

УДК 616.153.922-008.61(575.2)

ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В ЧУЙСКОМ РЕГИОНЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

*Т.М. Мураталиев, Султан у. Э., Э.Д. Джишамбаев, З.Т. Раджапова,
В.К. Звенцова, С.Ю. Мухтаренко, Н.Ж. Жанышбекова,
И.В. Калиничева, А.Ж. Ибраимова*

Представлены результаты распространенности семейной гиперхолестеринемии (СГХС) среди населения Чуйского региона Кыргызской Республики (КР). Для выявления лиц с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л проанализированы результаты однократных исследований липидного спектра крови у 13356 жителей Чуйского региона КР в возрасте 18–65 лет, обратившихся в лабораторию «Бонецкий» г. Бишкек в период с января по декабрь 2017 г. Определение липидного спектра проводилось на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbot Diagnostics Abbot Park IL, США), статистический анализ – с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Результаты представлены как относительные величины (%) и в виде $M \pm SD$ (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение). Различия в показателях по критерию Стьюдента при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Из 13356 анализированных липидных показателей уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л выявлен у 575 (4,3 %) человек, которые были приглашены на дальнейшее обследование в Национальный центр кардиологии и терапии на предмет выявления СГХС. Из 575 лиц, приглашенных на обследование, откликнулись 439 (76,3 %) человек. Диагноз гетерозиготной СГХС устанавливался по критериям Dutch Lipid Clinic (DLCN). Распространенность определенной СГХС составила 0,17 % (1:607; 95% ДИ 0,10–0,24), вероятной – 0,16 % (1:630; 95% ДИ 0,097–0,24), потенциальной (определенной и вероятной) – 0,33 % (1:310; 95% ДИ 0,23–0,43), возможной – 0,54 % (1:185; 95% ДИ 0,42–0,67). Только 26,1 % пациентов с СГХС получали гиполипидемическую терапию и ни в одном случае не была назначена высокоинтенсивная доза статинов или комбинированная гиполипидемическая терапия и не достигнут целевой уровень ХС. Анализ результатов исследования указывал на высокую распространенность больных СГХС в Чуйском регионе КР.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; голландские диагностические критерии; распространенность; коронарная болезнь сердца; статинотерапия; липопротеины низкой плотности; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; липидный спектр; холестерин.

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН ЧҮЙ ӨРӨӨНҮНДӨ ҮЙ-БҮЛӨЛҮК ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫ АНЫКТОО

*Т.М. Мураталиев, Султан у. Э., Э.Д. Джишамбаев, З.Т. Раджапова,
В.К. Звенцова, С.Ю. Мухтаренко, Н.Ж. Жанышбекова,
И.В. Калиничева, А.Ж. Ибраимова*

Кыргыз Республикасынын Чүй өрөөнүнүн жашоочуларынын арасында үй-бүлөлүк гиперхолестеринемиянын табул макалада Кыргыз Республикасынын Чүй өрөөнүнүн тургундарынын арасында үй-бүлөлүк гиперхолестеринемиянын таралуусун аныктоо максатында жүргүзүлгөн изилдөөнүн жыйынтыгы берилди. Жалпы холестерини (ЖХС) $\geq 7,5$ ммоль/л же/жана холестериндин липопротеиддеринин төмөнкү тыгыздыгы $\geq 4,9$ ммоль/л болгон адамдарды аныктоо максатында, 2017-жылдын январь айынан декабрь айына чейин Бишкек шаарындагы «Бонецкий» лабораториясына кайрылган 18 жаштан 65 жашка чейинки Кыргыз Республикасынын Чүй аймагында жашаган 13356 адамдын канынын липиддик спектрине бир жолку изилдөө жүргүзүлдү. Липиддик спектрди аныктоодо Architect 4000 (Abbot Diagnostics Abbot Park IL, США) биохимиялык анализаторунда, статистикалык талдоо Statistica 6.0. программалык камсыздоосун пайдалануу менен жүргүзүлдү. Жыйынтыктары салыштырмалуу чоңдук (%) жана $M \pm SD$ түрүндө көрсөтүлдү (орто арифметикалык \pm стандарттык айырма). Стьюденттин критерийи боюнча көрсөткүчтөрдөгү айырмачылыктар $p < 0,05$ болсо, анда ал статистикалык мааниге ээ. 13356 адамдын липиддик көрсөткүчтөрүнүн изилдөөсүнүн нигизинде ЖХС деңгээли $\geq 7,5$ ммоль/л же/жана холестериндин липопротеиддеринин төмөнкү тыгыздыгы $\geq 4,9$ ммоль/л болгон 575 (4,3%) адам аныкталды, алар ҮБГХ бар экендигин андан ары изилдөө максатында Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Улуттук кардиология жана терапия борборуна чакыртылды. Чакыртылган 575 адамдын ичинен 439 тургун изилдөөгө (76,3%) кайрылды.

Гетерозиготтук ҮБГХ диагнозу Dutch Lipid Clinic (DLCN) критерийлери боюнча белгиленди. Аныкталган ҮБГХнын жайылышы 0,17% (1:607; 95% ДИ 0,10-0,24), ыктымалдуу түрү 0,16% (1:630; 95% ДИ 0,097-0,24), потенциалдуу (так анык болгон/ыктымалдуу) – 0,33% (1:310; 95% ДИ 0,23-0,43), мүмкүн болуучу – 0,54% (1:185; 95% ДИ 0,42–0,67) түздү. Болгону ҮБГХ менен жабыркаган бейтаптардын 26,1% гана гиполипидемиялык терапия алышты, алардын ичинен эч бир бейтапка жогорку интенсивдүү статиндердин дозасы же айкалышкан гиполипидемиялык терапия дайындалган эмес жана ЖХС максаттуу деңгээлге жеткен эмес. Изилдөөнүн жыйынтыктарына талдоо жүргүзүү Кыргыз Республикасынын Чүй өрөөнүндө ҮБГХ менен ооруган бейтаптардын кездешүүсү өтө жогору экендигин көрсөттү.

Түйүндүү сөздөр: үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия; голландия диагностикалык критерийлери; таралуусу; жүрөккан тамыр оорусу; статин менен дарылоо; липопротеиддин төмөнкү тыгыздыгы; атеросклероз; жүрөктүн коронардык оорусу; липиддик спектр; холестерин.

IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHUI REGION OF THE KYRGYZ REPUBLIC

*T.M. Murataliev, u. Sultan E., E.D. Dzyshambaev, Z.T. Radzhapova,
V.K. Zventsova, S.Yu. Mukhtarenko, N.Zh. Zhanyshebekova,
I.V. Kalinicheva, A.Zh. Ibraimova*

The results of the prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) among the population of Chui region of the Kyrgyz Republic are presented. To identify individuals with the level of total cholesterol (TC) ≥ 7.5 mmol / l and / or low-density lipoprotein (LDL-C) ≥ 4.9 mmol / l, the results of the lipid profile in 13356 residents of Chui region of the Kyrgyz Republic aged 18–65 years who contacted the laboratory “Bonetsky” Bishkek from January to December 2017 were analyzed. The lipid spectrum was determined using an Architect 4000 biochemical analyzer (Abbott Diagnostics Abbot Park IL, USA). Statistical analysis – using Statistics 6.0. The results are presented as relative values (%) and as $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation). Differences in Student's criteria at $p < 0.05$ were considered statistically significant. Of the 13356 lipid parameters analyzed, the level of total cholesterol ≥ 7.5 mmol / l and / or LDL-C ≥ 4.9 mmol / l was detected in 575 (4.3%) people who were invited for further examination at the National Center for Cardiology and Internal Medicine for the purpose of identification of FH. Of the 575 people invited to the examination, 439 (76.3%) responded. The diagnosis of heterozygous FH was established by Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria. The prevalence of definite FH was 0.17% (1:607; 95% CI 0.10–0.24), probable – 0.16% (1:630; 95% CI 0.097–0.24), potential (definite and probable) – 0.33% (1:310; 95% CI 0.23–0.43), and possible FH – 0.54% (1:185; 95% CI 0.42–0.67). Only 26.1% of patients with FH received lipid-lowering therapy, and in no one case was a high-intensity dose of statins or combination lipid-lowering therapy prescribed, and no one of the patients achieved the target level of cholesterol. Analysis of the results of the study indicated a high prevalence of patients with FH in Chui region of the Kyrgyz Republic.

Keywords: familial hypercholesterolemia; Dutch diagnostic criteria; prevalence; coronary heart disease; statin therapy; low density lipoproteins; atherosclerosis; cardiovascular disease; lipid profile; cholesterol.

Введение. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой самое распространенное аутосомно-доминантно наследуемое заболевание человека, обусловленное мутацией в гене рецептора к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) – LDLR, аполипопротеина В-100 (АРОВ) и пропротеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) [1]. СГХС проявляется выраженной гиперхолестеринемией (ГХ) и преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротической природы, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому уровень сердечно-сосудистой смертности в популяции таких больных чрезвычайно высок [2]. При отсутствии

своевременного лечения у пациентов с гетерозиготной СГХС (геСГХС) ИБС обычно проявляется в четвертом десятилетии у мужчин и в пятом десятилетии у женщин, а при гомозиготной (гоСГХС) – до 20 лет, и обычно такие пациенты не доживают до 30 лет [1].

Ранее было общепризнано, что распространенность геСГХС составляет 1 случай на 500 человек, а гоСГХС – 1:1000000 [3]. По результатам последних европейских исследований распространенность гоСГХС составляет 1 случай на 300–600 тыс. человек [4], геСГХС – 1:200 человек. Это означает, что во всем мире СГХС страдают от 14 до 34 млн человек [5]. Другим немаловажным аспектом недавних исследований

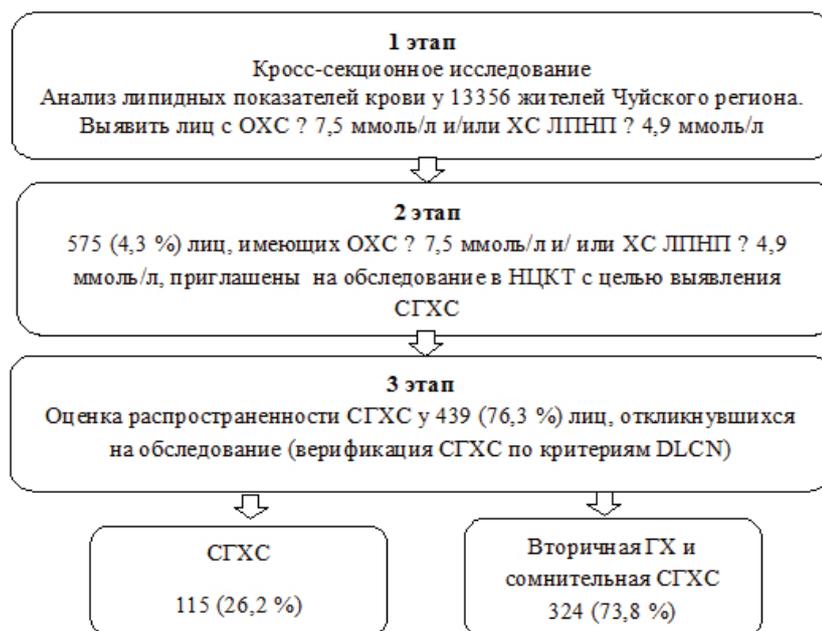


Рисунок 1 – Дизайн исследования

является то, что во многих странах мира СГХС остается не диагностированной, а ее лечение проводится не в полной мере. Из 22-х стран в более чем в половине оценка доли лиц с диагнозом СГХС не превышает 1 % всех случаев, и только в пяти странах эта доля составляет более 5 %, достигая максимума 71 % в Нидерландах [5]. Картина приведенных данных показывает, что несмотря на широкую распространенность данного заболевания и разработку эффективных методов лечения, СГХС часто остается не выявленной, а значит нелеченой. В силу приведенных причин СГХС создает серьезное бремя для здоровья пациентов с данным заболеванием, а также значительные экономические потери вследствие преждевременной ИБС и смерти. Поэтому необходима оценка истинной распространенности данной патологии, ранняя идентификация и своевременно назначенная терапия пациентов СГХС с целью уменьшения риска преждевременного развития атеросклероза [6].

В Кыргызской Республике (КР) до настоящего времени СГХС не диагностировалась и не изучалась ее распространенность, что и послужило аргументом для проведения данного исследования.

Целью нашего исследования явилось изучение распространенности СГХС среди жителей Чуйского региона КР, а также оценка распространенности ИБС и проводимой терапии у пациентов с СГХС.

Материал и методы исследования. Для выявления лиц с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л проанализированы результаты однократных исследований липидного спектра крови у 13356 жителей Чуйского региона КР в возрасте 18–65 лет, обратившихся в лабораторию «Бонецкий» г. Бишкек в период с января по декабрь 2017 г. Определение липидного спектра проводилось на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbot Diagnostics Abbot Park IL, США). Из 13356 анализированных липидных показателей уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л выявлен у 575 (4,3 %) человек, которые были приглашены на дальнейшее обследование в Национальный центр кардиологии и терапии (НЦКТ) на предмет выявления СГХС.

Исследование одобрено независимым комитетом по этике НЦКТ в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Из 575 человек, приглашенных на обследование, откликнулись 439, что составляет 76,3 % от общего числа пациентов с очень высоким уровнем холестерина.

Во время первого визита проводилось общеклиническое обследование с заполнением регистрационной карты пациента (социально-демографический статус), анамнез, антропометрические данные: масса тела, рост, окружность талии; история развития ИБС, инсульта, атеросклероза церебральных и периферических артерий, уровень ХС ЛПНП, терапия статинами. При наличии у них первичной медицинской документации проводился анализ данных, подтверждающих наличие ИБС и атеросклероза другой локализации, учитывались результаты стресс-теста, данные коронарной ангиографии и дуплексного сканирования сонных и феморальных артерий. Инфаркт миокарда (ИМ) диагностировался в соответствии с третьим универсальным определением ИМ [7]. Наличие сухожильных ксантом, липоидной дуги роговицы оценивалось во время физикального обследования. Всем пациентам, включенным в исследование, кроме оценки клинического состояния, проводился повторный анализ липидного спектра, креатинина, глюкозы, уровень тиреотропного гормона (ТТГ), определялись активность трансаминаз (АСТ, АЛТ) и билирубина крови; ЭКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных и артерий нижних конечностей, УЗИ щитовидной железы, ЭхоКГ с оценкой состояния аорты и аортального клапана, по показаниям ЭКГ-нагрузочная проба и коронароангиография.

Критерии исключения из исследования: большие гипотиреозом (ТТГ $\geq 1,5$ – верхней границы нормы (ВГН), лица с почечной (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), печеночной недостаточностью (трансаминазы ≥ 3 ВГН, билирубин ≥ 2 ВГН), сахарным диабетом с уровнем гликированного гемоглобина $> 8\%$, а также онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних 5 лет.

Все полученные данные вносились в специально разработанную веб-форму и хранились на защищенном сервере в полном соответствии с законодательством о конфиденциальности данных. Диагноз геСГХС устанавливался по

критериям Dutch Lipid Clinic (DLCN) [5]. Диагноз СГХС считался определенным, если общий балл превышал 8, вероятным – 6–8, возможным – 3–5 и маловероятным (сомнительным) – ниже 3 баллов. Для оценки распространенности ИБС у больных СГХС верификация ИБС проводилась у каждого пациента с выявленной СГХС в соответствии с современными европейскими клиническими рекомендациями.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Результаты представлены как относительные величины (%) и в виде $M \pm SD$ (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение). 95% доверительный интервал для качественных признаков и разности рисков выполнен по методу Уилсона с последующим переводом долей в проценты. Значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Распространенность СГХС последовательно рассчитывалась, как соотношение числа лиц с определенным, вероятным, возможным и сомнительным диагнозом СГХС к общему объему выборки, и представлена в процентах.

Результаты. Как было отмечено выше, из 13356 обследованных уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л выявлен у 575 (4,3 %) человек, которые были приглашены на дальнейшее обследование в НЦКТ на предмет выявления СГХС. Из 575 лиц, приглашенных на обследование, откликнулись 439 человек, что составляет 76,3 % от общего числа пациентов с очень высоким уровнем холестерина.

Гендерно-возрастная характеристика 439 лиц с очень выраженной гиперхолестеринемией (ОВГХ) представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, из 439 лиц 144 (32,8 %) составили мужчины, 295 (67,2 %) – женщины (РД 0,16; 95 % ДИ 0,5–0,7; $p < 0,001$). В возрастной группе до 30 лет было 9 (2,1 %) человек, среди них мужчин – 2 (1,4 %), женщин – 7 (2,4 %); $p > 0,05$; в возрасте 30–39 лет – 36 (8,2 %) человек. В гендерном отношении, как и в предыдущей группе, данные существенно не различались. Средний возраст в общей выборке лиц с ОВГХ составил 53: у мужчин – 49, а у женщин почти на 7 лет старше – 56 лет; $p < 0,05$.

Таблица 1 – Половозрастная характеристика лиц с очень ОВГХ

| Возраст, лет | Всего (n = 439) | Мужчины (n = 144) | Женщины (n = 295) | РД (95% ДИ); p |
|--------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| До 30 | 9 (2,10) | 2 (1,40) | 7 (2,40) | НЗ |
| 30–39 | 36 (8,20) | 15 (10,4) | 21 (7,10) | НЗ |
| 40–49 | 77 (17,5) | 38 (26,4) | 39 (13,2) | НЗ |
| 50–59 | 168 (38,3) | 60 (41,7) | 108 (36,6) | НЗ |
| ≥ 60 | 149 (33,9) | 29 (20,1) | 120 (40,7) | 0,3 (0,2–0,5); <0,05 |

Примечание. Здесь и далее ОВГХ – Очень высокая гиперхолестеринемия; РД – Разность долей; ДИ – Доверительный интервал; НЗ – Статистически не значимо.

Среди обследованных в возрасте 40–49 лет было 77 (17,5 %) человек, количество мужчин составило 38 (26,4 %), женщин – 39 (13,2 %); $p > 0,05$. В группе шестого десятилетия (50–59 лет) количество обследованных, по сравнению с предыдущей возрастной группой, было в 2 раза больше (38,3 % vs 17,5 %; $p < 0,05$). В то же время у лиц, обследованных в этой возрастной группе, гендерные различия в количественном отношении не выявлены. В последней возрастной группе анализировано 149 (33,9 %) человек, при этом количество женщин было почти в 2 раза больше: 120 (40,7 %) vs 29 (20,1 %); $p < 0,05$; РД 0,30; 95% ДИ 0,20–0,50.

Таким образом, в структуре обследованных преобладали лица трудоспособного возраста – 290 (66,1 %) и женского пола – 295 (67,2 %).

Согласно критериям исключения, из исследования после анализа результатов первого визита были исключены больные гипотиреозом (ТТГ $\geq 1,5$ ВГН, лица с почечной (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), печеночной недостаточностью (трансаминазы ≥ 3 ВГН, билирубин ≥ 2 ВГН), сахарным диабетом с уровнем гликированного гемоглобина > 8 %, а также онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних 5 лет.

Результаты анализа вероятности СГХС в соответствии с критериями DLCN показали, что среди лиц с ОВГХ определенная СГХС встречалась у 22 (5,01 %; 95% ДИ 3,33–7,47), вероятная – у 21 (4,78 %; 95% ДИ 3,15–7,20), потенциальная (определенная и вероятная) – у 43 (9,79 %; 95% ДИ 7,35–12,93), возможная – у 72 (16,4 %; 95% ДИ 13,2–20,1), сомнительная – у 84 (19,1 %; 95% ДИ 15,7–23,1). Из 115 (26,1 %; 95% ДИ 22,1–30,6) пациентов с СГХС (выявленной

по критериям DLCN, возможная СГХС диагностирована у 72 (62,7 %); 95% ДИ 53,1–71,5, вероятная – у 21 (18,2 %; 95% ДИ 11,7–26,6), определенная – у 22 (19,1 %; 95% ДИ 12,4–27,5), потенциальная (определенная и вероятная) – у 43 (37,4 %; 95% ДИ 28,6–46,9). При переводе на всю выборку, включенных в анализ 13356 человек, распространенность определенной СГХС составила 0,17 %, вероятной – 0,16 %, потенциальной (вероятной и определенной) – 0,33 %, возможной – 0,54 %, сомнительной – 0,65 % (рисунки 2).

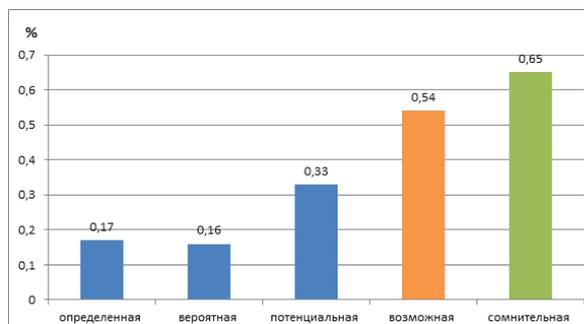


Рисунок 2 – Вероятность СГХС в соответствии с критериями голландских липидных клиник (DLCN)

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что распространенность вероятной СГХС в Чуйском регионе КР составила 0,16 % (1:630); 95% ДИ 0,09–0,24, определенной – 0,17% (1:607); 95% ДИ 0,10–0,24, потенциальной (определенной и вероятной) – 0,33 % (1:310); 95% ДИ 0,23–0,43, возможной – 0,54 % (1:185); 95% ДИ 0,42–0,67.

Клинико-демографическая, фенотипическая характеристики, распространенность факторов риска и ССЗ у пациентов СГХС представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографическая, фенотипическая характеристика, распространенность факторов риска и ССЗ у пациентов СГХС

| Показатели | Всего СГХ | Возможная | Потенциальная | РД; 95 % ДИ; р |
|----------------|------------|-----------|---------------|-------------------------|
| п, (%) | 115 (26,1) | 72 (62,7) | 43 (37,3) | 0,25; 0,12–0,36; < 0,01 |
| Мужчины | 42 (36,5) | 28 (38,9) | 14 (32,5) | НЗ |
| Женщины | 73 (63,5) | 44 (61,1) | 29 (67,5) | НЗ |
| АГ | 58 (50,4) | 35 (48,6) | 23 (53,5) | НЗ |
| Курение | 30 (26,0) | 18 (25,0) | 12 (27,9) | НЗ |
| СД | 10 (8,70) | 9 (12,5) | 1 (2,30) | 0,10; 0,01–0,19; < 0,05 |
| Ожирение | 20 (17,4) | 12 (16,7) | 8 (18,6) | НЗ |
| КБС | 79 (68,7) | 50 (69,4) | 29 (67,4) | НЗ |
| ОСА | 25 (21,7) | 12 (16,7) | 13 (30,2) | НЗ |
| ИМ | 15 (13,0) | 10 (13,9) | 5 (11,6) | НЗ |
| ИИ | 2 (1,70) | 1 (1,40) | 1 (2,30) | НЗ |
| АС и АНК | 29 (25,2) | 19 (26,4) | 10 (23,2) | НЗ |
| ЛДР | 18 (15,6) | 11 (15,3) | 7 (16,3) | НЗ |
| Ксантелазмы | 9 (7,80) | 7 (9,70) | 2 (4,60) | НЗ |
| СК | 24 (20,8) | 0 (0) | 24 (55,8) | НЗ |
| Статинотерапия | 30 (26,1) | 11 (15,3) | 19 (44,2) | НЗ |

Примечание: АГ – Артериальная гипертензия; СД – Сахарный диабет; ИБС – Ишемическая болезнь сердца; ОСА – Отягощенный семейный анамнез; ИМ – Инфаркт миокарда; ИИ – Ишемический инсульт; АС и АНК – Атеросклероз сонных и артерий нижних конечностей; ЛДР – Липоидная дуга роговицы; СК – Сухожильные ксантомы.

Как видно из таблицы 2, из 115 пациентов с СГХС 63,5 % составили женщины, существенно меньше – 36,5 % – мужчины (РД 0,26; 95% ДИ 0,14–0,38; $p < 0,005$), что указывает на более высокую распространенность СГХС у женщин. Средний возраст в общей группе больных СГХС был 51: у мужчин – 48, у женщин – на 5 лет старше – 53 года; $p < 0,01$.

Кроме того, наибольшая распространенность СГХС наблюдалась в старших возрастных группах (≥ 50 лет): у женщин 74,0 %, у мужчин 54,8 % (РД 19,2; 95% ДИ 10,5–36,2; $p < 0,05$).

В нашей выборке больных с СГХС анализ распространенности возможной и потенциальной СГХС в зависимости от пола показал, что у пациентов как возможная, так и потенциальная СГХС у женщин регистрировались чаще, но данная закономерность была значимой у лиц с потенциальной СГХС (67,5 % vs 32,5 %, РД 0,34, 95% ДИ 0,14–0,52; $p < 0,05$). В то же время в возрастном аспекте пациенты с потенциальной и возможной СГХС существенно не различались ($51,0 \pm 10,0$ vs $51,6 \pm 9,0$; $p > 0,05$).

Таким образом, наибольшая распространенность СГХС наблюдалась в старших возрастных группах, особенно у женщин, и встречалась на 5–7 лет позже, чем у мужчин.

Что касается распространенности других факторов риска ССЗ, связанных с атеросклерозом, то следует отметить, что большинство лиц СГХС страдали артериальной гипертензией – 58 (50,4 %), табачной зависимостью – 30 (26,0 %), сахарным диабетом – 10 (8,7 %), ожирением – 20 (17,4 %). Количество пациентов СГХС, имеющих отягощенный семейный анамнез, составило 25 (21,7 %) человек (см. таблицу 2). Следует отметить, что распространенность вышеперечисленных факторов риска как у лиц с потенциальной, так и возможной СГХС, не различалась, за исключением сахарного диабета, который существенно чаще встречался у больных с возможной СГХС (12,5 % vs 2,3 %; $p < 0,05$).

Нами получена высокая распространенность ССЗ, связанных с атеросклерозом (93,9 %). У большинства пациентов верифицирована ИБС – 79 (68,7 %), несколько меньше – атеросклероз экстракраниальных и артерий

Таблица 3 – Липидные показатели у пациентов с СГХС (ммоль/л)

| Показатели | Всего, n = 115 | Возможная, n = 72 | Потенциальная, n = 43 | p |
|------------|-------------------|----------------------|--------------------------|----------|
| ОХС | 8,40 ± 0,12 | 8,07 ± 0,11 | 8,96 ± 0,25 | < 0,0001 |
| ХС ЛПНП | 5,91 ± 0,10 | 5,60 ± 0,08 | 6,43 ± 0,22 | < 0,0001 |
| ХС ЛПВП | 1,31 ± 0,03 | 1,30 ± 0,03 | 1,32 ± 0,04 | НЗ |
| ТГ | 2,00 ± 0,08 | 1,90 ± 0,08 | 2,16 ± 0,17 | НЗ |

Примечание. ОХС – Общий холестерин; ХС ЛПНП – Холестерин липопротеин низкой плотности; ХС ЛПВП – Холестерин липопротеин высокой плотности; ТГ – Триглицериды.

нижних конечностей – 29 (25,2 %) (см. таблицу 2). 15 (13,0 %) пациентов в прошлом перенесли ИМ, 2 (1,7 %) – ишемический инсульт. Распространенность вышеперечисленных ССЗ значительно не различалась в группах больных с потенциальной и возможной СГХС. Дебют ИБС у пациентов с СГХС составил в среднем 48, у лиц с возможной СГХС – 50, а с потенциальной СГХС почти на 4 года раньше – 46 лет; $p < 0,04$.

Таким образом, у пациентов с СГХС установлена высокая распространенность других факторов риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом и ИБС.

Физикальное обследование фенотипических проявлений СГХС выявило ксантелазмы у 9 (7,8 %), липоидную дугу – у 18 (15,6 %), сухожильные ксантомы – у 24 (20,8 %) пациентов. Частота встречаемости этих проявлений практически не различалась в обеих группах (см. таблицу 2). При этом у 20 (83,3 %) больных с сухожильными ксантомами диагностировано ССЗ, связанное с атеросклерозом.

Как было указано выше, средние показатели липидного спектра как ОХС, так и ХС ЛПНП были очень высокими (таблица 3), средние значения ХС ЛПВП составили $1,30 \pm 0,03$ ммоль/л, ТГ – $2,00 \pm 0,08$ ммоль/л. Значения показателей ОХС и ЛПНП в группе с потенциальной СГХС (см. таблицу 3) были выше по сравнению с таковыми в группе с возможной СГХС; $p < 0,0001$. В то же время гендерные различия в липидном профиле не выявлены за исключением ХС ЛПВП. Так, у женщин средние значения данного показателя были существенно выше, чем у мужчин ($1,39 \pm 0,35$ ммоль/л vs $1,17 \pm 0,24$ ммоль/л; $p < 0,0001$).

Несмотря на высокую распространенность больных атеросклерозом среди пациентов

с СГХС, лишь 30 (26,1 %) из них получали гипOLIПИдеMическую терапию. При этом только 11 (15,3 %) пациентов были с возможной и несколько больше – с потенциальной СГХС – 19 (44,2 %); РД 0,28; 95% ДИ 0,11–0,45; $p < 0,01$. Следует отметить, что ни один пациент с СГХС не получал высокоинтенсивную дозу статинов, и никому не назначалась комбинированная гипOLIПИдеMическая терапия. Кроме того, ни в одном случае не был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую распространенность СГХС в КР и недостаточно проводимую терапию у пациентов с СГХС.

Обсуждение. Проведенное нами исследование является первым в оценке распространенности СГХС в КР, основанным на данных кросс-секционного анализа. Результаты исследования показали, что распространенность СГХС в КР колеблется между 1:185 и 1:310 человек. Средняя оценка составила 404 на 100 тыс. человек, что соответствует примерно 1:247.

Исследования, посвященные изучению распространенности СГХС в различных популяциях, подчеркивают значимость своевременной диагностики и лечения данной категории пациентов [8–10]. Результаты данных исследований указывают на высокую распространенность СГХС в различных популяциях. Так, в китайской популяции [8] распространенность вероятной или определенной СГХС отмечалась приблизительно у 1 из 350 (0,28 %), аналогичная распространенность СГХС приводится также в австралийской популяции [9]. В исследовании, проведенном в США, показано, что распространенность СГХС составила 1:250 [10]. Полученные нами результаты по распространенности

СГХС в КР близки к результатам приведенных выше исследований.

Следует отметить, что в российском исследовании выявлена более высокая распространенность СГХС [11] по сравнению с данными, полученными нами. Распространенность определенной СГХС составила 0,24 % (1:407), вероятной – 0,68 % (1:148) и определенной или вероятной – 0,92 % (1:108). Почти аналогичные данные по распространенности потенциальной СГХС (0,95 %); 95% ДИ 0,63–1,06 приводятся во французском исследовании [12]. На более высокую распространенность СГХС указывают результаты польского исследования [13]. В мета-анализ, проведенный в шести популяциях населения Польши, были включены 37889 человек в возрасте 20–79 лет [13]. Распространенность потенциальной СГХС колебалась от 2,31 до 5,48 %, в среднем 4,04 %, возможной – от 5,9 до 13,5 %, в среднем – 10,45 %.

По нашим данным, как и в других исследованиях, были различия в распространенности СГХС в зависимости от возраста и пола [8, 13–15]. Так, наибольшая распространенность СГХС при использовании критериев DLCN наблюдалась в старших возрастных группах: у женщин на 5–7 лет старше по сравнению с мужчинами.

По литературным данным, при СГХС наблюдается высокая распространенность ИБС, которая чаще всего встречается после 35 лет [13]. В нашем исследовании у 68,7 % пациентов СГХС выявлена ИБС, средний возраст составил 55 лет, что согласуется с данными других исследований [11, 13]. При этом частота встречаемости ИБС была почти одинаковой у пациентов с потенциальной (67,4 %) и возможной СГХС (69,4 %).

В исследовании, проведенном в РФ [11], распространенность ИБС у пациентов с определенной и вероятной СГХС, была несколько ниже (40,0 %) по сравнению с полученными нами данными (67,4 %). Аналогичные российскому исследованию данные приводятся и в китайском исследовании [8].

Что касается проводимой терапии у пациентов с СГХС, то препаратами выбора в ведении этих пациентов являются статины. По литературным данным, около половины пациентов

с СГХС получают соответствующую терапию, в том числе статины [14, 15]. Результаты нашего исследования показали довольно низкую долю пациентов, которые получали статины (26,1 %), при этом только 15,3 % были с возможной и 44,2 % – с потенциальной СГХС (РД 0,28; 95% ДИ 0,11–0,45; $p < 0,001$). Ни один пациент не получал комбинированную терапию и ни в одном случае не был достигнут целевой уровень ЛПНП.

Исследования, проведенные в последние годы, указывают на высокую долю пациентов (70,0 %) СГХС, которые получают терапию статинами [12].

Ограничения исследования. Распространенность СГХС проводилась на основании кросс-секционного эпидемиологического исследования. Определение липидного профиля проводилось в течение одного года без учета сезонных колебаний липидного обмена, не использован молекулярно-генетический анализ для идентификации СГХС. Для получения всесторонней картины СГХС необходимы широко-масштабные эпидемиологические исследования. Однако маловероятно, что это будет выполнено в нашей стране в ближайшем будущем вследствие экономических трудностей. В связи с этим для ранней диагностики и своевременного лечения больных с СГХС необходим скрининг населения на исследование липидного спектра и проведение каскадного скрининга. Проведенное нами исследование показало, что в КР с 6-миллионным населением количество больных с СГХС составляет около 24291 человек, которые нуждаются в проведении не только ранней диагностики заболевания, но и в назначении своевременной терапии как самим пациентам с СГХС, так и в проведении каскадного скрининга родственникам первой и второй степени родства.

Заключение. Нами впервые показана высокая распространенность СГХС в КР. Полученные данные свидетельствуют о том, что СГХС может выявляться примерно у одного из 247 человек. По нашим расчетам число пациентов с СГХС в КР может составлять около 24291 человек. Среди пациентов СГХС выявлена высокая распространенность ССЗ, связанных

с атеросклерозом. Несмотря на высокую распространенность атеросклероза среди больных СГХС, более 70,0 % из них не получали гиполипидемическую терапию. Ни в одном случае не назначалась высокоинтенсивная доза статинов и не достигнут целевой уровень ХС ЛПНП.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Литература

1. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review // *Am J Epidemiol* 2004;160:407–20. DOI:10.1093/aje/kwh236.
2. Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis* 2003;168:1–14. DOI:10.1016/S0021-9150(02)00330-1.
3. Goldstein J.L., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia. 2001. New York: McGraw-Hill; 2001 [Google Scholar].
4. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. et al. 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 // *Eur Heart J*. 2014;35:2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274. [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
5. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. 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(45):3478–90a. DOI:10.1093/eurheartj/eht273 PMID: 23956253.
6. Najam O., Ray K.K. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis and Management // *Cardiol Ther* (2015) 4:25–38 DOI 10.1007/s40119-015-0037-z.
7. Thygesen K., Alpert S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551–67. DOI:10.1093/eurheartj/ehs184 PMID: 22922414.
8. Shi Z., Yuan B., Zhao D. et al. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population // *Int J Cardiol*. 2014;174(3):834–36. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.04.165 PMID: 24801084.
9. Watts G.F., Shaw J.E., Pang J. et al. Prevalence and treatment of familial hypercholesterolemia in Australian communities // *Int J Cardiol*. 2015;185:69–71 DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.027 PMID: 25791093.
10. De Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M. et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) // *Circulation* 2016;133(11):1067–72. DOI:10.1161/Circulationaha.115.018791 PMID: 26976914.
11. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. (2017) The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF // *F. PLoS ONE* 2017;12(7): e0181148. DOI:org/1371/journal.pone.0181148.
12. Bérard E., Bongard V., Haas B. et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France // *Can J Cardiol*. 2019 Jun;35(6):744–752. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.02.013. Epub 2019 Feb 27.
13. Pajak A., Szafraniec K., Polak M. et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland // *Arch Med Sci*. 2016;12(4):687–96. DOI: 10.5114/aoms.2016.59700.
14. Benn M., Watts G., Tybjaerg-Hansen A. et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease and cholesterol-lowering medication // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956–64. DOI:10/1210/jc.2012-1563.
15. De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familiar hypercholesterolemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology // *Atherosclerosis* 2015;241:169–75. DOI: 10.1016/atherosclerosis.2015.04.809.

Статья не была опубликована ранее и не подана в печать в другие издания.