

УДК 616.153.922:616.12-009.72+616.127-005.8-036.11

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ  
СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ  
(Обзор литературы)**

***Т.М. Мураталиев, З.Т. Раджапова, В.К. Звенцова, А.А. Окунова,  
С.Ю. Мухтаренко, А.Ж. Ибраимова, Ш.П. Ашуралиев***

Приведен обзор по распространенности гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХ) среди пациентов с преждевременным острым коронарным синдромом (ОКС). Согласно анализу литературных данных, распространенность данной патологии в 10 раз выше среди лиц с преждевременным ОКС. В настоящее время распространенность СГХ в большинстве стран мира остается неизвестной. В этой связи выявление пациентов с СГХ является важным и перспективным в своевременной диагностике не только среди пациентов с ОКС, но и среди членов семей с данной патологией, что отражает целесообразность планирования подобного исследования в нашей стране.

*Ключевые слова:* семейная гиперхолестеринемия; распространенность; ишемическая болезнь сердца; преждевременный острый коронарный синдром.

**МӨӨНӨТҮНӨН МУРДА КУРЧ КОРОНАРДЫК СИНДРОМ МЕНЕН  
ООРУГАН БЕЙТАПТАРДА ГЕТЕРОЗИГОТТУК ҮЙ-БҮЛӨЛҮК  
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯНЫН ЖАЙЫЛЫШЫ  
(Адабиятка сереп салуу)**

***Т.М. Мураталиев, З.Т. Раджапова, В.К. Звенцова, А.А. Окунова,  
С.Ю. Мухтаренко, А.Ж. Ибраимова, Ш.П. Ашуралиев***

Макалада мөөнөтүнөн мурда курч коронардык синдром менен ооруган адамдардын арасында гетерозиготтук үй-бүлөлүк гиперхолестеринемиянын жайылышына сереп салынган. Адабияттардын маалыматтарын изилдөөнүн негизинде бул патологиянын таралышы мөөнөтүнөн мурда курч коронардык синдромго чалдыккан адамдардын арасында 10 эсе жогору. Азыркы учурда, дүйнөнүн көпчүлүк өлкөлөрүндө үй-бүлөлүк гиперхолестеринемиянын жайылышы белгисиз бойдон калууда. Ушуга байланыштуу үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия менен ооруган бейтаптарды аныктоо бир гана мөөнөтүнөн мурда курч коронардык синдром менен ооругандардын арасында эмес, ошондой эле ушул патологиясы бар үй-бүлө мүчөлөрүнүн арасында диагнозду өз убагында аныктоодо маанилүү жана келечектүү, мунун өзү биздин өлкөдө мындай изилдөөнү пландаштыруунун максаттуулугун көрсөтөт.

*Түйүндүү сөздөр:* үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия; жайылуу; жүрөктүн ишемиялык оорусу; мөөнөтүнөн мурда курч коронардык синдром.

**PREVALENCE OF HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA  
IN PATIENTS WITH PREMATURE ACUTE CORONARY SYNDROME  
(Literature review)**

***T.M. Murataliev, Z.T. Radzhapova, V.K. Zventsova, A.A. Okunova,  
S.Yu. Mukhtarenko, A.Zh. Ibraimova, Sh.P. Ashuraliev***

The article provides an overview of the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) among patients with premature acute coronary syndrome (ACS). According the analysis of literature data, the prevalence of FH

is 10 times higher among patients with premature ACS. Currently, the prevalence of FH in most countries of the world remains unknown. In this connection, the identification of patients with FH is important and promising in timely diagnosis not only among patients with ACS, but also among family members with the pathology which reflects the feasibility of planning such study in our country.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia; prevalence; ischemic heart disease; premature acute coronary syndrome.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – самое распространенное доминантно наследуемое заболевание человека, обусловленное мутацией гена, ответственного за синтез мембранного рецептора к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) [1], и реже – к дефектам аполипопротеина В-100 (Апо В) или пропротеин-конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9) [2].

СГХ опосредует ускоренное развитие сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с чем уровень сердечно-сосудистой смертности в популяции больных с подобной патологией чрезвычайно высок. Среди пациентов с СГХ наблюдается 20-кратное увеличение пожизненного риска преждевременного развития сердечно-сосудистых событий [3].

Данная патология известна более 50 лет, однако пристальное внимание практических врачей в последнее десятилетие СГХ привлекла по нескольким важным причинам. Во-первых, заболевание связано с ранним развитием атеросклероза и преждевременной ИБС, а лица с гетерозиготной формой СГХ даже без явных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, относятся к категории пациентов высокого риска [4, 5]. Во-вторых, во многих странах СГХ остается недодиагностированной и недостаточно леченной. Так, из 22 стран в половине выявленный диагноз СГХ не превысил 1 %, в пяти странах составил более 5 %, и лишь в Нидерландах достиг максимума 71 % [2].

Кроме того, свидетельством большого внимания к проблемам диагностики и лечения СГХ является инициация Международным обществом атеросклероза (IAS) программы ScreenPro FH, которая направлена на выявление истинной распространенности СГХ. За последние несколько лет вышли международные рекомендации по диагностике и лечению гомо- и гетерозиготной форм СГХ, а в 2014 г. опубликовано обобщенное руководство Международного фонда СГХ по лечению данного заболевания

и программа FHSC ([www.eas.com](http://www.eas.com)) [6–10]. Следует также подчеркнуть, что в последнем документе Европейским обществом по атеросклерозу указано о придании СГХ высокого приоритета в общественном здравоохранении. Все вышесказанное указывает на необходимость внедрения конкретной стратегии своевременного выявления и лечения, которая основывается на результатах эпидемиологических исследований.

Проведенные ранее исследования свидетельствовали о том, что гомозиготная СГХ встречалась приблизительно у 1/100 тыс. человек, а гетерозиготная – около 1/500 [2]. Однако подобная статистика была подвержена сомнению, поскольку приведенная частота была основана лишь на клинических данных. Современные же исследования, проведенные с использованием генетического анализа, показали, что распространенность СГХ намного выше и достигает 1/200–1/250 человек [2, 4, 11, 12].

Данные о распространенности СГХ недоступны для большинства стран, что связано с отсутствием национальных регистров или стратегий по СГХ. Кроме того, единые критерии для диагностики СГХ не согласованы. В настоящее время широко используются три набора критериев в зависимости от региона мира [2]. Генетическое тестирование было бы особенно полезно для подтверждения диагноза в каждом отдельном случае, однако генетический скрининг не был признан экономически эффективным инструментом [13, 14]. Поскольку своевременно назначенная терапия играет большую роль в снижении риска преждевременного развития атеросклероза, важным является ранняя идентификация пациентов с СГХ.

Для диагностики СГХ в общей популяции в основном используют два алгоритма: голландские критерии СГХ и критерии регистра Саймона Брума. Голландские критерии СГХ – балльная система, основанная на клинических факторах, одобренных многими сообществами, такими как Европейское общество кардиологов, Национальная

ассоциация липидов в США, Международный фонд СГХ и Европейское общество атеросклероза. Критерии регистра Саймона Брума от NICE, принятые сообществами в Великобритании, наряду с развитием преждевременного атеросклероза в анамнезе требуют повышенного уровня ЛПНП-холестерина  $> 4,9$  ммоль/л (или общего холестерина  $> 7,5$  ммоль/л).

Диагностика СГХ в общей популяции в последнее время была признана важной проблемой, и у многих пациентов с СГХ, не имеющих представления о своем заболевании, манифестация заболевания может проявляться развитием острого коронарного синдрома (ОКС). Действительно, как показали результаты исследования Genser B. et al., у многих пациентов семейной гиперхолестеринемией первым клиническим проявлением является острый коронарный синдром [15], который развивается в более молодом возрасте вследствие наличия в крови очень высокого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) с рождения [16]. Таким образом, высока вероятность того, что выявляемость пациентов СГХ будет намного выше среди лиц с ОКС в сравнении с общей популяцией.

В проспективном обсервационном когортном исследовании у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС в Швейцарии, согласно критериям голландской липидной клиники 1,6 % (95% ДИ: 1,3–2,0) больных имели вероятную/определенную СГХ и 17,8 % (95% ДИ: 16,8–18,9) – возможную СГХ, тогда как при использовании алгоритма Саймона Брума возможная СГХ отмечалась у 5,4 % (4,8–6,1 %) больных [17].

Как известно, в диагностике СГХ большую роль играет также определение толщины ахиллова сухожилия (ТАС). Так, по данным исследования, проведенного в Японии [18], СГХ была диагностирована у 5,7 % пациентов с ОКС. При этом анализ наличия у больных ТАС  $\geq 9$  мм показал, что около 28,6 % лиц имели семейную гиперхолестеринемию.

Данные ТАС для диагностики СГХ также изучались в крупномасштабном проспективном обсервационном исследовании EXPLORE-J, при этом основное внимание уделялось популяции больных с ОКС [19]. Так, из 1944 проанализированных пациентов с ОКС 52 (2,7 % [95% ДИ: 2,0–3,5]) имели СГХ. Уровень ХС ЛПНП  $\geq$

180 мг/дл и ТАС  $\geq 9$  мм отмечались у 31 (1,6 %) пациента, ХС ЛПНП  $\geq 180$  мг/дл и семейный анамнез преждевременной ИБС – у 8 (0,4 %) пациентов, ТАС  $\geq 9$  мм и семейный анамнез преждевременной ИБС отмечались у 10 (0,5 %) пациентов, 3 (0,2 %) пациента отвечали всем критериям. При этом возраст пациентов с СГХ был достоверно ниже в сравнении с лицами без СГХ (59,5 против 66,2 года;  $p < 0,001$ ). Пациенты мужского пола с преждевременным ОКС с СГХ (мужчины  $< 55$  лет; женщины  $< 65$  лет) составили большую часть, чем без СГХ (4,7 % [95% ДИ: 2,9–7,2] против 2,1 % [1,4–3,0]).

Таким образом, распространенность СГХ у пациентов с ОКС в пять раз выше, чем в общей популяции, особенно у пациентов с преждевременным острым коронарным синдромом и толщиной ахиллова сухожилия  $\geq 9$  мм.

По данным ряда исследований, проведенных в Европе [20, 21], около 8 % взрослых, госпитализированных по поводу ОКС, имели диагностические клинические критерии СГХ, что более чем в 10 раз превышает распространенность СГХ в общей популяции.

Аналогичные результаты получены также при систематическом обзоре и мета-анализе, проведенных на основании данных 104 исследований, включавших пациентов с ИБС, преждевременной ИБС и выраженной ГХ (11 млн пациентов) [22]. При анализе 44 исследований было установлено, что распространенность СГХ в общей популяции составила 0,32 % (95% ДИ: 0,26–0,39 % [что соответствует 1:313]) среди 10 921 310 лиц в общей популяции (33036 лиц с СГХ). По данным результатов 28 исследований, распространенность СГХ среди 84 479 лиц с ИБС составила 3,2 % (2103 лиц, 95% ДИ: 2,2–4,3 % [1:31]), 6,7 % (95% ДИ: 4,9–8,7 % [1:15]) среди 31 316 лиц с преждевременной ИБС (1471 лиц с СГХ) на основании 32 исследований. Анализ наличия СГХ среди лиц с выраженной ГХС (17 728 лиц, 7 исследований) показал, что 920 пациентов имели СГХ (7,2 %; 95% ДИ: 4,6–10,8 % [1:14]) [22].

Таким образом, в сравнении с распространенностью 1:313 среди лиц в общей популяции, распространенность СГХ в 10 раз выше среди лиц с ИБС, в 20 раз выше среди лиц с преждевременной ИБС и в 23 раза выше среди лиц

с тяжелой гиперхолестеринемией [22]. Более того, проведенный мета-анализ позволил сделать вывод, что в более чем 90 % стран мира распространенность СГХ в общей популяции остается неизвестной.

Согласно исследованиям Amor-Salamanca A. et al., среди пациентов с ОКС распространенность генетически подтвержденной СГХ достигает 9 % у пациентов  $\leq 65$  лет и с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл, увеличиваясь с 4 до 14 %, у пациентов до 45 лет [23]. Предполагаемая распространенность аналогична при диагностике с применением генетического анализа ДНК или критериев оценки голландской липидной клинки [24].

Несмотря на приведенные данные, свидетельствующие о высокой распространенности СГХ среди пациентов с преждевременной ИБС, до сих пор не существует установленной стратегии скрининга с целью снижения количества недиагностированных лиц с СГХ [25]. Более того, у пациентов СГХ с ОКС отсутствуют данные о прогнозе, особенно в эпоху широкого использования статинов.

Преимущества статинов по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СГХ в рандомизированных контролируемых исследованиях не были изучены [26, 27]. Вместе с тем, малое количество исследований указывает на вероятность рецидива сердечно-сосудистых событий у пациентов СГХ с ОКС по сравнению с лицами без СГХ [28]. Таким образом, требуется дальнейшее выявление СГХ для более целенаправленного подхода в отношении вторичной профилактики, несмотря на широкое использование высоких доз статинов после развития ОКС.

В заключение следует отметить, что скрининг СГХ у пациентов с ОКС является клинически важным и перспективным в своевременной диагностике СГХ не только среди пациентов с ОКС, но и среди членов семей с данной патологией, что и служит основанием для планирования подобного исследования в нашей стране.

### 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. Vol. 160. P. 407–420.
2. 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. Vol. 34. P. 3478–3490. DOI:10.1093/eurheartj/ehd273.
3. Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* 2003. V. 168. P. 1–14.
4. Benn M., Watts G., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B., Nordestgaard B. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease and cholesterol-lowering medication // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 97. P. 3956–64.
5. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // *Eur Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 1635–701.
6. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // *J Clin Lipidol.* 2011. Jun 5 (3 Suppl). S1–8.
7. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // *J Clin Lipidol.* 2011. Jun 5 (3 Suppl). S9–17.
8. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline, 2008. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005>
9. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment // *Eur Heart J.* 2015. Sep 21. 36 (36). P. 2425–37.

10. *Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. 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. Aug 21. 35 (32). P. 2146–57.
11. *Akiyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al.* Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2017. 7 (9) : e016461. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016461
12. *Lui David T.O.W., Lee Alan C.H., and Tan Kathryn C.B.* Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives // *Journal of the Endocrine Society.* 2021. Vol. 5. No. 1. P. 1–14. DOI:10.1210/jendso/bvaa122
13. *Marks D., Wonderling D., Thorogood M, et al.* Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 1303–6.
14. *Chen C., Hay J.* Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment strategies for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States // *Int J Cardiol.* 2015. Vol. 181. P. 417–24.
15. *Gencer B., Nanchen D.* Identifying familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome // *Curr. Opin. Lipidol.* 2016. Vol. 27. P. 375–381.
16. *Mant D.* Commentary: what’s so special about familial hypercholesterolaemia? // *Br. J. Gen. Pract.* 2009. Vol. 59. P. 777–778.
17. *Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al.* Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. P. 2438–2445.
18. *Ohmura H., Fukushima Y., Mizuno A., et al.* Estimated prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome // *Int. Heart J.* 2017. Vol. 58. P. 88–94.
19. *Nakamura M., Uno K., Hirayama A. et al.* Exploration into lipid management and persistent risk in patients hospitalized for acute coronary syndrome in Japan (EXPLORE-J): protocol for a prospective observational study // *Br. Med. J.* 2017 (7) e014427.
20. *Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al.* Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes // *Eur Heart J.* 2015. Vol. 36. P. 2438–2445. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv289.
21. *De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al.* EUROASPIRE Investigators. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology // *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 241. P. 169–175. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809.
22. *Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G.* Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. Meta-Analyses of 11 Million Subjects // *Journal of the American College of Cardiology.* 2020. Vol. 75. Issue 20. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057
23. *Amor-Salamanca A., Castillo S., Gonzalez-Vioque E. et al.* Genetically confirmed familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome // *J Am Coll Cardiol.* 2017. Vol. 70. P. 1732–1740. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.009
24. *Kramer A.I., Trinder M., Brunham L.R.* Estimating the prevalence of familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Can J Cardiol.* 2019. Vol. 35. P. 1322–1331. DOI:10.1016/j.cjca.2019.06.017
25. *Foody J.M.* Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice // *Clin Cardiol.* 2014. Vol. 37. P. 119–125. DOI: 10.1002/clc.22223.
26. *Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 63. P. 2889–2934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
27. *Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al.* Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study // *BMJ.* 2008. 337:a2423. DOI: 10.1136/bmj.a2423.
28. *Mohrschladt M.F., Westendorp R.G., Gevers Leuven J.A., Smelt A.H.* Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 172. P. 329–335. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.007.