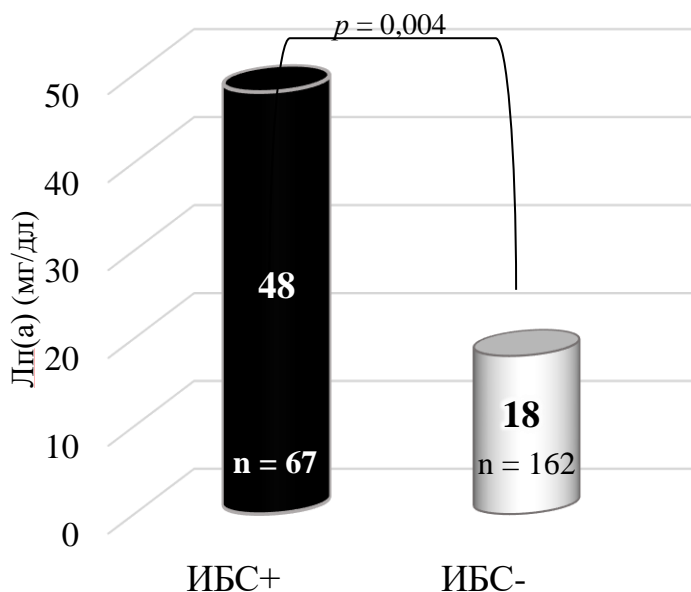


Рисунок 6 А. Липопротеид(а) у больных с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

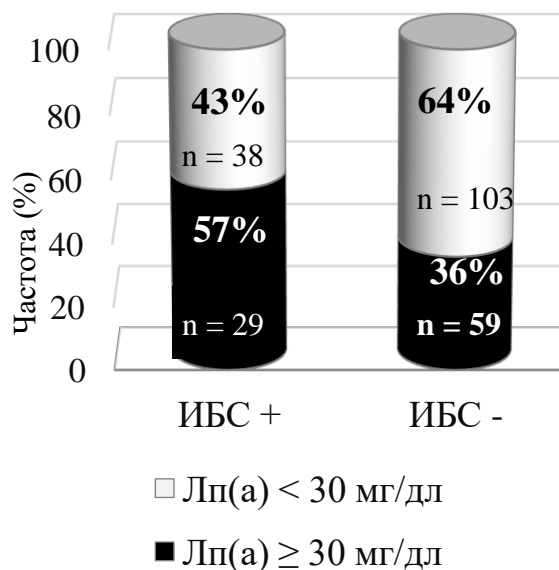
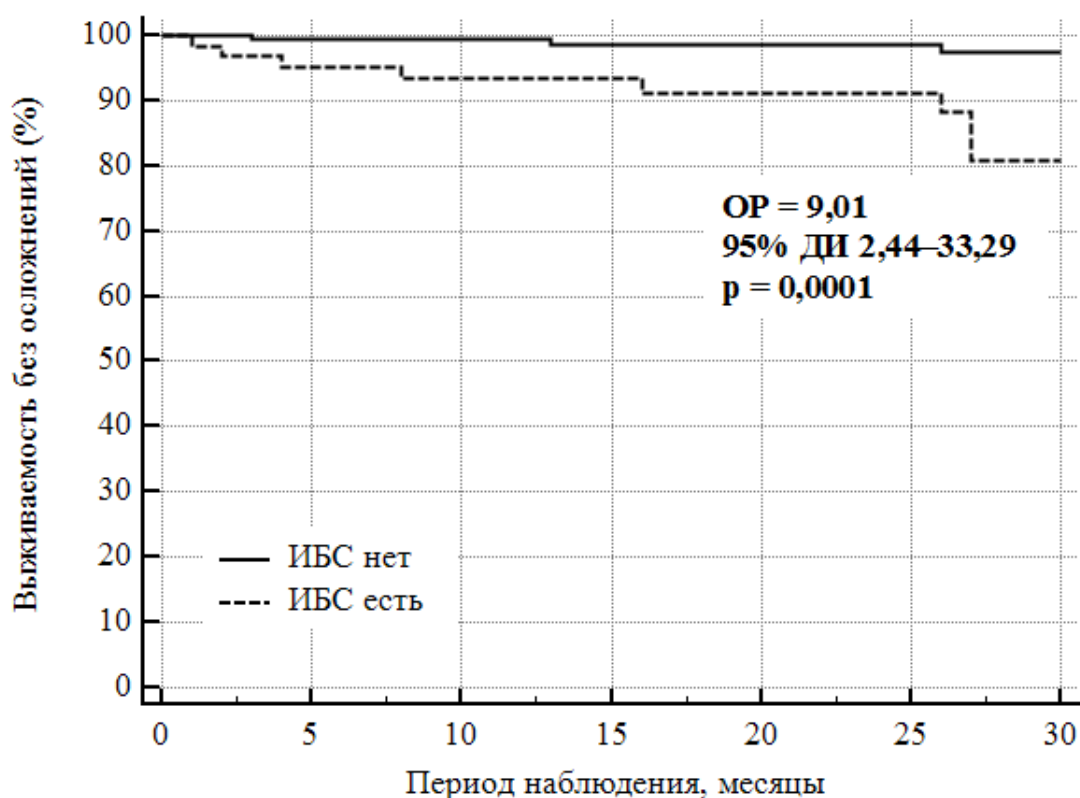


Рисунок 6 Б. Частота встречаемости гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с и без ишемической болезнью сердца, $p < 0,05$

Сердечно-сосудистые события зарегистрированы у 12 (5%) из 247 пациентов: двое больных перенесли инфаркт миокарда, операции реваскуляризации выполнены пяти больным (две операции стентирования коронарных артерий, одна операция коронарного шунтирования, одна каротидная эндартерэктомия и одна операция реваскуляризации артерий нижних конечностей), четверо больных перенесли транзиторную ишемическую атаку и один пациент был госпитализирован по поводу нестабильной стенокардии. Регрессионный анализ Кокса показал, что наличие ИБС, максимальный стеноз сонной артерии $\geq 30\%$ ассоциировались с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий (относительный риск [ОР] 9,01; 95%-й ДИ 2,44–33,29; $p = 0,0001$ и ОР 9,37; 95%-й ДИ 3,01–29,17; $p = 0,008$) (рис. 7 А, Б). Уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл также ассоциировался с увеличением риска развития ССС (ОР 4,02; 95%-й ДИ 1,96–13,39; $p = 0,013$) (рис. 7 В).

А



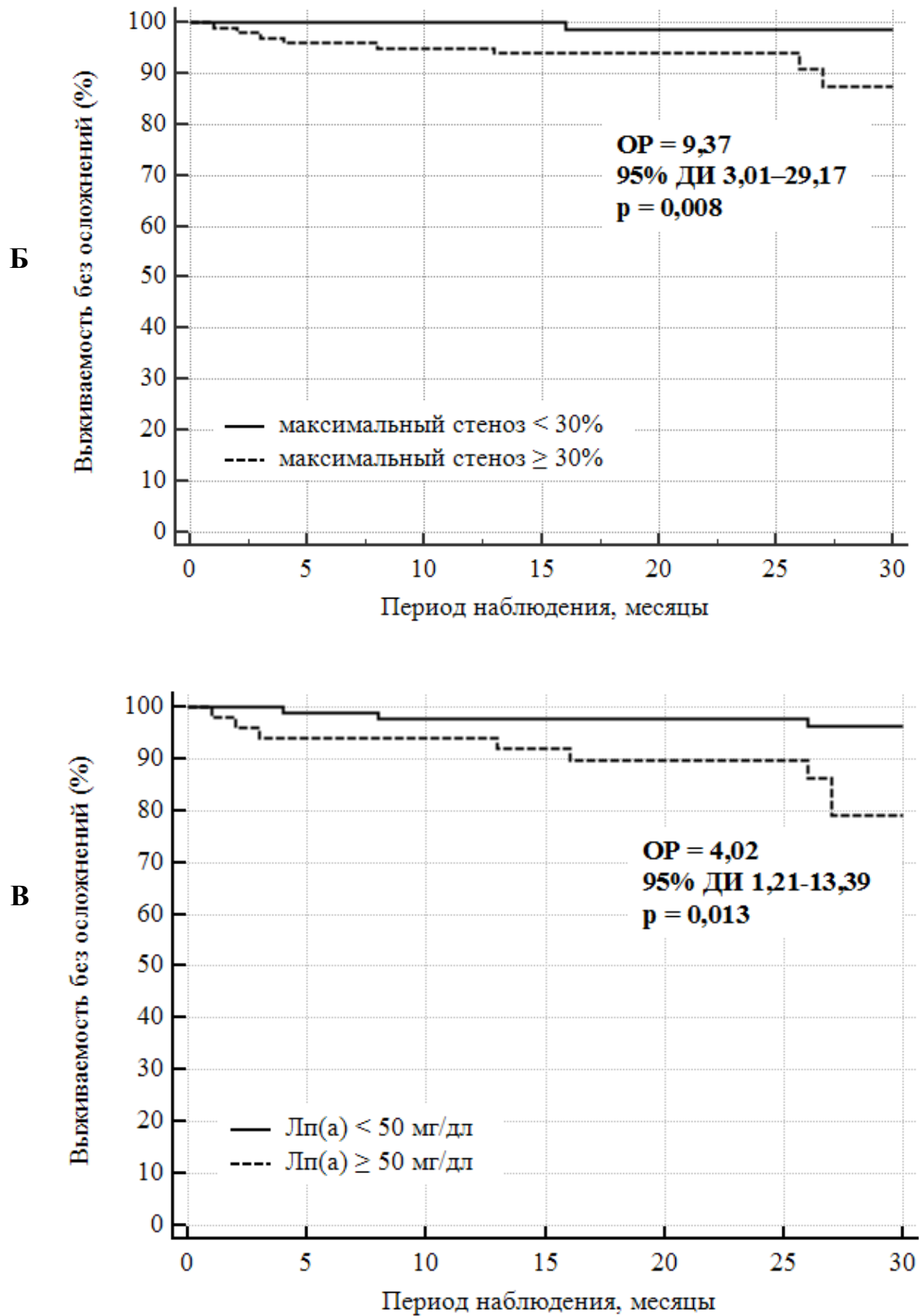


Рисунок 7. Кривые Каплана-Майера для сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия ишемической болезни сердца [А], степени стенозирования сонных артерий [Б] и уровня липопротеида(а) [В]

ВЫВОДЫ

1. Частота потенциальной семейной гиперхолестеринемии среди больных, находившихся в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с 2014 по 2017 годы, составила 0,72% (1:139), а частота определенной и вероятной семейной гиперхолестеринемии равна 0,15% (1:649).
2. У больных с семейной гиперхолестеринемией с наличием ИБС связаны возраст, мужской пол, исходный уровень холестерина ЛНП, липопротеида(а) и максимальный стеноз сонных артерий.
3. Лишь 52% больных с семейной гиперхолестеринемией принимают гиполипидемические препараты, из них лишь у 13% достигаются целевые уровни холестерина ЛНП.
4. Частота гиперлипопротеидемии(а) среди лиц с семейной гиперхолестеринемией достигает 42%. Среди больных с ИБС доля лиц с высоким уровнем липопротеида(а) была существенно выше, чем без ИБС: 57% и 36%, соответственно, $p = 0,005$.
5. Частота сердечно-сосудистых событий у лиц с семейной гиперхолестеринемией в течение 2 лет наблюдения составила 5%. Ведущими предикторами развития сердечно-сосудистых событий явились наличие ИБС, атеросклероза сонных артерий со стенозированием просвета более 30%, уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с СГХС следует проводить дуплексное сканирование сонных артерий с целью оценки наличия и тяжести атеросклеротического процесса и определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
2. На амбулаторном этапе лечения СГХС следует обеспечить приверженность максимальной гиполипидемической терапии с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП.
3. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных с СГХС рекомендуется комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая максимальные дозы статинов, эзетимиб и ингибиторы PCSK9.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Близнюк С.А.**, Ежов М.В., Кухарчук В.В., Комар О.А. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у молодой женщины: клинические проявления и современная терапия // Кардиологический вестник. – 2016 – Т.11, №1. – С.74–78.
2. **Близнюк С.А.**, Чубыкина У.В., Ежов М.В. Семейная гиперхолестеринемия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum) . – 2017 – №4. – С.71–73.
3. Ежов М.В., **Близнюк С.А.**, Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – Т.29, №4. – С.5–17.
4. Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., **Близнюк С.А.**, Алексеева И.А., Ощепкова Е.В. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – Т.30, №1. – С.47–57.
5. Ежов М.В., **Близнюк С.А.**, Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В. С., Уразгильдеева С. А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С. С., Тимошенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т. Ю., Корнева В. А., Богданов Д. Ю., Чичина Е. Е., Соловьев В. М., Ершова А. И., Мешков А. Н., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Сланикова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой

- гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.29, №5. – С.7–13.
6. **Близнюк С.А.**, Рожкова Т.А., Ежов М.В., Попова А.Б., Малахов В.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А., Чубыкина У.В., Тмоян Н.А., Балахонова Т.В. Особенности гиполипидемической терапии и предикторы исходов у больных с семейной гиперхолестеринемией // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – Т.37, №4. – С.36–45.
 7. Ежов М.В., **Близнюк С.А.**, Н.В. Лазарева, Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Колмакова Т.Е., Ощепкова Е.В. Частота семейной гиперхолестеринемии при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома) // Кардиологический вестник. 2019. – Т.14, №4. – С.48–52.
 8. **S. Bliznyuk**, M. Ezhov, O. Afanasieva, M. Afanasieva, S. Pokrovsky. Hyperlipoproteinemia(a) as a risk factor of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 275. – P.e163.
 9. **S. Bliznyuk**, M. Ezhov, M. Tripoten, O. Pogorelova, T. Balakhonova. Correlation between carotid atherosclerosis and coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis Supplements*. – 2018 – Vol. 32. – P.70.
 10. **S. Bliznyuk**, U. Chubykina, T. Rozhkova, M. Ezhov. Non-achievement of LDL-cholesterol goals from the Russian Familial Hypercholesterolemia Registry // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 287. – P. e220.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСБ – атеросклеротическая бляшка
геСГХС – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
ГЛп(а) – гиперлипопротеидемия(а)
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
Лп(а) – липопротеид(а)
ОР – относительный риск
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
СГХС – семейная гиперхолестеринемия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин-кексинового типа 9