

СКРИНИНГ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ В РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Д.Ю. Селюцкая^{1*}, Е.Ю. Рыжих¹, Л.О. Минушкина^{1,2}, С.В. Кулешова¹, Е.В. Моляренко¹

¹ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

SCREENING FOR FAMILIAL HYPERLIPIDEMIA IN REAL OUTPATIENT PRACTICE

D.Yu. Selyutskaya^{1*}, E.Yu. Rizhikh¹, L.O. Minushkina^{1,2}, S.V. Kuleshova¹, E.V. Molyarenko¹

¹Polyclinic № 2 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: dashysik.91@mail.ru

Аннотация

Целью исследования было оценить возможности проведения скрининга семейной дислипидемии в рутинной амбулаторной практике на основании критериев голландских липидных клиник (ГЛК) (Dutch Lipid Clinic Network Score) с использованием возможностей лабораторной и медицинской информационных систем. Оппортунистический скрининг проведен среди 3850 лиц в возрасте до 55 лет для мужчин и до 60 лет у женщин, проходивших диспансеризацию в течение 9 мес. 2019 г. Отобрано 143 больных (37 мужчин и 106 женщин) с уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛНП) выше 4.9 ммоль/л, средний возраст 52.8±8.33 года. 11 пациентов имели уровень ЛНП выше 6.4 ммоль/л, 55 -отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. 9 больных на момент обследования уже имели ишемическую болезнь сердца. 8 больных имели признаки значимого стенозирующего атеросклероза сонных артерий (5 больных) и артерий нижних конечностей (3 больных). У 3 больных по данным амбулаторной карты фиксировалось наличие липоидной дуги роговицы, выявленной в молодом возрасте. У 2 больных данные обследования позволили говорить об определенной семейной гиперхолестеринемии (9 баллов по шкале ГЛК), у 11 больных – как о возможной (6-8 баллов). Для остальных 130 больных семейная гиперлипидемия может рассматриваться как вероятная. Частота определенной/возможной семейной гиперлипидемии (СГЛ) по шкале ГЛК в обследованной возрастной группе оказалась 1:296.

Ключевые слова: семейная гиперлипидемия, скрининг, холестерин, медицинская информационная система.

Abstract

The objective of the study was to assess the feasibility of screening for familial hyperlipidemia in routine outpatient practice based on the Dutch Lipid Clinic Network criteria, using the capabilities of laboratory and medical information systems. An opportunistic screening was carried out in 3850 patients under the age of 55 years for men and up to 60 years for women, who underwent periodic health examinations during 9 months in 2019. 143 patients (37 men and 106 women) with an LDL levels above 4.9 mmol/L and the median age of 52.8 ± 8.33 years were selected. 11 patients had LDL levels above 6.4 mmol/L, 55 patients had a family history of early cardiovascular disorders. Nine (9) patients already had coronary heart disease at the time of the examination. Eight (8) patients had signs of significant carotid artery stenosis (5 patients) and lower extremity arterial stenosis (3 patients) caused by atherosclerosis. The presence of Arcus senilis detected at a young age was noted in 3 patients, according to the outpatient medical record. In 2 patients, the screening findings indicated a definite familial hypercholesterolemia (9 points on the DLCNC scale) and possible familial hypercholesterolemia in 11 patients (6-8 points). For the remaining 130 patients, familial hyperlipidemia can be considered probable. The frequency of definite/possible FH on the DLCNC scale in the examined age group was 1:296.

Key words: familial hyperlipidemia, screening, cholesterol, medical information system.

Ссылка для цитирования: Селюцкая Д.Ю., Рыжих Е.Ю., Минушкина Л.О., Кулешова С.В., Моляренко Е.В. Скрининг семейной гиперлипидемии в реальной амбулаторной практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 31-36.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европе погибает более 4 млн человек. Профилактика определяется как скоординированная схема действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленная на устранение или сведение к минимуму влияния ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. ССЗ зани-

мают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов для данных заболеваний. Большинство пациентов выживают после первого эпизода ССЗ и находятся в группе с высоким риском рецидива. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска, в частности диабета и ожирения, увеличива-

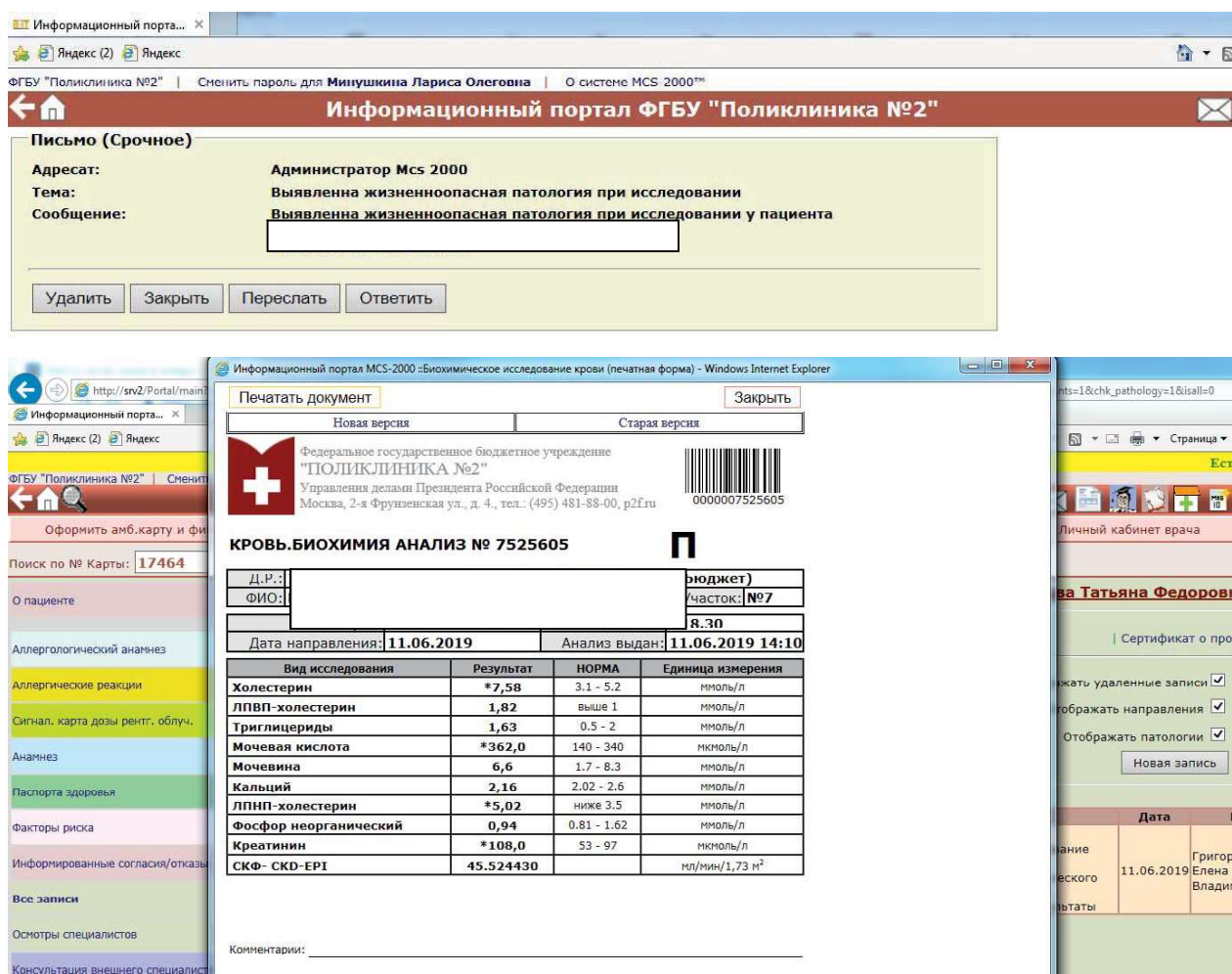


Рис. 2. Система оповещения о высоком уровне холестерина ЛНП в биохимическом анализе крови.

ского происхождения» [3], разработанных в рамках данной темы.

Всего прикрепленный контингент поликлиники составляет 9370 человек – 4076 мужчин и 5294 женщины. Распределение по возрасту представлено в табл. 1.

Из этих больных 465 страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями и получают гиполипидемическую терапию (группа активного наблюдения).

Первоначальный отбор пациентов для скрининга проводился по данным электронной медицинской карты и ЛСИ. В течение 9 мес. (февраль–октябрь 2019 г.) в поликлинике исследование уровня холестерина ЛНП было выполнено 5274 больным (3850 больным в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин), проходившим диспансеризацию.

Исследование уровня липидов крови проводилось в сыворотке венозной крови. Согласно требованиям клинических рекомендаций определение проводилось стандартным оптимизированным методом на биохимическом анализаторе Konelab 20XT реагентами фирмы «HUMAN»,

Германия. Липидный профиль исследовался ферментативными колориметрическими тестами с использованием антилипидного фактора для устранения мутности реакционной смеси.

Из электронной базы данных были отобраны лица, у которых уровень холестерина ЛНП был 5 ммоль/л и выше. При получении данного результата ЛИС заносила анализ в реестр и журнал жизнеоопасных изменений (рис. 1), а врачу кабинета профилактики и врачу-кардиологу автоматически генерировалось срочное сообщение в почте портала МИС (рис. 2). Сообщение позволяло прямо перейти к просмотру данных анализа пациента и его амбулаторной карты. В рамках данной работы мы ограничили возраст скринированных больных диапазоном до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин. Из анализа исключались лица, имевшие вторичный характер дислипидемий. Для отобранных пациентов проводилась дальнейшая оценка вероятности семейной гиперлипидемии по системе критериев Голландской сети липидных клиник (ГЛК) [4] (табл. 2). Также проводилась стандартная оценка риска пациентов по системе SCORE [5] и ASCVD [6].

Критерии Голландской сети липидных клиник

Критерии		Баллы
Семейный анамнез	Родственники первой линии родства с ранней ИБС	1
	Родственники первой линии родства с ЛНП > 95 персентиля (с учетом возраста, пола и страны)	1
	Родственники первой линии родства с кожными проявлениями	2
	Дети до 18 лет с повышенным уровнем ЛНП	2
Анамнез больного	Ранняя ИБС	2
	Ранняя ЦВБ или периферический атеросклероз	1
Осмотр	Сухожильные ксантомы	6
	Липоидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет	4
Уровень ЛНП, ммоль/л	>8,5	8
	6,5–8,4	5
	5,0–6,4	3
	4,0–4,9	1
Генетическое тестирование		
Выявление известной мутации гена LDLR, APOB или PCSK9		8

П р и м е ч а н и е: если больной набирает более 8 баллов, речь идет об определенной СГ, 6–8 баллов свидетельствует о возможной СГ, 3–5 баллов — о вероятной, менее 3 баллов — диагноз СГ маловероятен.

Результаты и обсуждение

За 9 мес. было отобрано 143 больных (37 мужчин и 106 женщин) с уровнем ЛНП выше 4,9 ммоль/л в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин, средний возраст $52,8 \pm 8,33$ года. В обследованной группе уровень общего холестерина составил в среднем $7,50 \pm 0,740$ ммоль/л, холестерина ЛНП — $5,16 \pm 0,369$ ммоль/л, триглицериды — $1,1 \pm 0,837$ ммоль/л, холестерин ЛВП — $1,24 \pm 0,478$ ммоль/л. У 11 пациентов уровень ЛНП превышал 6,4 ммоль/л. У 55 больных имелся отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. 9 больных на момент обследования страдали ишемической болезнью сердца, у 8 больных имелись признаки значимого стенозирующего атеросклероза сонных артерий (5 больных) и артерий нижних конечностей (3 больных). У 3 больных по данным амбулаторной карты фиксировалось наличие липоидной дуги роговицы, выявленной в молодом возрасте.

У всех пациентов был проведен расчет количества баллов по шкале ГЛК. Распределение количества баллов представлено в табл. 3.

Таким образом, у 2 больных данные обследования позволили говорить об определенной семейной гиперхолестеринемии, у 11 больных — как о возможной. Для остальных 130 больных семейная гиперлипидемия может расцениваться как вероятная. Частота определенной/возможной СГЛ по шкале ГЛК

в обследованной возрастной группе оказалась 1:296. Среди больных с определенной/возможной СГЛ у 4 проводилась гиполипидемическая терапия статинами, однако она была unsuccessful. Пациенты не достигали целевых значений ЛНП и имели плохую приверженность лечению.

Для обследованной группы больных была проведена оценка риска ССЗ по шкале SCORE, которая интегрирована в МИС с автоматическим расчетом риска по результатам диспансеризации, и калькулятору ASCVD. Высокий и очень высокий риск по шкале SCORE имели 8 больных, по шкале ASCVD — 14 больных. 11 больных были моложе 40 лет и риск оценить у них было невозможно.

Таблица 3

Оценка вероятности семейной дислипидемии по шкале ГЛК

Количество баллов по шкале ГЛК	Количество больных, n (%)
3	75 (53,1%)
4	43 (30,0%)
5	12 (8,4%)
6	9 (6,3%)
7	1 (0,7%)
8	1 (0,7%)
9	2 (1,4%)

Выявлению больных с семейной дислипидемией сегодня уделяется очень большое внимание. Это связано, с одной стороны, с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в этой группе пациентов, а с другой — с появлением новых возможностей по коррекции нарушений липидного обмена. Согласно современным рекомендациям, больные с семейной дислипидемией расцениваются как больные высокого риска, а при наличии значимых дополнительных факторов — как больные с очень высоким риском осложнений, что требует интенсивного снижения уровня липидов крови. Пациентам с СГХ с очень высоким риском (для первичной профилактики) рекомендуется снижение холестерина ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня с целевым значением менее 1,4 ммоль/л (менее 55 мг/дл). При недостижении целевого уровня холестерина ЛНП на фоне терапии статинами в максимальной переносимой дозе и эзетимибом к терапии могут быть добавлены ингибиторы PCSK9 [1]. Проведение скрининга таких больных рекомендуется среди пациентов с ранним дебютом ССЗ, при наличии отягощенного анамнеза ранних ССЗ, выявлении сухожильных ксантом или высокого уровня общего холестерина (выше 8 ммоль/л) и ЛНП (выше 4,9 ммоль/л).

Среди больных с ОКС доля пациентов с наличием клинических признаков СГХ наиболее высока. По данным проведенного метаанализа 22 исследований частота этого заболевания среди больных с ОКС может составлять 1:21, а в возрастной группе до 45 лет — 1:7 [7]. При этом проведение только ДНК-диагностики и диагностики на основании шкалы ГЛК показало сопоставимую частоту выявления заболевания (5 и 5,5%). Увеличение диагностической ценности скрининга может быть достигнуто при добавлении к диагностическому алгоритму оценки уровня Apo(a) [8]. Определение уровня Apo(a) особенно значимо увеличивает возможности выявления больных с СГЛ при уровне ЛНП ниже 6,5 ммоль/л, для больных с более высоким уровнем холестерина ЛНП диагностическая ценность определения этого маркера ниже [9]. Важно, что среди пациентов с диагностированной СГХ регистрируется более высокий уровень смертности, как в первый месяц после ОКС, так и при длительном наблюдении [10]. Более высокий риск ИБС и особенно ТИА и инсультов у больных с СГЛ, диагностированной на основе критериев Саймона-Брума, был выявлен в британском когортном проспективном исследовании, включавшем лиц, наблюдавшихся врачами общей практики [11].

При скрининге во взрослой популяции независимо от наличия ранее дебютировавших сердечно-сосудистых заболеваний частота диагностирова-

ния СГЛ не так высока. Например, в китайском регистре, включающем 39 205 лиц от 18 до 79 лет, частота выявления определенной/вероятной СГЛ по системе ГЛК составила 1:286 [12]. Во французском исследовании при проведении скрининга СГЛ в трех регионах на основании критериев ГЛК без генетического тестирования показана частота СГЛ 1:120 среди лиц в возрасте 34-79 лет. У 12% из них уже были выявлены ССЗ, 70% пациентов получали статины, только 13% их назначали в высоких дозах. При этом практически никто не достигал целевого уровня ЛНП, рекомендованного ранее существовавшей версией Европейских рекомендаций (1,8 ммоль/л для очень высокого риска, 2,5 ммоль/л для высокого) [13]. Это может говорить о недооценке значимости выраженной дислипидемии как фактора риска ССЗ в реальной практике. В Казахстане при скрининговом обследовании 8281 больного уровень холестерина ЛНП выше 4,9 ммоль/л был выявлен у 525 больных. Оказалось, что более 8 баллов по шкале ГЛК имели 2 больных, 6-8 баллов — еще 6 больных из этой группы [14]. В австралийском исследовании при проведении оппортунистического скрининга по обращению за исследованием уровня липидов крови среди 4943 взрослых лиц выявлено 106 больных (средний возраст $53,2 \pm 12,9$ года) с уровнем ЛНП выше 4,9 ммоль/л. Из них у 16 была выявлена определенная/вероятная СГЛ по критериям ГЛК. Таким образом, в популяции частота выявления составляет около 1:250 [15]. Эти данные наиболее близки к данным, полученным в нашем исследовании.

В целом во многих странах СГХ остается недостаточно часто диагностируемым заболеванием. Отработка путей выявления семейной дислипидемии, внедрение клинического скрининга на основании существующих алгоритмов и проведение генетического тестирования с использованием секвенирования следующего поколения позволяют выявлять большее число таких пациентов. При этом, как показал анализ клинической практики 12 стран Азиатско-Тихоокеанского региона, использование дорогостоящих методов диагностики и лечение современными гиполипидемическими препаратами, в том числе и ингибиторами PCSK9, является оправданным с точки зрения фармакоэкономики, так как позволяет существенно уменьшить затраты на лечение осложнений [16].

Нужно отметить, что в реальной практике часто используются неадекватные методы оценки риска для подобных больных. Как показало наше исследование, использование стандартной оценки риска по интегрированной в электронную медицинскую карту системе SCORE для данной категории пациентов ведет к недооценке риска. Аналогичные

данные были ранее показаны в большом международном европейском регистре больных с дислипидемиями, где у мужчин средний риск по системе SCORE был оценен в 4%, а у женщин — в 3% [17].

Необходимость выявления больных с выраженными дислипидемиями, в том числе с СГЛ, согласуется и с национальными клиническими рекомендациями, и с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 173н от 29 марта 2019 г. «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», в котором в отдельную группу выделены больные с высоким уровнем общего холестерина (выше 8 ммоль/л) и подчеркнута необходимость достижения у них целевых значений липидов крови. Внедрение в практику работы современных алгоритмов скрининга и использование возможностей МИС и ЛИС могут существенно облегчить эту задачу на практике.

Литература

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
2. Martin A.C., Bell D.A., Brett T., Watts G.F. Beyond cascade screening : detection of familial hypercholesterolaemia at childhood immunization and other strategies. *Curr. opin. lipidol.* 2017; 28 (4): 321–327.
3. Минушикина Л.О., Зотова И.В., Чумакова О.С., Королева О.С., Иосава И.К., Спешников Г.И., Затеищников Д.А. Диагностика сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно генетического происхождения. Москва, 2018, с. 207. ISBN 978-5-6041172-3-1.
4. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058.
5. Cooney M.T., Dudina A., Whincup P. et al. SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009;16:541–549.
6. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M. et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(14): 1785–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
7. 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; 35(10): 1322–1331. doi: 10.1016/j.cjca.2019.06.01.
8. Sun D., Cao Y.X., Li S. et al. A modified algorithm with lipoprotein(a) added for diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(10): 988–994. doi: 10.1002/clc.23251
9. Chan D.C., Pang J., Hooper A.J. et al. Effect of Lipoprotein(a) on the Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Does It Make a Difference in the Clinic? *Clin. Chem.* 2019; 65(10): 1258–1266. doi: 10.1373/clinchem.2019.306738.
10. Dyrbus K., Gqsior M., Desperak P. et al. 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; 288:33–41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899.
11. Iyen B., Qureshi N., Kai J. et al. Risk of cardiovascular disease outcomes in primary care subjects with familial hypercholesterolaemia: A cohort study. *Atherosclerosis*. 2019; 287: 8–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.017.
12. Wang Y., Li Y., Liu X. et al. The prevalence and related factors of familial hypercholesterolemia in rural population of China using Chinese modified Dutch Lipid Clinic Network definition. *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 837. doi: 10.1186/s12889-019-7212-4.
13. Bérard E., Bongard V., Haas B. et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France. *Can. J. Cardiol.* 2019; 35(6):744–752. doi: 10.1016/j.cjca.2019.02.013.
14. Lunegova O.S., Mirrakhimov A.E., Hodzhiboboev E. et al. The frequency of familial hypercholesterolemia amongst patients in the outpatient clinic of the tertiary specialized cardiology center in Kyrgyzstan. *Atheroscler. Suppl.* 1. 2019; 36: 1–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis sup.2019.01.001.
15. Mirzaee S., Choy K.W., Doery J.C.G. et al. The tertiary hospital laboratory; a novel avenue of opportunistic screening of familial hypercholesterolemia. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019; 23:100354. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100354.
16. Pang J., Chan D.C., Hu M. et al. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the «Ten Countries Study». *J. Clin. Lipidol.* 2019; 13(2):287–300. doi: 10.1016/j.jacl.2019.01.009.
17. Langlois M.R., Descamps O.S., van der Laarse A. et al. EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. 2014; 233(1): 83–90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016.

Конфликт интересов отсутствует