

# Российская научно–исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (RoCGHC)

М. С. Сафарова<sup>1</sup>, И. В. Сергиенко<sup>1</sup>, М. В. Ежов<sup>1</sup>, А. Е. Семенова<sup>1</sup>, М. А. Качковский<sup>2</sup>, И. И. Шапошник<sup>3</sup>, В. С. Гуревич<sup>4</sup>, М. И. Воевода<sup>5</sup>, Ю. П. Никитин<sup>5</sup>, В. В. Кухарчук<sup>1</sup>, Ю. А. Карпов<sup>1</sup> от имени коллектива исследователей

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, Челябинск

<sup>4</sup> Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный университет» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский Институт Терапии и Профилактической Медицины» Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

## Абстракт

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным заболеванием, развивающимся в результате различных генетических мутаций, что приводит к существенному повышению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). У больных СГХС наблюдается 20-кратное увеличение пожизненного риска преждевременного развития сердечно-сосудистых событий. Истинная распространенность заболевания в Российской Федерации (РФ) неизвестна, что является причиной недостаточного объема проводимых профилактических и лечебных мероприятий. Цель исследования – оценить распространенность СГХС в РФ, разработать диагностические алгоритмы и оптимальные лечебные стратегии для снижения сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с атеросклерозом. На первом этапе данной программы общий холестерин (ОХС) и ХС ЛНП будут определены в случайной выборке из популяции г. Москвы ( $n = 18\,000$ ). Ожидается, что уровень  $\text{ОХС} \geq 7,5$  ммоль/л будет выявлен у 10% лиц. В течение 2014 г. на базе ФГБУ «РКНПК» Минздрава России планируется провести неинвазивное клиническое обследование 500 человек с уровнем  $\text{ОХС} \geq 7,5$  ммоль/л для определения сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующей патологии, отягощенного наследственного анамнеза, оценки факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. В план обследования будут входить физикальный осмотр, сбор жалоб, анамнеза, включая данные о проводившейся ранее медикаментозной терапии и приверженности к ней, анализы крови, включая генетический, проведение эхокардиографии, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, а также сцинтиграфии миокарда по протоколу покой-нагрузка при необходимости верификации ишемической болезни сердца у ряда пациентов. С 2015 г. в исследовании примут участие четыре крупных федеральных медицинских центра в Санкт-Петербурге, Новосибирске, Самаре и Челябинске, что позволит создать национальный многоцентровой проект по скринингу больных СГХС, контролю качества диагностики и лечения заболевания, а также изучению долгосрочного прогноза. Создание единого всероссийского регистра данного заболевания позволит включить гомозиготную и тяжелую гетерозиготные формы СГХС в список орфанных заболеваний, будет являться фундаментом для проведения дальнейших инновационных исследовательских работ в данном направлении. Внедрение в широкую клиническую практику образовательных материалов, включая национальные рекомендации по скринингу, диагностике и лечению СГХС, будет способствовать своевременному выявлению заболевания и назначению адекватного лечения.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, холестерин, профилактика, регистр, атеросклероз, лечение, распространенность.

## Russian research program for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia: Rationale and Design of the Russian FH Registry (RuFH)

M.S. Safarova<sup>1</sup>, I.V. Sergienko<sup>1</sup>, M.V. Ezhov<sup>1</sup>, A.E. Semenova<sup>1</sup>, M.A. Kachkovskiy<sup>2</sup>, I.I. Shaposhnik<sup>3</sup>, V.S. Gurevich<sup>4</sup>, M.I. Voevoda<sup>5</sup>, Y.P. Nikitin<sup>5</sup>, V.V. Kuharchuk<sup>1</sup>, Yu.A. Karpov<sup>1</sup> on behalf of the RuFH investigators

<sup>1</sup>Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>3</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>4</sup>Center of atherosclerosis and lipid disorders, Saint-Petersburg State University, North-West State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Research Institute of Internal Medicine, Institute of Internal Medicine Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

### Abstract

*Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder, associated with significantly elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and resulting in a 20-fold increased lifetime risk for premature cardiovascular disease. True prevalence of FH in the Russian Federation is unknown which leads to low percentage of diagnosed and treated cases. Research is needed to determine the prevalence of FH, specific diagnostic algorithms and optimal treatment strategies. The main aim of the present study is to evaluate the extent to which FH is underdiagnosed and undertreated in the Russian Federation for reduction of cardiovascular risk related to atherosclerosis in the country. As a first step, total cholesterol (TC) and LDL-C levels will be determined in a random sample from Moscow population (n=18 000). It is expected that TC  $\geq 7.5$  mmol/L will be detected in 10% of cohort. During 2014, approximately 500 patients will pass through non-invasive clinical examination at the Russian Cardiology Research and Production Center, including patient demographics, past medical history, family history of hypercholesterolemia, physical findings, current lipid-lowering therapies, blood tests, genetic analysis, echocardiography, carotid duplex ultrasound and exercise SPECT imaging in selected cases. On the basis of the Moscow Program four major Federal Medical Centers will be involved, and FH Registry will be created as a national, multi-center initiative to screen FH patients, control their diagnosis and management, and track clinical-reported outcomes over time. Establishment of National Guidelines for the diagnosis and treatment of FH on the basis of these data and implementation those into clinical practice in different regions of Russia will allow improving patient care. As an expected outcome, this program will raise awareness and increase appropriate assessment and treatment of FH patients in Russia, leading to a timely detection of the disease and therapy initiation.*

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, cholesterol, prevention, registry, atherosclerosis, treatment, prevalence.

### Актуальность

Вклад сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общую смертность населения Российской Федерации составляет 57%, они занимают ведущую позицию среди причин госпитализаций и потерь трудоспособности. В 2012 г. коэффициент смертности (число умерших на 100 000 населения) от ССЗ в России составил 729,3 [1], тогда как в развитых европейских странах он в 3–4 раза ниже [2, 3]. Среди причин сердечно-сосудистой смертности на первом месте стоит ИБС (397 случаев на 100 000 человек, или 53%), на втором – цереброваскулярная болезнь (233 случая на 100 000 человек или 31%) [4]. Показатели ожидаемой продолжительности жизни в России ниже чем в странах Европейского союза

на 8–11 лет. Экономический ущерб от ССЗ в России составляет около 1 триллиона рублей ежегодно. Наибольший вклад в преждевременную смертность населения России вносят семь факторов риска: артериальная гипертензия (35,5%), гиперхолестеринемия (23%), курение (17,1%), недостаточное потребление овощей и фруктов (12,9%), избыточная масса тела (12,5%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и гиподинамия (9%).

Вследствие стойко повышенного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) больные семейной гиперхолестеринемией (СГХС) погибают преждевременно от ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. СГХС – это наследственное аутосомно-доминантное нарушение метаболизма липопротеидов, обусловленное мутациями генов,



кодирующих: рецептор ЛНП – LDLR, аполипопротеин В100 – АРОВ и пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 – PCSK9. Изменения в этих генах имеют доминантный тип наследования и проявляются клинически как гетеро- и гомозиготные формы СГХС. При расчетной частоте 1/500–1/200 в мире насчитывается от 14 до 34 миллионов лиц с СГХС [6]. Гомозиготная форма СГХС является не только более тяжелой, но и значительно более редкой – 1 случай на 1 миллион населения. СГХС представляет важную проблему для здравоохранения, поскольку без своевременного лечения большинство пациентов становятся инвалидами или умирают в раннем возрасте. Считается, что ежегодно в мире погибает около 200 000 больных с СГХС вследствие потенциально предотвратимых сердечных приступов [6]. Расчетная численность СГХС в России составляет около 300 тысяч лиц с гетерозиготной формой и приблизительно 140–150 лиц с гомозиготной формой. Необходимо подчеркнуть, что в России СГХС преимущественно не диагностируется, и в результате истинное количество больных СГХС, не получающих адекватное лечение, неизвестно. В настоящее время оценка распространенности данного заболевания в РФ базируется на результатах эпидемиологических исследований, проведенных в других странах. Таким образом, имеющиеся статистические данные являются лишь результатом экстраполяции зарубежных исследований.

За последние несколько десятилетий в индустриально развитых странах благодаря активности исследовательских организаций достигнуты положительные результаты по раннему выявлению и лечению СГХС. Создаются национальные либо региональные регистры больных СГХС. Результатом работы таких регистров стала разработка диагностических критериев липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network) в Нидерландах [7], Саймона Брума (Simon Broome Register) в Англии [8], MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) в Соединенных Штатах Америки [9].

Важно отметить, что СГХС – заболевание с известными и эффективными методами лечения. После установления данного диагноза больные с гетерозиготными формами СГХС должны получать гиполипидемическую терапию с целью замедления развития атеросклероза и его осложнений [10]. Для гомозиготных форм также существуют известные ранее методы, такие как аферез липопротеидов, и новые препараты для снижения ХС ЛНП и липопротеида(а) (Лп(а)) [11, 12]. Доказано, что использование регистров СГХС позволяет улучшить информированность больных о своем заболевании, повысить эффективность лечения и значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Исследование по возможности использования показателей липидного профиля для стратификации риска ССО в оценке распространенности атеросклеротического поражения у лиц с высокой

гиперхолестеринемией позволит установить значимость данного фактора риска и будет способствовать созданию эффективных алгоритмов по своевременной диагностике и профилактике ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом.

## Предварительные данные

Результаты крупного московского скринингового проекта с участием 52 075 лиц показали, что медиана для общего холестерина (ОХС) среди мужчин старше 30 лет и женщин старше 35 лет существенно превышает уровень 5,0 ммоль/л, определяемый как оптимальный для общей популяции здоровых лиц [13]. В исследовании, спланированном в Западном Административном Округе г.Москвы, из 2400 лиц, которые обратились в поликлинику по любым вопросам, связанным с их здоровьем, уровень ОХС более 7,5 ммоль/л был определен у 12,2%, а уровень ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л у 10% лиц. Среди участников исследования были больные ИБС, а также лица с различным сердечно-сосудистым риском согласно шкале SCORE [14]. Есть данные о высокой распространенности лиц с гиперхолестеринемией и в других регионах РФ. Так, из 9 272 пациентов, обратившихся в одну из поликлиник г.Самары, уровень ОХС выше 7,5 ммоль/л был выявлен 9,4% обследованных [15].

Таким образом, мы предполагаем, что:

- 1) показатели липидного профиля могут быть использованы для выявления лиц с высоким и очень высоким риском ССО, на основании чего возможно разработать алгоритм обследования таких больных с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений;
- 2) встречаемость гетерозиготной СГХС в РФ выше, чем 1 на 500;
- 3) имеется взаимосвязь показателей липидного профиля с субклиническим атеросклерозом, данные могут различаться в разных возрастных группах;
- 4) стеноз аортального клапана встречается в 2–3 раза чаще у лиц с повышенным уровнем Лп(а) и при наличии СГХС,
- 5) для российской популяции необходима разработка новых критериев диагностики СГХС,
- 6) создание Всероссийского регистра данного заболевания позволит включить гомозиготную и тяжелые гетерозиготные формы СГХС в список орфанных заболеваний, даст возможность для проведения дальнейших инновационных исследовательских работ в данном направлении;
- 7) внедрение в широкую клиническую практику образовательных материалов, включая национальные рекомендации по скринингу, диагностике и лечению СГХС, будет способствовать своевременному выявлению заболевания и назначению адекватного лечения среди лиц высокого и очень высокого риска.

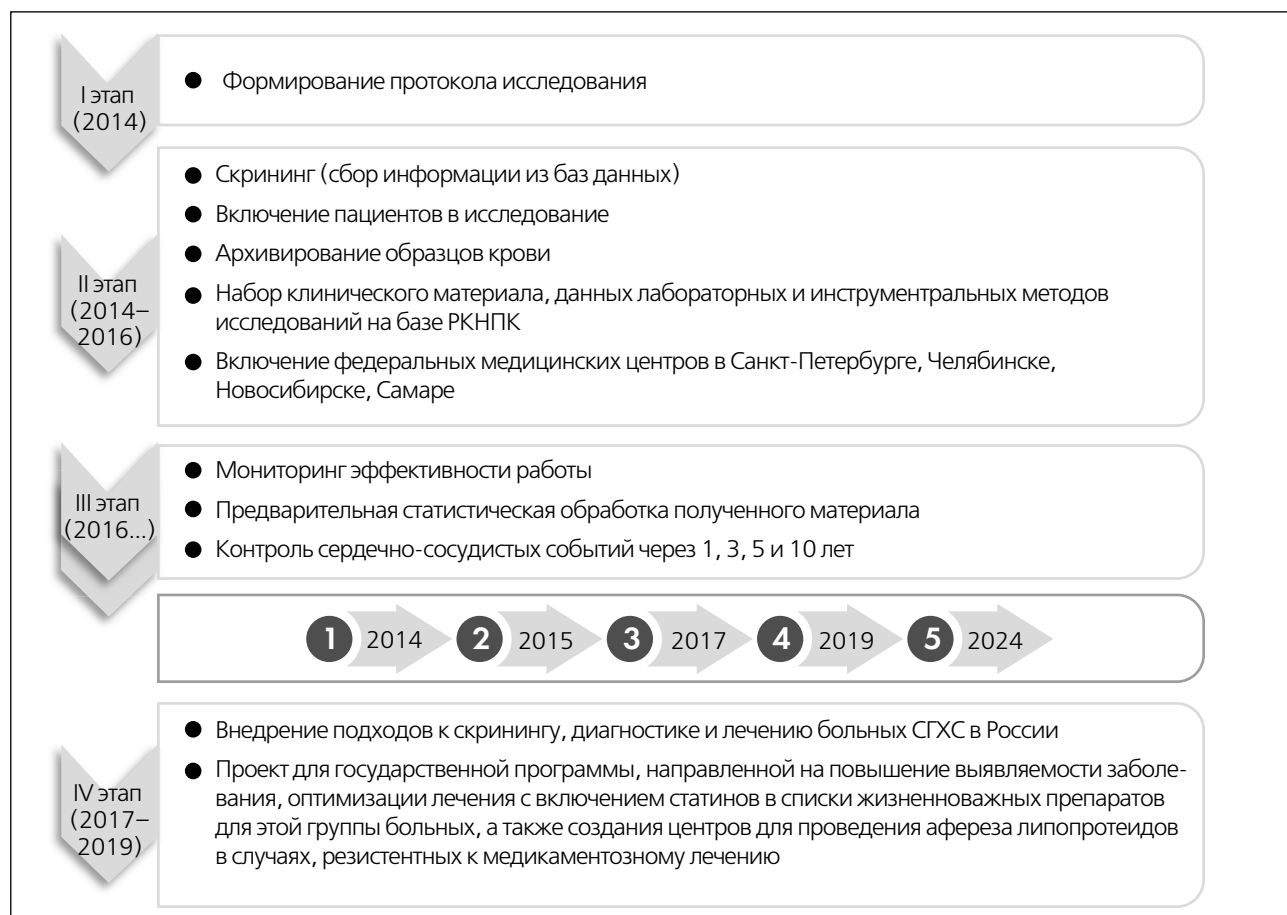
## Задачи и структура исследования

Целью настоящего исследования является оценка распространенности СГХС в ряде регионов России, разработка диагностических алгоритмов и оптимальной лечебной стратегии для снижения сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с атеросклерозом. На основании национальной программы, выполненной в пяти федеральных центрах, планируется провести эпидемиологическое моделирование распространенности высокой гиперхолестеринемии с использованием базы данных независимой исследовательской лаборатории «ИНВИТРО». Будет проведен анализ связи уровня ХС ЛНП с концентрацией PCSK9. Среди лиц с возможным и достоверным диагнозом СГХС будет изучено распределение уровня Лп(а). В исследуемой выборке из российской популяции будет определено количество гетерозиготных и гомозиготных форм СГХС, а также выявлен процент лиц, ранее не осведомленных о наличии у них повышенного уровня холестерина и риска сердечно-сосудистых событий. С помощью таких методик, как эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование, сцинтиграфия миокарда по протоколу покой-нагрузка, будут сопоставлены данные об уровне показателей липидного профиля с встречаемостью и выраженностью атеросклероза сонных и ко-

ронарных артерий, а также стеноза аортального клапана. Сравнение клинко-диагностической значимости нидерландских и британских критериев в диагностике гетерозиготной СГХС позволит выбрать оптимальный алгоритм для внедрения в российскую клиническую практику. У больных с возможным и предполагаемым диагнозом СГХС, установленным с использованием клинических критериев, диагноз будет верифицирован с помощью генетики, что, в свою очередь, вероятно, позволит определить характерные для российской популяции мутации. Планируется провести сравнительный генетический анализ у лиц с уровнем ХС ЛНП  $\geq 7,5$  ммоль/л без клинического диагноза СГХС. У больных СГХС и лиц с высокой гиперхолестеринемией без СГХС будет проводиться оценка прогноза развития инфаркта миокарда, инсультов, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризации миокарда и периферических артерий, сердечно-сосудистой смерти в зависимости от уровня показателей липидного спектра.

Полученные в результате планируемой национальной масштабной программы данные позволят создать всероссийский регистр лиц с СГХС и образовательный сайт для пациентов и врачей, курирующих больных СГХС и их родственников, а также повлиять на риск развития ССО в РФ.

**Рисунок 1.** Проект реализации программы





*Дизайн:* проспективное популяционное много-центровое исследование.

На первом этапе программы из случайной выборки взрослого населения Москвы будет сформирована база данных лиц с уровнем ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л. В сентябре 2013 г. в независимой лаборатории «ИНВИТРО» случайным образом была сформирована база из 18 000 человек с определенными уровнями показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ). Уровень ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л определялся у 1505 человек (8%), в связи с чем ожидается, что около 1000 человек будут соответствовать критериям включения в исследование/исключения из исследования. В течение двух лет (2014–2016 гг.) из сформированной базы последовательно посредством телефонных контактов или электронной почты будут приглашаться потенциальные участники исследования. Причины, по которым пациенты откажутся от участия в исследовании, будут также фиксироваться. Планируется, что в течение года (2014–2015 гг.) будет обследовано 500 человек на базе РКНПК. Лица, давшие предварительное согласие на наблюдение и обследование, будут приглашены в центр. На визите все участники должны добровольно подписать информированное согласие, после чего будет произведено взятие крови с формированием архивных образцов сыворотки крови и цельной крови, дуплексное сканирование сонных артерий с определением количественного и качественного состава атеросклеротических бляшек, ЭхоКГ с оценкой состояния аорты и аортального клапана. В подысследование со стресс-сцинтиграфией миокарда будут включены лица с подозрением на ИБС. Нагрузочный тест будет проводиться с помощью велоэргометрии по стандартному протоколу. Все больные будут заполнять специально разработанные опросники, включающие информацию о контактных данных, факторах риска атеросклероза, перенесенных сердечно-сосудистых заболеваниях, проводимой терапии, в частности детальное описание характера и сроков проведения гиполипидемической терапии, информацию об исходном уровне общего холестерина. С использованием нидерландских и британских критериев будет установлен клинический диагноз СГХС. Результаты данных оценочных систем будут сопоставлены между собой. На основании их диагностической ценности в выявлении СГХС в российской популяции будут сформированы рекомендации по использованию наиболее оптимального алгоритма диагностики заболевания.

В предварительное генетическое подысследование будут включены лица ( $n=100$ ), имеющие установленный (8 баллов и более,  $n=35$ ) и вероятный (6–8 баллов,  $n=35$ ) диагноз СГХС согласно Нидерландским критериям. В этой группе лиц будет выполнен анализ генов LDLR, APOB, PCSK9, а также гена Лп(а) (LPA). На основании полученных дан-

ных будет проведена оценка значимости известных клинических критериев в установлении диагноза СГХС с последующим формированием российских критериев диагностики СГХС.

На официальном сайте национального общества по атеросклерозу (НОА, [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)) планируется организовать электронную медицинскую систему – регистр по СГХС (РосГХС) – для врачей, курирующих больных СГХС. На сайте будут размещены образовательные материалы для пациентов с СГХС и для врачей, занимающихся данным заболеванием. На сайте будет установлен вход в российский регистр СГХС («Russian FH Registry»), с помощью которого врачи-участники программы смогут вносить необходимую информацию в систему. В дальнейшем предлагается еще один способ набора больных для участия в исследовании – лица, у которых есть указание на повышенный уровень холестерина ( $\geq 7,5$  ммоль/л), смогут самостоятельно вносить необходимую информацию о состоянии своего здоровья. При соответствии клиническим критериям СГХС или при известном диагнозе СГХС, подтвержденном с помощью генетики, больным будет предложено участие в программе.

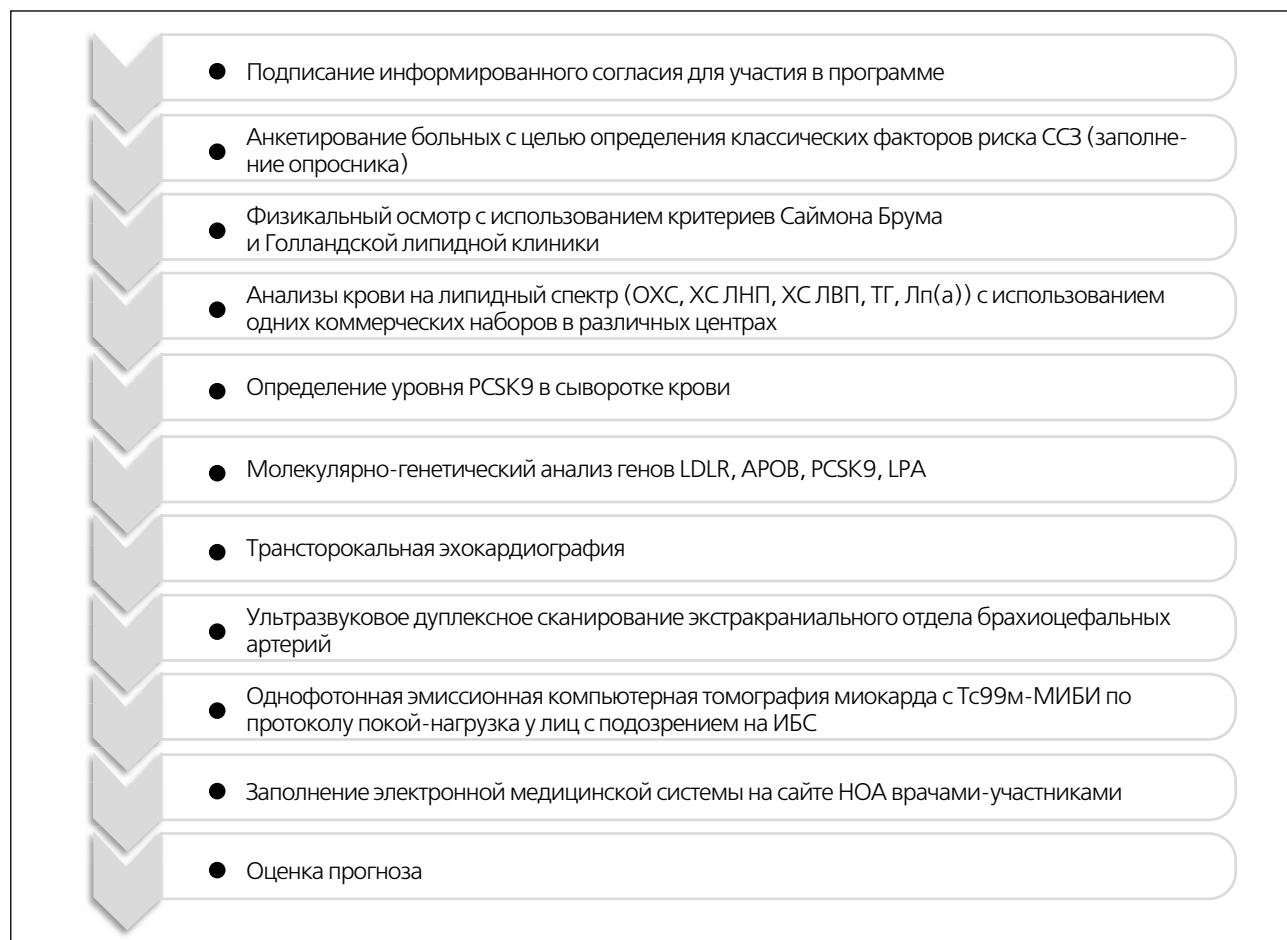
Регулярно будет проводиться сбор информации о сердечно-сосудистых событиях у лиц, включенных в регистр, с помощью автоматической рассылки писем с напоминанием о необходимости телефонного контакта с курирующим врачом. На рис. 1 представлен проект реализации программы.

На втором этапе Программы в период с 2015 по 2017 гг. в исследование будут включены федеральные медицинские центры в Санкт-Петербурге, Челябинске, Новосибирске, Самаре. Города выбраны на основании наличия в них 1) медицинских учреждений с подготовленным медицинским персоналом, необходимым оборудованием и методикой проведения исследований, и 2) технологических комплексов лаборатории «ИНВИТРО». По стандартному протоколу в центрах-участниках будет проводиться набор, обследование и наблюдение за участниками Программы. Ожидается, что в каждом из четырех центров будут обследованы не менее 200 человек в течение года.

### Контроль эффективности работы

Будет сформирован комитет по мониторингу за эффективностью работы в центрах – участниках программы. Ежегодно будут проводиться телеконференции с представителями центров с целью определения стратегии дальнейшего развития исследования.

В 2014 г. (исходно) будет проведено пилотное исследование среди врачей клиник и поликлиник ( $n=5$ ), а также пациентов ( $n=200$ ) с помощью опросников об их осведомленности о таком заболевании как СГХС и возможностях его лечения. Среди этих же респондентов через два и четыре

**Рисунок 2.** Последовательность обследований на исходном визите в центрах – участниках программы

года проведения программы будут повторно оценены знания в данном направлении, а также определены наиболее эффективные методы повышения уровня образования среди населения.

При успешной реализации программы с 2017 г. планируется более широкое внедрение подходов к скринингу, диагностике и лечению больных СГХС в России с помощью Минздрава России. Будет сформировано предложение-проект государственной программы, направленной на повышение выявляемости заболевания, оптимизации лечения с включением статинов в список жизненно важных препаратов для этой группы больных, а также на создание центров для проведения афереза липопротеидов в случаях, резистентных к медикаментозному лечению.

С помощью собственных данных и анализа Росстата планируется оценить влияние данной программы на уровень сердечно-сосудистой смертности в географических регионах, участвующих в программе.

### Методы исследования

В исследование будут включены мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет с уровнем общего холестерина  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л.

Лица с почечной (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) и печеночной (АЛТ и АЛТ  $\geq 3$  верхних границ нормы (ВГН), билирубин  $\geq 2$  ВГН) недостаточностью, гипотиреозом (ТТГ  $\geq 1,5$  ВГН), декомпенсированным сахарным диабетом (гликированный гемоглобин  $> 8\%$ ), онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних пяти лет будут исключены из исследования.

На рис. 2 представлена последовательность обследований на исходном визите в центрах – участниках Программы.

В РоСГХС не планируется оценка какой-либо специфической терапии или другой интервенции, в связи с чем статистический расчет мощности исследования не проводился. Планируется периодическая оценка уровней показателей липидного профиля и клинических событий у участников программы с последующим стандартной статистической обработкой данных с использованием пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., Россия). Программа РоСГХС спланирована, инициирована и финансируется общероссийской общественной организацией «Национальное общество по изучению атеросклероза» (НОА). ФГБУ «РКНПК» Минздрава России выступает в качестве академического координирующего центра. Одобрение локального этического комитета является необходимым усло-



нием для проведения данного исследования. Независимый комитет, созданный на базе РКНПК, будет контролировать работу РосГХС.

### **Ожидаемый медицинский, социальный и экономический эффект**

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. Мы считаем, что результаты исследовательской работы, позволяющие оценить степень недооценки СГХС в Российской Федерации, впервые представят 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 даст предпосылки для развития скрининговой работы на уровне популяции и контроля терапии в клиниках и поликлиниках, в которых установлены компьютеры. Установление пороговых значений холестерина в зависимости от пола и возраста может привести к более раннему выявлению субклинического атеросклероза. На основании данных программы планируется создание национальных рекомендаций по диагностике и лечению СГХС, а также внедрение их в клиническую практику. Результаты программы должны способствовать увеличению сознательности населения в отношении своего здоровья и улучшению качества оказываемой помощи больным СГХС в России.

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 обследование и лечение по разработанному в результате данной работы алгоритму (отрезные точки по уровню ХС для направления на проведение дуплексного сканирования сонных артерий, ЭхоКГ будут определены в рамках данной работы для каждой возрастной категории). При высокой гиперхолестеринемии должна быть настороженность в отношении СГХС. 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.

### **Обсуждение**

В течение последних 20 лет регистры СГХС были созданы в Нидерландах, Испании, Великобритании, Норвегии, Бразилии, Австралии и Новой Зеландии [16, 17]. По данным английского регистра, больные СГХС в возрасте 20–39 лет имеют 100-кратное увеличение риска смерти от коронарных событий и примерно 10-кратное увеличение общей смертности по сравнению с общей популяцией. Без лечения лица с гомозиготной формой СГХС, как правило, умирают в возрасте до 20 лет. В период с 1980 по 2006 гг. более 3000 больных СГХС было включено в 21 липидной клинике, в результате данной работы было продемонстрировано снижение на 25 % в смертности от ИБС у больных с установленным коронарным атеросклерозом и на 48 % при проведении первичной профилактики [18].

В 1994 г. в Нидерландах была запущена программа для оценки возможности проведения активного скрининга совместно с генетическим обследованием родственников больных СГХС (каскадный скрининг), оценки наличия связи между активным выявлением лиц с СГХС и увеличением числа лиц, получающих гиполипидемическую терапию, и сопоставления результатов молекулярно-генетического анализа с диагнозом, выставленным на основе измерения уровня ХС [7]. За первые пять лет проведения программы скрининг прошли 5442 родственника 237 больных СГХС, из которых у 2039 была определена мутация гена LDLR, им был выставлен диагноз гетерозиготной формы СГХС. На момент генетической верификации диагноза СГХС гиполипидемическую терапию получало только 667 взрослых лиц с генетически верифицированным диагнозом СГХС в рамках каскадного скрининга, что составляло 39 %. В результате программы уже через один год их число возросло до 93 %. Также было установлено, что в 18 % случаев уровень ХС не позволяет правильно предположить диагноз как у носителей мутаций, так и при отрицательном результате молекулярно-генетического анализа, когда в качестве диагностического критерия используются общепринятые значения 90 перцентилей уровня ХС для населения Нидерландов с поправкой на пол и возраст. Дальнейшее наблюдение в течение 10 лет показало существенное увеличение продолжительности жизни больных СГХС, выявленных при помощи программы каскадного скрининга, по сравнению с ожидаемым прогнозом при данном заболевании [19].

После установления диагноза СГХС больные должны получать гиполипидемическую терапию с целью замедления развития атеросклероза и его инвалидизирующих и фатальных осложнений. Для лечения заболевания препаратами первой линии являются статины, снижающие риск сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 30 %. В лечении гомозиготной формы СГХС абсолютно показано назначение афереза липопротеидов ввиду малой эффективности статинов. По оценкам американских

специалистов, количество больных с тяжелой формой гетерозиготной СГХС, которым необходимо проведение афереза, составляет 1 на 20 000 [20]. Согласно имеющемуся европейскому опыту, оптимальная гиполипидемическая терапия приводит к предотвращению 101 сердечно-сосудистой смерти на 1000 больных СГХС. При экстраполяции на 500 млн популяции Европейского союза (1 млн больных СГХС), это даст экономию в 86 млн евро в год (при условии, что все родственники больного будут выявлены и пролечены) [21].

Безусловно, СГХС – социально значимая проблема, однако в России в настоящее время данное заболевание не относится к орфанным. СГХС – одно из немногих генетических заболеваний, которое соответствует всем критериям, одобренным ВОЗ для проведения крупномасштабных скрининговых программ среди населения с целью своевременного выявления заболевания и назначения оптимального лечения, что позволяет проводить успешную первичную профилактику ССЗ у больных с СГХС определенного региона и страны в целом.

## Заключение

Есть основания предполагать, что высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в России отчасти обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии, в том числе за счет высокой распространенности СГХС в РФ. Своевременное выявление СГХС позволит не только начать лечение у данного пациента, но и провести скрининг среди его родственников, что приведет к увеличению количества лиц со своевременно установленным диагнозом. В России отсутствует единая база данных учета больных СГХС (информационно-аналитическая система регистрации больных СГХС), что делает данную работу уникальной. Инновационная структура РоСГХС позволит определить распространенность СГХС среди населения РФ и адаптировать критерии для выявления таких больных. На основании полученных данных будут разработаны российские национальные рекомендации по скринингу, обследованию и лечению больных с СГХС.

## Список литературы

1. Information on the socio-economic situation in Russia, 2013. Federal State Statistics Service. URL: [www.gks.ru](http://www.gks.ru). Russian (Информация о социально-экономическом положении России – 2013. Федеральная служба государственной статистики [www.gks.ru/bgd/free/B13\\_00/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/free/B13_00/Main.htm)).
2. World health report 2008. World Health Organization website. URL: [apps.who.int/gbo/data/node.main.A865](http://apps.who.int/gbo/data/node.main.A865).
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(3): e28 – e292.
4. Shalnova S.A., Konradi A. O., Karpov Y.A. et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the «Cardiovascular Disease epidemiology in Russian Regions» study. *Russ J Cardiol*. 2012; 5(97): 6–11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. с соавт. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. 2012. № 5 (97). С. 6–11).
5. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*. 2004; 160 (5): 421–9.
6. 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 Dec; 34 (45): 3478–90a.
7. Umans-Eckenhausen M.A., Defesche J.C., Sijbrands E.J. et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001; 357 (9251): 165–168.
8. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105–112.
9. Williams R.R., Hunt S.C., Schumacher M.C. et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993; 72 (2): 171–6.
10. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a2423.
11. Ziajka P.E. Management of patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Manag Care*. 2013 Nov; 19(13 Suppl): s.
12. Meier P., Blanc E. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 May; 15 (5): 738–40.



13. Igonina N.A., Zburavleva E.A., Kondrasheva E.A. et al. The cholesterol level in Russian adults aged 20–70 years. *Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2012; 4: 68–72. Russian (Иголина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А. с соавт. Уровень холестерина в популяции взрослого населения РФ 20–70 лет // *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2012. № 4. С. 68–72).
14. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Y.A. et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (3): 82–6. Russian (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. с соавт. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012. № 11 (3): 82–6).
15. Kachkovskiy M.A., Nazarkina I.M., Fedoseeva L.S., et al. The prevalence of hyperlipidemia in the industrial area of Samara. Russian National Congress of Cardiology «Integration of knowledge in cardiology». Congress Proceedings. M. 2012:205–6. Russian (Качковский М.А., Назаркина И.М., Федосеева Л.С. с соавт. Распространенность гиперлипидемий в Промышленном районе города Самара / м-лы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». М., 2012: 205–6).
16. Al-Sarraf A., Allard M., Martinka M., Frohlich J. Regional and national familial hypercholesterolemia registries: present international application, importance, and needs for Canada. *Can J Cardiol*. 2013 Jan; 29 (1): 6–9.
17. Watts G. F., Sullivan D. R., Poplawski N. et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl*. 2011; 12 (2): 221–63.
18. Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008; 29 (21): 2625–33.
19. Wonderling D., Umans-Eckenhausen M. A., Marks D. et al. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med*. 2004 Feb; 4 (1): 97–104.
20. Vishwanath R., Hemphill L. C. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol*. 2014; 8 (1): 18–28.
21. Nherera L. M. Saving lives, saving families: the health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolaemia (FH). Economics Chapter: Estimating the benefits from treatment and increasing the implementation of cascading screening. URL: [heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK\\_HealthEconomics\\_FINAL2012\\_2702.pdf](http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf).