

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-302-316

Распространенность и клиническая характеристика фенотипов семейной гиперхолестеринемии у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ПРИМА-ОКС)**Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, М.С. Алиева, А.Н. Яковлев, А.С. Алиева, А.О. Конради**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2*

Аннотация

Данные о распространенности и клинических особенностях семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в когорте пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) немногочисленны и представляют собой особый интерес в связи с высоким риском развития повторных сердечно-сосудистых событий. Цель исследования заключалась в анализе распространенности и оценке клинических параметров лиц с фенотипической СГХС среди пациентов с ОКС с оценкой развития повторных сердечно-сосудистых событий. **Материал и методы.** В исследование включено 498 пациентов, госпитализированных в связи с развитием ОКС. Клиническую вероятность наличия СГХС оценивали с помощью диагностических критериев Голландских липидных клиник (DLCN score). Наблюдение длилось в течение одного года. **Результаты.** У 86 (17,3 %) пациентов определен возможный диагноз СГХС, у 6 (1,2 %) – вероятный диагноз СГХС. По сравнению с лицами без клинической СГХС больные с возможной и вероятной СГХС характеризовались более молодым возрастом (соответственно 68,5, 59,5 и 50,5 года, $p < 0,001$), высокой частотой встречаемости семейного анамнеза преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (соответственно 22,9, 77,9 и 83,3 %, $p < 0,001$) и ранним персональным анамнезом ССЗ (соответственно 24,1, 90,7 и 100 %, $p < 0,001$). Пациенты с СГХС имели более значимые нарушения липидного обмена: сывороточный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности был значимо выше у лиц с возможной и вероятной СГХС ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами без СГХС. Статистически значимых различий в развитии сердечно-сосудистых событий в период госпитализации и в первый год после выписки из стационара не наблюдалось ($p > 0,05$). **Заключение.** Выявлена высокая распространенность клинической СГХС в популяции пациентов с ОКС. Лица с СГХС характеризуются более молодым возрастом, высокой частотой встречаемости семейного анамнеза преждевременных ССЗ, ранним персональным анамнезом ССЗ и более значимыми нарушениями липидного обмена. Полученные данные демонстрируют важность выявления пациентов с СГХС на догоспитальном этапе с целью интенсификации гиполипидемической терапии для снижения атерогенной нагрузки, предотвращения развития острых первичных и повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, острый коронарный синдром, распространенность, повторные сердечно-сосудистые события.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Автор для переписки. Усова Е.И., e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Для цитирования. Усова Е.И., Малишевский Л.М., Алиева М.С., Яковлев А.Н., Алиева А.С., Конради А.О. Распространенность и клиническая характеристика фенотипов семейной гиперхолестеринемии у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ПРИМА-ОКС). *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 302–316. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-302-316

Prevalence and clinical characteristics of familial hypercholesterolemia phenotypes in patients with acute coronary syndrome: data from the prospective observational registry study of patients with acute coronary syndrome (PRIMA-ACS)

E.I. Usova, L.M. Malishevskii, M.S. Alieva, A.N. Yakovlev, A.S. Alieva, A.O. Konradi

*Almazov National Medical Research Centre
2, Akkuratov str., Saint Petersburg, 197341, Russia*

Abstract

Data on the prevalence and clinical features of familial hypercholesterolemia (FH) in the cohort of patients with acute coronary syndrome (ACS) are few and of particular interest due to the high risk of recurrent cardiovascular events. The aim of the study was to analyze the prevalence and evaluate the clinical parameters of patients with phenotypic FH among ACS patients with an assessment of the development of recurrent cardiovascular events. **Material and methods.** The study included 498 patients hospitalized for the development of ACS. The clinical probability of FH was assessed using the diagnostic criteria of the Dutch Lipid Clinics (DLCN score). The follow-up lasted for one year. **Results.** A possible diagnosis of FH was determined in 86 (17.3 %) patients, and a probable diagnosis of FH was determined in 6 (1.2 %) patients. Compared with the group of patients without clinical FH, patients with possible and probable FH were characterized by younger age (68.5 years versus 59.5 and 50.5 years, $p < 0.001$), higher incidence of family history of premature cardiovascular diseases (CVDs) (22.9 % versus 77.9 % and 83.3 %, $p < 0.001$) and earlier personal history of CVDs (24.1 % versus 90.7 and 100 %, $p < 0.001$). Patients with FH had more significant abnormalities of lipid metabolism: level of total serum cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol was significantly higher among patients with possible and probable FH ($p < 0.001$) compared to patients without FH. There were no statistically significant differences in the development of cardiovascular events during hospitalization and in the first year after hospital discharge ($p > 0.05$). **Conclusions.** A high prevalence of clinical FH in the population of ACS patients has been revealed. Patients with FH are characterized by younger age, high frequency of family history of premature CVD, early personal history of CVD and more significant lipid disorders. The obtained data demonstrate the importance of identifying patients with FH in order to intensify lipid-lowering therapy to reduce atherogenic burden and prevent the development of acute primary and recurrent cardiovascular events.

Keywords: familial hypercholesterolemia, acute coronary syndrome, prevalence, recurrent cardiovascular events.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Correspondence: Usova E.I., e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Citation: Usova E.I., Malishevskii L.M., Alieva M.S., Yakovlev A.N., Alieva A.S., Konradi A.O. Prevalence and clinical characteristics of familial hypercholesterolemia phenotypes in patients with acute coronary syndrome: data from a prospective observational registry study of patients with acute coronary syndrome (PRIMA-ACS). *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 302–316. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-4-302-316

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — одно из наиболее распространенных моногенных нарушений липидного обмена, преимущественно аутосомно-доминантного типа, связанных с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), приводящее к развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У значительного количества пациентов СГХС кли-

нически дебютирует с острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. В ряде работ отмечается высокий уровень выявляемости СГХС в популяции пациентов с ОКС [2, 3]. В частности, по данным крупного когортного исследования, проведенного G. de Backer et al. [4], верификация диагноза вероятной/определенной СГХС колеблется в диапазоне от 1,6 до 4,8 %, что также показано в регистре TERCET при участии 19 781 пациента [5], где частота установки диагноза определялась на уровне 1,6 % среди лиц

с ОКС. Однако все еще существует проблема недооценки СГХС в условиях реальной клинической практики. Систематический скрининг пациентов с СГХС во время госпитализации по поводу ОКС может способствовать улучшению стратегий вторичной профилактики, в том числе достижению целевых уровней атерогенных липидов, предотвращению повторных сердечно-сосудистых событий, а также активному проведению каскадного скрининга.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе частоты встречаемости пациентов с фенотипической СГХС в когорте пациентов, госпитализированных в связи с развитием ОКС, их клинических характеристик и оценке развития повторных сердечно-сосудистых событий. Основываясь на персональном и семейном анамнезе преждевременных ССЗ и уровне ХС ЛПНП, мы использовали алгоритм клинической диагностики по шкале Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС для оценки возможной (3–5 баллов) или вероятной (6–8 баллов) СГХС и таким образом получили данные по трем группам пациентов: с возможным, вероятным диагнозом СГХС и без него.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в соответствии с положением Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие перед включением в исследование. Каждый участник имел право прекратить участие в нем в любой момент и без объяснения причин.

Критериями включения пациентов с ОКС было наличие болей в грудной клетке, факторов риска ССЗ, ишемических изменений по данным электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарного субстрата по данным коронароангиографии (КАГ), повышение уровня кардиоспецифических ферментов. В исследование не включали лиц с известными онкологическими и психическими заболеваниями, терминальной стадией соматического заболевания, беременных и кормящих женщин, а также планирующих беременность.

Оценка вероятности наличия клинической СГХС проводилась с использованием критериев Голландских липидных клиник, учитывающих данные возраста, личного и семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий и уровня ХС ЛПНП [6]. Клинические признаки кумуляции липидов в тканях при обследовании пациентов не зарегистрированы, семейный анамнез

повышенного содержания ХС ЛПНП не был доступен, в связи с чем отсутствующая информация по шкале Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС была принята за 0. Анализ генетического статуса на моногенные мутации не был доступен в нашем исследовании. При оценке 3–5 баллов был верифицирован диагноз возможной СГХС, вероятный диагноз рассматривался при наличии 6–8 баллов. Пациентов с определенным диагнозом СГХС не зарегистрировано.

Кровь забирали из локтевой вены в пластиковые пробирки системы Vacuette не более чем через 6/48 часов от начала ОКС. Сыворотку и плазму крови получали путем центрифугирования при 2000 g в течение 10 минут при температуре +4 °C. Липидный профиль и содержание креатинина определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США). Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Антропометрические измерения для расчета индекса массы тела (ИМТ) осуществлялись в соответствии со стандартной процедурой расчета [7]. В положении пациента стоя, без верхней одежды и обуви, определяли рост (ростомер РМ-1 Диакомс 1) и массу тела (медицинские напольные электронные весы марки ВЭМ-150-«Масса-К»). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат.

Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью тонометра OMRON M3 Expert (Япония) на момент поступления в стационар. Для измерения использовались стандартные манжеты (шириной 12–13 см и длиной 30–35 см) или манжеты для полных рук. В группу лиц с артериальной гипертензией (АГ) были отнесены лица с уровнем систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., а также получающие антигипертензивную терапию. Регистрация ЭКГ осуществлялась в двенадцати грудных отведениях по стандартной методике с помощью системы Кардиотехника-2000 (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) в положении лежа на спине при поступлении пациента в стационар. В каждом отведении регистрировалось не менее четырех сердечных циклов при скорости движения бумаги 50 мм/с.

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий проводилось с помощью аппарата My Sono U6 (Samsung, Корея) в соответствии со

стандартным протоколом исследования, который включал в себя измерения билатерально на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех позициях (передней, средней и задней продольной) с помощью линейного датчика высокого разрешения LN5-12. В последующем рассчитывалась средняя величина толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ), а также проводилась оценка наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек. За увеличение ТИМ принимались значения более 0,9 мм, локальные утолщения $\geq 1,3$ мм расценивались как атеросклеротические бляшки [8].

Для проведения трансторакальной ЭхоКГ использовались диагностические аппараты Sonos 7500 (Philips, США) и Vivid 7 (GE Healthcare, США). Визуализация обеспечивалась использованием стандартных ЭхоКГ доступов и проекций: левый парастернальный (проекция левого желудочка (ЛЖ) по длинной и короткой осям, проекция аортального клапана по короткой оси), апикальный (проекция ЛЖ в двух-, четырех- и пятикамерной позиции), супрастернальный (оценка дуги и проксимального отдела нисходящей аорты) и субкостальный (оценка абдоминальной аорты). Выполнены измерения толщины стенок желудочков сердца, конечно-систолического объема ЛЖ, конечно-диастолического объема ЛЖ, ударного объема ЛЖ, оценка сократительной способности миокарда (расчет фракции выброса ЛЖ по методу Simpson), оценка зон нарушений локальной сократимости, расчет показателей TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана) и TAVS (tricuspid annular velocities – скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана) – оценка сократительной способности правого желудочка, оценка состояния и функционирования аортального, митрального, трикуспидального, пульмонального клапанов, поиск трансептальных токов и расчет среднего давления в легочной артерии, оценка наличия выпота в полости перикарда.

КАГ выполнялась с помощью ангиографической установки Allura FD20 (Philips, Нидерланды). Перед началом диагностической процедуры проведена установка периферического катетера, обеспечена зона пункции (проекция правой лучевой, правой или левой бедренной артерии). Для визуализации коронарного русла применялся водорастворимый низкоосмолярный контрастный препарат Омнипак 350 (GE Healthcare). В условиях местной анестезии при использовании 0,5%-го раствора новокаина или

1%-го раствора лидокаина выполнялась пункция артерии по методу Сельдингера. После обеспечения артериального доступа и профилактического введения 5000 ЕД нефракционированного гепарина в просвет соответствующей артерии проводился интродьюсер размером 6F, через который обеспечивалась доставка в корень аорты диагностического катетера и селективная катетеризация левой (ЛКА) или правой коронарной артерии (ПКА). Для бассейна ЛКА запись серий КАГ выполнялась в 4–6 проекциях: сагиттальная, левая косая каудальная, левая косая краниальная, правая косая краниальная, левая боковая проекция, проекция «spider». Визуализация бассейна ПКА проводилась в 2–4 проекциях: левая косая, правая косая, левая косая краниальная и левая боковая.

Проспективное наблюдение длилось в течение одного года. Через 3 месяца после индексного события пациенты были приглашены на амбулаторный осмотр для оценки клинико-лабораторных показателей. С теми, кто не смог посетить медицинское учреждение, контактировали по телефону. В последующем динамическое наблюдение осуществлялось с помощью телефонного контакта каждые 3 месяца. Первичная конечная точка включала в себя повторное острое сердечно-сосудистое событие, в частности, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ), повторную экстренную реваскуляризацию миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, смерть от ССЗ.

Количественные переменные при нормальном распределении, оцененном с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, представлены в виде среднеарифметического значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25; 75]). Для сравнения количественных переменных в трех независимых группах в зависимости от распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), критерий Краскела – Уоллиса, для попарного апостериорного сравнения количественных переменных – критерий Манна – Уитни, для сравнения качественных переменных – критерий χ^2 Пирсона. Дополнительно проведен субанализ некоторых переменных (дебют заболевания, коронарный субстрат и повторные сердечно-сосудистые события) с поправкой на возраст с помощью многомерного ковариационного анализа (MANCOVA). За достоверность различий принимали уровень значимости $p < 0,05$, при попарном апостериорном сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони – $p < 0,017$.

Результаты

Среди 498 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, по данным Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС у 86 (17,3 %) человек верифицирована возможная СГХС, у 6 (1,2 %) – вероятная СГХС. У 406 (81,5 %) больных не получено данных за фенотипическую СГХС. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Лица с возможной и вероятной СГХС характеризовались более молодым возрастом, высокой долей семейного анамнеза преждевременных ССЗ и ранним персональным анамнезом ССЗ по сравнению с группой пациентов без СГХС ($p < 0,001$), что объяснимо, поскольку на оценке данных параметров построена шкала DLCN. Стоит отметить, что между пациентами с возможной и вероятной СГХС значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Группы не различались

Таблица 1

Характеристика исследуемой популяции на основе Голландских диагностических критериев СГХС

Table 1

Characteristics of the study population based on the Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH

Параметр / Indicator	Отсутствует СГХС / No FH ($n = 406$)	Возможная СГХС / Possible FH ($n = 86$)	Вероятная СГХС / Probable FH ($n = 6$)	p
1	2	3	4	5
Возраст, лет / Age, years	68,5 [62,0; 75,0]	59,5 [51,0; 67,0]	50,5 [44,7; 58,5]	<0,001
Мужской пол, n (%) / Male gender, n (%)	251 (61,8)	54 (62,8)	4 (66,7)	0,959
Наследственный анамнез ранних ССЗ, n (%) / Hereditary history of early CVDs, n (%)	93 (22,9)	67 (77,9)	5 (83,3)	<0,001
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/ периферических артерий, n (%) / Early development of atherosclerotic lesions of cerebral/peripheral arteries, n (%)	44 (10,8)	4 (4,7)	0	0,152
Раннее развитие ССЗ, n (%) / Early development of CVDs, n (%)	98 (24,1)	78 (90,7)	6 (100)	<0,001
Причина госпитализации / The reason for hospitalization:				
нестабильная стенокардия, n (%) / unstable angina, n (%)	243 (59,9)	48 (55,8)	5 (83,3)	0,672
ИМбпСТ, n (%) / NSTEMI, n (%)	68 (16,7)	17 (19,8)	0	
ИМпСТ, n (%) / STEMI, n (%)	95 (23,4)	21 (24,4)	1 (16,7)	
Дебют с ОКС, n (%) / Debut with ACS, n (%)	141 (34,7)	36 (41,9)	1 (16,7)	0,282
Длительный анамнез ИБС, n (%) / Long history of CHD, n (%)	265 (65,3)	50 (58,1)	5 (83,3)	0,282
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%) / History of myocardial revascularization, n (%)	130 (32,0)	24 (27,9)	3 (50,0)	0,469
Контроль факторов риска ССЗ / Control of CVDs risk factors				
Курение / Smoking:				
активный курильщик, n (%) / active smoker, n (%)	80 (19,8)	25 (29,1)	3 (50,0)	0,065
бросил курить, n (%) / quit smoking, n (%)	174 (43,1)	29 (33,7)	3 (50,0)	
никогда не курил, n (%) / never smoked, n (%)	150 (37,1)	32 (37,2)	0	
Гиполипидемическая диета, n (%) / Hypolipid diet, n (%)	29 (7,2)	2 (2,3)	0	0,198
Гиподинамия, n (%) / Hypodynamic, n (%)	347 (85,7)	79 (92,0)	5 (83,3)	0,299

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4	5
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	140,0 [125,0; 159,2]	140,0 [126,5; 165,7]	155,0 [131,2; 163,7]	0,344
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	80,0 [71,0; 90,0]	80,0 [75,0; 90,0]	95,0 [75,0; 103,7]	0,144
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	72,0 [64,0; 84,0]	72,0 [65,0;85,0]	68,0 [60,5;72,2]	0,372
АГ, <i>n</i> (%) / АН, <i>n</i> (%)	390 (96,1%)	84 (97,7%)	6 (100%)	0,684
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	28,1 [25,2; 31,0]	29,2 [25,9; 33,2]	28,8 [26,2; 42,5]	0,138
Ожирение, <i>n</i> (%) / Obesity, <i>n</i> (%)	134 (33,0)	36 (42,0)	2 (33,3)	0,292
Степень ожирения / Degree of obesity: I, <i>n</i> (%) II, <i>n</i> (%) III, <i>n</i> (%)	97 (72,4) 29 (21,6) 8 (6,0)	27 (77,1) 5 (14,3) 3 (8,6)	0 2 (100) 0	0,070
Сахарный диабет, тип 2, <i>n</i> (%) / Type 2 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	96 (23,6)	18 (21,0)	2 (33,3)	0,728
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%) / Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	70 (17,2)	15 (17,4)	0	0,535
Стадия ХБП / Stage of CKD: III А, <i>n</i> (%) / III A, <i>n</i> (%) III Б, <i>n</i> (%) / III B, <i>n</i> (%) IV, <i>n</i> (%) V, <i>n</i> (%)	28 (40,0) 15 (21,4) 6 (8,6) 1 (1,4)	3 (20,0) 4 (26,7) 0 1 (6,7)	0	0,239
Тип кровоснабжения миокарда, объем поражения коронарных артерий и вид проведенного вмешательства / Type of myocardial blood supply, volume of coronary artery lesions and type of intervention performed				
Левый тип кровоснабжения, <i>n</i> (%) / Left type of blood supply, <i>n</i> (%)	46 (11,3)	9 (10,5)	2 (33,3)	0,232
Правый тип кровоснабжения, <i>n</i> (%) / Right type of blood supply, <i>n</i> (%)	337 (83,0)	70 (81,4)	4 (66,7)	0,552
Смешанный тип кровоснабжения, <i>n</i> (%) / Mixed type of blood supply, <i>n</i> (%)	23 (5,7)	7 (8,1)	0	0,561
Однососудистое поражение, <i>n</i> (%) / Single-vessel lesion, <i>n</i> (%)	127 (31,3)	30 (34,9)	3 (50,0)	0,519
Двухсосудистое поражение, <i>n</i> (%) / Dual-vessel lesion, <i>n</i> (%)	146 (36,0)	30 (34,9)	3 (50,0)	0,757
Трехсосудистое поражение, <i>n</i> (%) / Triple-vessel lesion, <i>n</i> (%)	104 (25,6)	18 (20,9)	0	0,245
Значимое поражение ствола ЛКА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the LCA trunk, <i>n</i> (%)	57 (14,0)	17 (19,8)	0	0,235
Значимое поражение ПМЖА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the AIV, <i>n</i> (%)	333 (82,0)	69 (80,2)	3 (50,0)	0,130
Значимое поражение ДА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the DA, <i>n</i> (%)	145 (35,7)	27 (31,4)	2 (33,3)	0,745
Значимое поражение ПА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the IA, <i>n</i> (%)	29 (7,1)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,419
Значимое поражение ОА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the CA, <i>n</i> (%)	179 (44,1)	33 (38,4)	2 (33,3)	0,555
Значимое поражение МА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the MA, <i>n</i> (%)	122 (30,0)	25 (29,1)	1 (16,7)	0,768
Значимое поражение ПКА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the RCA, <i>n</i> (%)	246 (60,6)	46 (53,5)	3 (50,0)	0,428
Значимое поражение ЗМЖА, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the PIA, <i>n</i> (%)	45 (11,1)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,894
Значимое поражение РВВ, <i>n</i> (%) / Significant lesion of the RVB, <i>n</i> (%)	22 (5,4)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,131

Окончание табл. 1
Ending Table 1

1	2	3	4	5
Вид реваскуляризации / Type of revascularization: ЧКВ, <i>n</i> (%) / PCI, <i>n</i> (%) АКШ, <i>n</i> (%) / CABG, <i>n</i> (%) отказ от реваскуляризации, <i>n</i> (%) / refusal of revascularization, <i>n</i> (%)	360 (88,7) 19 (4,7) 27 (6,7)	76 (88,4) 2 (2,3) 8 (9,3)	6 (100) 0 0	0,660
Сопутствующая патология / Associated pathology				
Доказанный факт атеросклероза брахиоцефальных артерий, <i>n</i> (%) / Proven atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, <i>n</i> (%)	259 (63,8)	55 (64,0)	6 (100)	0,185
Значимый стеноз брахиоцефальных артерий (>50 %), <i>n</i> (%) / Significant brachiocephalic artery stenosis (>50 %), <i>n</i> (%)	25 (6,2)	4 (4,7)	1 (16,7)	0,472
Транзиторная ишемическая атака, <i>n</i> (%) / Transient ischemic attack, <i>n</i> (%)	3 (0,7)	2 (2,3)	0	0,395
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%) / Acute stroke, <i>n</i> (%)	50 (12,3)	9 (10,5)	0	0,592
Доказанный факт атеросклероза артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%) / Proven fact of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, <i>n</i> (%)	38 (9,4)	2 (2,3)	0	0,071

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДА – диагональная артерия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы; ИМТ – индекс массы тела; ЛКА – левая коронарная артерия; МА – маргинальная артерия; ОА – огибающая артерия; ОКС – острый коронарный синдром; ПА – промежуточная артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; РВВ – ретро-вентрикулярная ветвь; САД – систолическое артериальное давление; СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note. ACS – acute coronary syndrome; АН – arterial hypertension; АИВ – anterior interventricular artery; BMI – body mass index; СА – circumflex artery; CABG – coronary artery bypass grafting; CHD – coronary heart disease; CKD – chronic kidney disease; CVDs – cardiovascular diseases; ДА – diagonal artery; DBP – diastolic blood pressure; FH – familial hypercholesterolemia; HR – heart rate; IA – intermediate artery; LCA – left coronary artery; МА – marginal artery; NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; PIA – posterior interventricular artery; RCA – right coronary artery; RVB – retroventricular branch; SPB – systolic blood pressure; STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

по иным факторам риска ССЗ, причинам госпитализации, объему поражения коронарного русла и коморбидному фону. Несмотря на отсутствие значимых различий в отношении поражения коронарного русла, в бассейне передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и ПКА частота встречаемости гемодинамически значимого стенозирования (не менее 50 % для ствола ЛКА и не менее 70 % для других коронарных артерий) была более высокой по сравнению с другими бассейнами коронарного русла во всех трех группах (рис. 1).

При анализе лабораторного профиля пациентов установлено, что во время госпитализации

лица с СГХС имели более выраженные нарушения липидного обмена (табл. 2). Содержание общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП значительно больше у больных с возможной и вероятной СГХС, чем у пациентов без СГХС (рис. 2). Уровень ХС, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС нелПВП), достоверно выше у лиц как с вероятной, так и с возможной СГХС по сравнению с больными без СГХС, а концентрация ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) – у пациентов с возможной СГХС. Из 498 включенных в исследование только 294 (59,0 %) человека смогли лично посетить медицинское

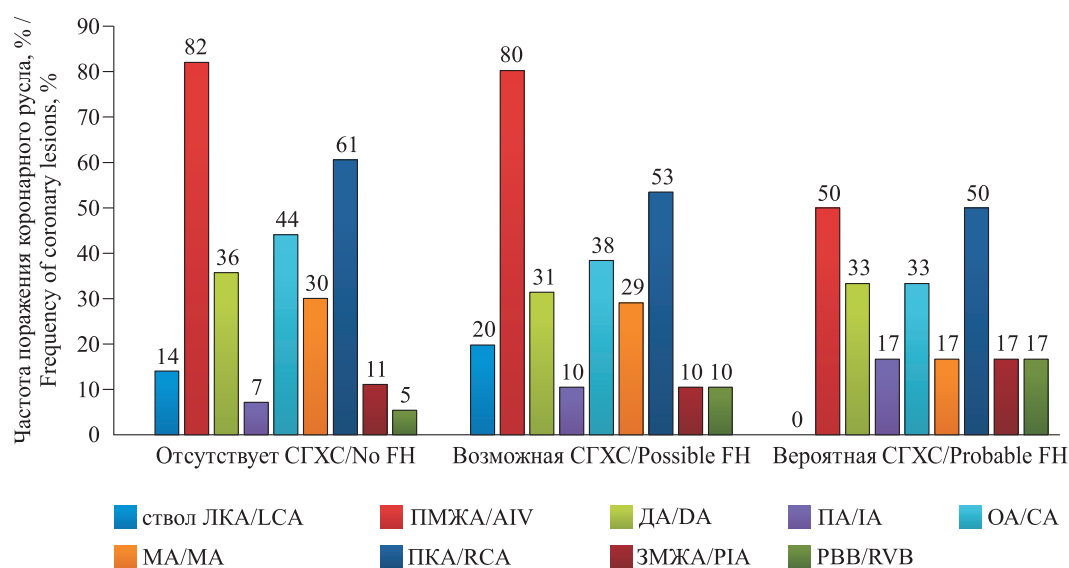


Рис. 1. Локализация значимого поражения в бассейнах коронарных артерий в зависимости от клинической группы

Fig. 1. Localization of significant coronary artery lesions according to clinical group

Таблица 2

Лабораторный профиль исследуемой популяции во время госпитализации и на амбулаторном этапе

Table 2

Laboratory profile of the study population during hospitalization and at the outpatient stage

Параметр, содержание / Indicator, content	Отсутствует СГХС / No FH (n = 406)	Возможная СГХС / Possible FH (n = 86)	Вероятная СГХС / Probable FH (n = 6)	p
Во время госпитализации / During hospitalization				
ОХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,2 [3,5; 5,0]	4,7 [4,1; 5,6]	6,0 [4,4; 6,9]	<0,001
ХС неЛПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/l	3,2 [2,5; 4,0]	3,8 [3,0; 4,6]	5,0 [3,5; 6,0]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	2,4 [1,8; 3,1]	2,8 [2,1; 3,7]	4,1 [2,8; 5,0]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 2,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,848
ХС ЛПОНП, ммоль/л / VLDL-C, mmol/l	0,7 [0,5; 0,9]	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,003
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,5 [1,1; 2,0]	1,7 [1,3; 2,3]	2,2 [1,8; 2,4]	0,003
Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, μmol/l	84,0 [72,3; 101,4]	82,1 [71,4; 104,2]	85,0 [66,5; 90,2]	0,674
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² / cGFR, ml/min/1.73 m ²	75,1 [60,0; 89,7]	76,7 [64,0; 93,4]	85,9 [75,9; 100,9]	0,094
На амбулаторном этапе через 3 месяца после выписки из стационара / On the outpatient stage 3 months after discharge from the hospital				
ОХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	3,7 [3,2; 4,3]	3,7 [3,0; 4,4]	5,2 [3,7; 5,8]	0,134
ХС неЛПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/l	2,5 [2,1; 3,1]	2,8 [2,0; 3,3]	3,9 [2,7; 5,2]	0,143
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	2,0 [1,6; 2,4]	1,9 [1,6; 2,5]	3,1 [2,0; 4,6]	0,146
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,1 [0,9; 1,3]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,8; 1,3]	0,338
ХС ЛПОНП, ммоль/л / VLDL-C, mmol/l	0,6 [0,4; 0,8]	0,6 [0,4; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,454
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,3 [0,9; 1,7]	1,4 [1,0; 1,8]	1,7 [1,3; 1,9]	0,442
Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, μmol/l	86,5 [71,4; 105,0]	82,1 [71,1; 92,5]	85,0 [62,8; 97,0]	0,470
рСКФ, мл/мин/1,73м ² / cGFR, ml/min/1.73 m ²	74,6 [59,4; 86,3]	80,6 [69,3; 91,0]	76,0 [76,0; 105,7]	0,035

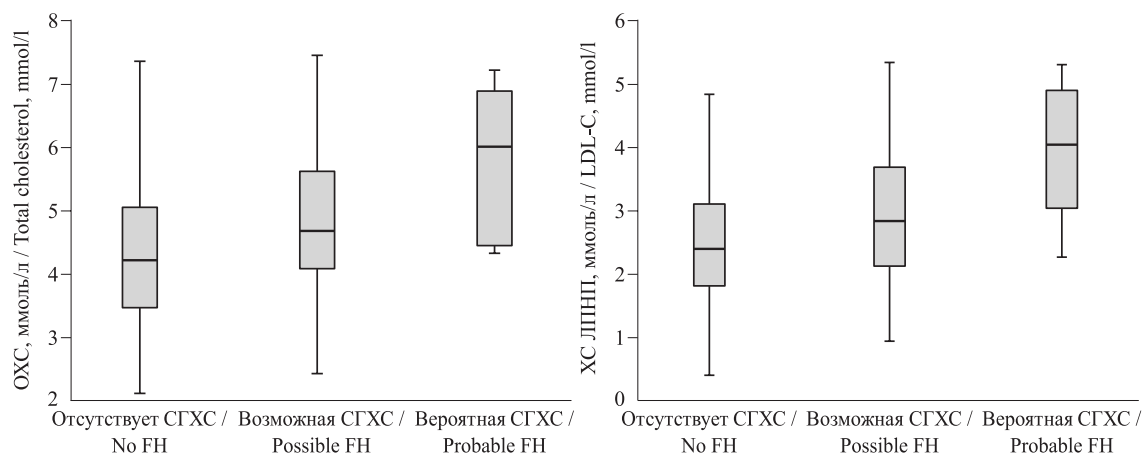


Рис. 2. Уровень ОХС и ХС ЛПНП в исследуемых группах во время госпитализации
Fig. 2. Levels of total cholesterol and LDL-C in the study groups at the time of hospitalization

учреждение через 3 месяца после выписки из стационара. Лишь 174 (59,2 %) больных предоставили данные динамического контроля липидного спектра, по результатам которого проведена интенсификация гиполипидемической терапии. На фоне используемой гиполипидемической терапии, которая не корректировалась после выписки из стационара до момента амбулаторного визита, группы не различались ни по одному из анализируемых лабораторных показателей, однако отмечалась положительная тенденция к снижению атерогенной нагрузки.

Данные о рекомендованной медикаментозной терапии на госпитальном и амбулаторном этапе подробно представлены в табл. 3. На момент выписки из стационара не было различий в использовании лекарственных препаратов ($p > 0,05$ для всех групп препаратов). Немаловажно, что доля пациентов, принимающих одновременно препараты, влияющие на жизненный прогноз (антитромбоцитарные препараты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы), в частности, снижающих заболеваемость и смертность от ССЗ, при выписке из стационара составила 96,4 % ($n = 480$), без существенных различий между группами ($p = 0,668$). Во время амбулаторного визита через 3 месяца после выписки из стационара лицам, предоставившим результаты динамического контроля липидного спектра, проведена соответствующая коррекция гиполипидемической терапии.

Статистически значимых различий в развитии повторных сердечно-сосудистых событий на момент госпитализации и в течение первого

года после индексного события не наблюдалось (табл. 4). Тем не менее стоит отметить, что пациенты с возможной СГХС продемонстрировали тенденцию к высокой частоте развития нестабильной стенокардии в течение первого года после выписки из стационара.

Принимая во внимание выявленные значимые различия по возрасту между группами, проведен субанализ дебюта заболевания, особенностей поражения коронарного русла и развития сердечно-сосудистых событий с поправкой на возраст (табл. 5). Установлено, что помимо персонального и наследственного анамнеза развития ранних ССЗ у пациентов с вероятной СГХС значительно чаще, чем при отсутствии СГХС и при возможной СГХС, встречался длительно текущий анамнез ИБС (соответственно 83,3, 65,3 и 58,1 %) и значительно реже – дебют с ОКС (соответственно 16,7, 34,7 и 41,9 %). При оценке особенностей коронарного русла установлено, что в группе пациентов с возможной СГХС значительно чаще наблюдался смешанный тип коронарного кровоснабжения. Учитывая возраст пациентов, развитие сердечно-сосудистых событий в период госпитализации, таких как пароксизм фибрилляции предсердий, кардиогенный шок, остановка сердечной деятельности, и внутриспитальная смерть чаще выявлялись среди лиц без СГХС.

Обсуждение

СГХС, являясь одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний, характеризуется повышенным уровнем ХС ЛПНП, что приводит к преждевременному развитию ССЗ при отсутствии своевременной диагностики на-

Таблица 3

Медикаментозная терапия в исследуемой популяции во время госпитализации и на амбулаторном этапе

Table 3

Drug therapy in the study population during hospitalization and during the outpatient stage

Параметр / Indicator	Отсутствует СГХС / No FH (n = 406)	Возможная СГХС / Possible FH (n = 86)	Вероятная СГХС / Probable FH (n = 6)	p
Прием статинов в анамнезе / History of statin use, n (%)	257 (63,3)	47 (54,7)	4 (66,7)	0,466
Во время госпитализации / During hospitalization				
Прием статинов во время госпитализации / Taking statins during hospitalization, n (%): в низкой дозе / low dose в дозе средней интенсивности / medium dose в дозе высокой интенсивности / high dose	2 (0,5) 39 (9,6) 365 (89,9)	0 (0) 3 (3,5) 82 (96,5)	0 (0) 0 (0) 6 (100)	0,352
Двойная антитромботическая терапия во время госпитализации / Dual antithrombotic therapy during hospitalization, n (%)	341 (84,0)	74 (86,0)	5 (83,3)	0,891
Тройная антитромботическая терапия во время госпитализации / Triple antithrombotic therapy during hospitalization, n (%)	55 (13,5)	9 (10,5)	1 (16,7)	0,718
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)	241 (59,4)	48 (55,8)	4 (66,7)	0,770
Блокаторы рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor blockers, n (%)	145 (35,7)	31 (36,0)	2 (33,3)	0,991
Диуретики / Diuretics, n (%)	152 (37,4)	31 (36,0)	1 (16,7)	0,568
Бета-адреноблокаторы / Beta-adrenoblockers, n (%)	390 (96,1)	84 (97,7)	6 (100)	0,684
Блокаторы медленных кальциевых каналов / Calcium channel blockers, n (%)	99 (24,4)	29 (33,7)	2 (33,3)	0,185
Пероральная сахароснижающая терапия / Oral antidiabetic therapy, n (%)	75 (18,5)	18 (20,9)	2 (33,3)	0,584
На амбулаторном этапе через 3 месяца после выписки из стационара / On the outpatient stage 3 months after discharge from the hospital				
Количество пациентов, продолживших прием статинов после выписки из стационара / The number of patients who continued taking statins after hospital discharge, n (%)	370 (95,1)	79 (92,9)	6 (100)	0,877
Увеличение дозы статина на амбулаторном этапе / Increasing the statin dose on an outpatient stage, n (%)	53 (13,1)	20 (23,3)	3 (50,0)	0,003
Добавление эзетимиба на амбулаторном этапе / Adding ezetimibe on an outpatient stage, n (%)	15 (3,7)	8 (9,3)	1 (16,7)	0,035
Добавление фенофибрата на амбулаторном этапе / Adding fenofibrate on an outpatient stage, n (%)	5 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	0,962

рушения липидного обмена и соответствующего немедикаментозного и медикаментозного воздействия. Гиподиагностика СГХС давно признана важной проблемой [6], и для многих пациентов частым клиническим дебютом заболевания является госпитализация по поводу ОКС.

Данные о распространенности и клинических характеристиках у больных СГХС и ОКС немногочисленны; по результатам проведенного исследования получено несколько важных результатов. В исследуемой популяции зарегистрировано 17,3 % пациентов с возможной и

Таблица 4

Сердечно-сосудистые события в исследуемой популяции в течение первого года после перенесенного ОКС

Table 4

Cardiovascular events in the study population at 1 year after an ACS

Параметр / Indicator	Отсутствует СГХС / No FH (n = 406)	Возможная СГХС / Possible FH (n = 86)	Вероятная СГХС / Probable FH (n = 6)	p
Сердечно-сосудистые события во время госпитализации / Cardiovascular events during hospitalization				
Желудочковая тахикардия / Ventricular tachycardia, n (%)	17 (4,2)	1 (1,2)	0	0,352
Фибрилляция желудочков / Ventricular fibrillation, n (%)	7 (1,7)	0	0	0,447
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	17 (4,2)	0	0	0,136
Атриовентрикулярная блокада / Atrioventricular block, n (%)	9 (2,2)	0	0	0,354
Острая левожелудочковая недостаточность / Acute left ventricular failure, n (%)	32 (7,9)	3 (3,5)	0	0,279
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock, n (%)	28 (6,9)	1 (1,2)	0	0,099
Остановка сердечной деятельности / Cardiac arrest, n (%)	20 (4,9)	0	0	0,094
Экстренная реваскуляризация / Emergency revascularization, n (%)	2 (0,5)	0	0	0,797
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke, n (%)	3 (0,7)	0	0	0,710
Внутригоспитальная смерть / Intrahospital death, n (%)	19 (4,7)	0	0	0,107
Сердечно-сосудистые события в течение первого года после индексного события / Cardiovascular events during the first year after the index event				
Внегоспитальная смерть / Inhospital death, n (%)	6 (1,5)	1 (1,2)	0	0,934
Нестабильная стенокардия / Unstable angina, n (%)	17 (4,2)	9 (10,5)	0	0,050
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	3 (0,7)	0	0	0,710
Повторная экстренная ре-реваскуляризация миокарда / Repeated emergency myocardial revascularization, n (%)	17 (4,2)	7 (8,1)	0	0,256
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke, n (%)	5 (1,2)	0	0	0,564

1,2 % лиц с вероятной СГХС, что может характеризоваться высокой распространенностью в когорте пациентов с ОКС.

Наши данные согласуются с результатами исследования М.В. Ежова и соавторов [9], где среди 924 пациентов, госпитализированных с ОКС, частота возможной СГХС составила 10,0 % (n = 95), а также с данными многоцентрового когортного исследования, включившего 4778 пациентов с ОКС, в котором обнаружено 17,8 % пациентов с возможной СГХС (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 16,8–18,9 %, n = 852] и 1,6 % с вероятной/определенной СГХС (95 % ДИ 1,3–2,0 %, n = 78) [10]. В других работах продемонстрирована еще более высокая распространенность СГХС в популяции пациентов с ОКС. Так, по результатам исследования К. Al-Rasadi et al. [11], включившего 3224 лиц с ОКС, доля больных с возможной, вероятной и определенной СГХС составила 68,0 % (n = 2194), 28,0 % (n = 911) и 3,7 % (n = 119) соответственно, а среди 320 пациен-

тов молодого возраста (до 35 лет) [12], которые пережили первый ИМпST, у 65 (20,3 %) и 163 (50,9 %) диагностирована определенная и вероятная СГХС соответственно. Выявление пациентов с СГХС на этапе дебюта клиники с ОКС должно быть направлено на более агрессивную медикаментозную терапию и идентификацию СГХС среди членов семьи пробанда с целью недопущения развития сердечно-сосудистых событий.

В нашем исследовании пациенты с возможной и вероятной СГХС характеризовались более молодым возрастом, с большей долей персонального и семейного анамнеза преждевременных ССЗ по сравнению с лицами без СГХС. Аналогичные данные получены в крупномасштабном исследовании [13], включившем 1 697 513 пациентов с ОКС, 534 человека с СГХС и 1 696 979 без СГХС, где показано, что первые характеризуются более молодым возрастом, чем последние (средний возраст соответственно 57 и 69 лет). Раннее выявление у

Таблица 5

Критерии межгрупповых эффектов в исследуемой популяции с поправкой на возраст

Table 5

Criteria for intergroup effects in the study population with adjustment for age

Зависимая переменная / Dependent variable	Сумма квадратов типа III / The sum of type III squares	Средний квадрат / Average square	F	p
Анамнез заболевания / Past medical history				
Длительный анамнез ИБС / Long history of CHD	2,989	0,996	4,418	0,004
Дебют с ОКС / Debut with ACS	2,800	0,933	4,133	0,007
Тип кровоснабжения и локализация поражения коронарного русла / Type of blood supply and localization of coronary lesions				
Левый тип кровоснабжения / Left type of blood supply	0,654	0,218	2,162	0,092
Правый тип кровоснабжения / Right type of blood supply	0,171	0,057	0,394	0,757
Смешанный тип кровоснабжения / Mixed type of blood supply	0,442	0,147	2,625	0,049
Значимое поражение ствола ЛКА / Significant lesion of the LCA trunk	0,940	0,313	2,494	0,059
Значимое поражение ПМЖА / Significant lesion of the AIV	0,705	0,235	1,550	0,201
Значимое поражение ДА / Significant lesion of the DA	0,335	0,112	0,488	0,691
Значимое поражение ПА / Significant lesion of the IA	0,262	0,087	1,208	0,306
Значимое поражение ОА / Significant lesion of the CA	0,787	0,262	1,069	0,362
Значимое поражение МА / Significant lesion of the MA	0,533	0,178	0,848	0,468
Значимое поражение ПКА / Significant lesion of the RCA	1,678	0,559	2,331	0,073
Значимое поражение ЗМЖА / Significant lesion of the PIA	0,584	0,195	1,988	0,115
Значимое поражение PBB / Significant lesion of the RVB	0,247	0,082	1,371	0,251
Сердечно-сосудистые события во время госпитализации / Cardiovascular events during hospitalization				
Желудочковая тахикардия / Ventricular tachycardia	0,076	0,025	0,727	0,536
Фибрилляция желудочков / Ventricular fibrillation	0,059	0,020	1,417	0,237
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	0,380	0,127	3,903	0,009
Атриовентрикулярная блокада / Atrioventricular block	0,093	0,031	1,759	0,154
Острая левожелудочковая недостаточность / Acute left ventricular failure	0,308	0,103	1,575	0,195
Кардиогенный шок / Cardiogenic shock	0,853	0,284	5,308	0,001
Остановка сердечной деятельности / Cardiac arrest	0,533	0,178	4,705	0,003
Экстренная реваскуляризация / Emergency revascularization	0,002	0,001	0,171	0,916
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke	0,036	0,012	1,999	0,113
Внутригоспитальная смерть / Intrahospital death	0,549	0,183	5,100	0,002
Сердечно-сосудистые события в течение первого года после индексного события / Cardiovascular events during the first year after the index event				
Внегоспитальная смерть / Inhospital death	0,549	0,011	0,776	0,508
Нестабильная стенокардия / Unstable angina	0,032	0,099	2,006	0,112
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	0,297	0,003	0,530	0,662
Повторная экстренная ре-реваскуляризация миокарда / Repeated emergency myocardial revascularization	0,01	0,042	0,910	0,436
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute stroke	0,126	0,010	1,000	0,393

пациентов СГХС способствует своевременному вмешательству, содействующему предотвращению сердечно-сосудистых событий.

В ходе проведенного субанализа дебюта заболевания с поправкой на возраст обнаруже-

но, что в группе пациентов с вероятной СГХС значимо чаще встречался длительно текущий анамнез ИБС (что согласуется с данными, полученными в исследовании К. Dyrbuš et al. [5]) и значимо реже — дебют с ОКС. Таким обра-

зом, более ранняя диагностика вероятной СГХС и активная реализация соответствующих профилактических мероприятий, направленных на предупреждение раннего развития ИБС, могут способствовать недопущению госпитализации в связи с развитием острых форм ССЗ.

На момент госпитализации пациенты с возможной и вероятной СГХС имели более неблагоприятный профиль ОХС, ХС нЛПВП и ХС ЛПНП по сравнению с группой пациентов без СГХС. Отдельно стоит отметить, что уровень ХС ЛПОНП и ТГ был значимо выше у больных с возможной СГХС по сравнению с лицами без СГХС. Полученные данные согласуются с результатами проведенного отечественного исследования [9], где также показана более высокая концентрация атерогенных липидов в когорте пациентов с СГХС.

Ранняя диагностика СГХС и предотвращение развития сердечно-сосудистых событий представляется важным аспектом ведения пациентов с ССЗ. D. Nanchen et al. изучили не только распространенность, но и прогноз у пациентов с СГХС после перенесенного ОКС [14]. В течение первого года наблюдения 153 (3,4 %) из 4534 пациентов умерли, в том числе 104 (2,3 %) от фатального ИМ. У 113 (2,5 %) больных зарегистрирован повторный нефатальный ИМ. Влияние СГХС на долгосрочный прогноз пациентов, переживших ОКС, проанализирован в ранее упомянутом исследовании [12] с длительным периодом наблюдения (более 9 лет). У 99 (38,8 %) больных получены данные о развитии повторных сердечно-сосудистых событий. По результатам исследования показано, что фенотипический диагноз СГХС широко распространен среди лиц с ИМпСТ и эти пациенты имеют высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Подобные результаты продемонстрированы в исследовании [13], где при оценке исходов после индексной госпитализации у лиц с СГХС зарегистрирована более высокая частота рецидивов ОКС, чем в ее отсутствие (соответственно 81,5 и 46,5 %, $p < 0,01$), в течение 11-месячного периода наблюдения.

Однако существуют данные об отсутствии значимых различий в частоте достижения первичной конечной точки [2, 11]. В нашем исследовании при первоначальном анализе мы не получили достоверных различий в развитии сердечно-сосудистых событий, тем не менее при проведении субанализа с поправкой на возраст развитие пароксизма фибрилляции предсердий, кардиогенного шока, асистолии и внутригоспитальной смерти чаще выявлялось в группе пациентов без СГХС в период госпитализации,

но лица с возможной СГХС продемонстрировали тенденцию к высокой частоте развития нестабильной стенокардии в течение первого года после выписки из стационара. Таким образом, учитывая полученные данные и опираясь на опыт других исследований, можно сказать, что пациенты с СГХС и перенесенным ОКС имеют высокий риск рецидива коронарных событий в течение первого года после индексного события, несмотря на применение высокоинтенсивной терапии, что приводит к необходимости рассмотрения иных подходов в стратегии лечения данной когорты пациентов, а именно инициации терапии с комбинации гиполипидемических препаратов.

Ограничения исследования

Нами оценены не все клинические критерии, указанные в используемом алгоритме диагностики СГХС, что может занижать ее истинную распространенность в исследуемой популяции. Несмотря на это, уровень оценки, основанный на нескольких ключевых показателях диагностики, демонстрирует достаточно высокую степень выявляемости пациентов с возможной и вероятной СГХС.

В связи с ограниченной доступностью в условиях реальной клинической практики проведения генетического скрининга, нами принято решение об оценке распространенности фенотипической СГХС. Ее результаты способствуют выявлению пациентов, которым в первую очередь показано выполнение молекулярного анализа моногенных нарушений, а также проведение каскадного скрининга. По данным регистра SWEDENEART [15], включившем 116 лиц с ОКС (65 больных с возможной, 15 с вероятной СГХС и 36 без подозрения на СГХС по шкале Голландских диагностических критериев), лишь 6,9 % (8 из 116) имели мутацию в рецепторе ХС ЛПНП; генетическое тестирование следует рассматривать у пациентов с ОКС и высоким баллом по шкале Голландских диагностических критериев гетерозиготной СГХС. В нашем исследовании верифицированы пациенты только с возможной и вероятной СГХС.

Заключение

По данным регистра ПРИМА-ОКС продемонстрирована высокая распространенность клинической СГХС в популяции пациентов с ОКС. Лица с СГХС имеют более молодой возраст, высокую частоту встречаемости семейного анамнеза преждевременных ССЗ и раннего персонального анамнеза ССЗ, а также более значи-

мые нарушения липидного обмена, что логично укладывается в критерии клинической диагностики заболевания. Полученные данные демонстрируют необходимость активного выявления пациентов на амбулаторном этапе, проведению более интенсивной гипوليцидемической терапии для предотвращения развития повторных сердечно-сосудистых событий, а также, дополнительно, выявлению потенциальных кандидатов с СГХС среди членов семьи пробанд.

Список литературы / References

1. Foody J.M. Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice. *Clin. Cardiol.*, 2014; 37 (2): 119–125. doi: 10.1002/clc.22223
2. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Monda K.L., Biery D., Lopez J.A.G., de Ferranti S.D., Plutzky J., Cannon C.P., Januzzi J.L.Jr., di Carli M.F., Nasir K., Bhatt D.L., Blankstein R. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (19): 2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059
3. Amor-Salamanca A., Castillo S., Gonzalez-Vioque E., Dominguez F., Quintana L., Lluís-Ganella C., Escudier J.M., Ortega J., Lara-Pezzi E., Alonso-Pulpon L., Garcia-Pavia P. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017 Oct 3; 70 (14): 1732–1740. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.009
4. de Backer G., Besseling J., Chapman J., Hovingh G.K., Kastelein J.J., Kotseva K., Ray K., Reiner Ž., Wood D., de Bacquer D.; 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 Jul; 241 (1): 169–175. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809
5. Dyrbuś K., Gąsior M., Desperak P., Osadnik T., Nowak J., Banach M. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis*, 2019 Sep; 288: 33–41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899
6. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjaerg-Hansen A.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.*, 2013 Dec; 34 (45): 3478–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehv273
7. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактика. медицина*. 2013; 16 (6): 25–34.
8. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall C.B., Mohler E.R., Najjar S.S., Rembold C.M., Post W.S.; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2008 Feb; 21 (2): 93–111; quiz 189–190. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011
9. Ежов М.В., Близнюк С.А., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Колмакова Т.Е., Ощепкова Е.В. Возможность выявления семейной гиперхолестеринемии при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Кардиол. вестн.*, 2019; 4. doi: 10.36396/MS.2019.15.4.006
10. Nanchen D., Gencer B., Auer R., Räber L., Stefanini G.G., Klingenberg R., Schmied C.M., Cornuz J., Muller O., Vogt P., Jüni P., Matter C.M., Windecker S., Lüscher T.F., Mach F., Rodondi N. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.*, 2015 Sep 21; 36 (36): 2438–2445. doi: 10.1093/eurheartj/ehv289
11. Al-Rasadi K., Al-Zakwani I., Alsheikh-Ali A.A., Almahmeed W., Rashed W., Ridha M., Santos R.D., Zubaid M. Prevalence, management, and outcomes of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes in the Arabian Gulf. *J. Clin. Lipidol.*, 2018 May-Jun; 12 (3): 685–692.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.003
12. Rallidis L.S., Triantafyllis A.S., Tsirebolos G., Katsaras D., Rallidi M., Moutsatsou P., Lekakis J. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*, 2016 Jun; 249: 17–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023
13. Kheiri B., Simpson T.F., Osman M., Balla S., Rahmouni H., Mehta A., Pokharel Y., Nasir K., Fazio S., Shapiro M.D. Familial hypercholesterolemia related admission for acute coronary syndrome in the United States: Incidence, predictors, and outcomes. *J. Clin. Lipidol.*, 2021 May-Jun; 15 (3): 460–465. doi: 10.1016/j.jacl.2021.04.005
14. Nanchen D., Gencer B., Muller O., Auer R., Aghlmandi S., Heg D., Klingenberg R., Räber L., Carballo D., Carballo S., Matter C.M., Lüscher T.F., Windecker S., Mach F., Rodondi N. Prognosis of Patients With Familial Hypercholesterolemia After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2016 Sep 6; 134 (10): 698–709. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007
15. Benedek P., Eriksson M., Duvefelt K., Freyschuss A., Frick M., Lundman P., Nylund L., Szummer K. Genetic testing for familial hypercholesterolemia among survivors of acute coronary syndrome. *J. Intern. Med.*, 2018 Dec; 284 (6): 674–684. doi: 10.1111/joim.12812

Сведения об авторах:

Елена Ивановна Усова, врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, младший научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Лев Михайлович Малишевский, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-1025-3728, e-mail: levmalishevskii@gmail.com

Мадина Сайгидовна Алиева, врач-анестезиолог-реаниматолог, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-3878-961X, e-mail: alieva_ms@almazovcentre.ru

Алексей Николаевич Яковлев, канд. мед. наук, начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: alex.yakovlev@mail.ru

Асият Сайгидовна Алиева, канд. мед. наук, врач-кардиолог, зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com

Александра Олеговна Конради, д-р мед наук, проф., академик РАН, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, зам. генерального директора по научной работе, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: ahleague@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Usova, junior reseahcher, postgraduate student of the Department of Cardiology, Faculty of Advanced Training of the Institute of Medical Education, junior researcher, research laboratory of lipid disorders and atherosclerosis WCRC for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru

Lev M. Malishevskii, postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Advanced Training of the Institute of Medical Education, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-1025-3728, e-mail: levmalishevskii@gmail.com

Madina S. Alieva, anesthesiologist-resuscitator, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-3878-961X, e-mail: alieva_ms@almazovcentre.ru

Alexey N. Yakovlev, candidate of medical sciences, head of the Healthcare Development Service at the division of the Federal projects implementation, head of the Research Laboratory for Cardiovascular Risk Prediction Technologies WCRC for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: alex.yakovlev@mail.ru

Asiiat S. Alieva, candidate of medical sciences, head of laboratory of lipid disorders and atherosclerosis WCRC for Personalized Medicine, head of the Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com

Alexandra O. Konradi, doctor of medical sciences, professor, RAS academician, Head of the Research Institute of Arterial Hypertension, Head of the Department of Organization of Management and Economics of Health Care, Institute of Medical Education, Deputy General director, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: ahleague@mail.ru

Статья поступила 23.11.2022

После доработки 30.11.2022

Принята к печати 05.12.2022

Received

23.11.2022

Revision received

30.11.2022

Accepted

05.12.2022

