

Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области

Игорь Владимирович Сергиенко, Алексей Аркадьевич Аншелес*

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Цель. Оценить распространенность семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в выборке пациентов Москвы и Московской области с гиперхолестеринемией (ГХС) на основании показателей липидного спектра, а также инструментальных методов обследования.

Материал и методы. В исследование включены две выборки пациентов старше 18 лет с уровнем общего холестерина (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 4,9$ ммоль/л. Пациенты первой выборки (n=60) включены с целью определения частоты вторичных гиперлипидемий при впервые выявленной ГХС с измерением уровня гормонов щитовидной железы, глюкозы и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}). У пациентов второй выборки (n=432) в рамках Российского регистра СГХС (RoCGHC) изучалась фармакотерапия, липидный профиль, расчет вероятности диагноза СГХС по критериям Голландских липидных клиник и Британским критериям (S. Vroom), дуплексное сканирование сонных артерий, перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузочной пробой.

Результаты. Частота встречаемости вторичных дислипидемий, обусловленных сахарным диабетом или гипотиреозом у пациентов с выраженной ГХС, составила 18,3%. В структуре гиполипидемической терапии у лиц с выраженной ГХС преобладает монотерапия аторвастатином (34,2%) или розувастатином (31,8%), комбинированная терапия статинами с другими гиполипидемическими препаратами (24,4%). Частота определенной СГХС по Голландским диагностическим критериям в исследуемой выборке пациентов с ГХС составила 15,3%, возможной – 18,1%. Пациенты с определенным диагнозом СГХС имели более высокий уровень ОХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p < 0,001$), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 ($p < 0,001$), более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; $p = 0,02$) и триглицеридов ($p < 0,001$), при этом уровни ХС ЛПВП отличаются только в группе пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии. Пациенты с ГХС, находящиеся на гиполипидемической терапии, имели более высокие значения суммарного процента стенозов, числа атеросклеротических бляшек, толщину комплекса интима-медиа ($p < 0,001$). Пациенты на гиполипидемической терапии с определенным и возможным диагнозом СГХС имеют статистически значимо худшие значения показателей дуплексного сканирования. Последние имеют прямые связи с возрастом у обеих терапевтических групп и со значением ОХС в анамнезе в группе пациентов на гиполипидемической терапии ($p < 0,01$). У пациентов с ГХС и установленной ишемической болезнью сердца выявлена более высокая частота положительной нагрузочной пробы, более высокие значения показателей неоднородности и тяжести нарушений перфузии миокарда левого желудочка.

Закключение. Пациенты с выраженной ГХС и подозрением на СГХС в исследуемом регионе характеризуются удовлетворительной информированностью, но низкой приверженностью к терапии, которая, к тому же, крайне редко оказывается достаточной для достижения целевых значений ХС ЛПНП и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Это приводит к ранним проявлениям атеросклероза, включая характерные прогрессирующие нарушения кровоснабжения миокарда. Несмотря на проводимую работу по первичной профилактике, целесообразно рекомендовать направление таких пациентов в специализированные клиники для получения более квалифицированных консультаций и подбора оптимальной гиполипидемической терапии с обязательным дальнейшим контролем ее эффективности.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, профилактика, гиполипидемическая терапия, дуплексное сканирование, однофотонная эмиссионная томография, перфузия миокарда.

Для цитирования: Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):77-87. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-77-87

Identification of Patients with Familial Hypercholesterolemia in the Russian Population Using the Example of Moscow City and Moscow Region

Igor V. Sergienko, Alexey A. Ansheles*

National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) in a sample of Moscow city and Moscow region patients with hypercholesterolemia (HCh) based on lipid spectrum and instrumental methods.

Material and methods. The study included two samples of patients (age > 18 years), with total cholesterol (TCh) level ≥ 7.5 mmol/l and/or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level ≥ 4.9 mmol/l. First sample (n=60) was included to determine secondary hyperlipidemia frequency in newly diagnosed HCh, with measurement of thyroid hormone, glucose and glycated hemoglobin (Hb_{A1c}) levels. Patients of the second sample (n=432) from Russian registry of FH (RuFH) were studied by drug therapy assessment, lipid profile measurements, calculation of FH probability according to Dutch and British criteria, carotids duplex scanning (CDS), cardiac perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) using rest/stress protocol.

Results. The incidence of secondary dyslipidemia due to diabetes or hypothyroidism in patients with severe HCh was 18.3%. Monotherapy with atorvastatin (34.2%) or rosuvastatin (31.8%), combined therapy with statins and other lipid-lowering drugs (24.4%) prevails in the structure of lipid-lowering therapy in patients with severe HCh. The frequency of "definite" FH according to Dutch criteria in HCh patients was 15.3%, "probable" – 18.1%. Patients with definite FH diagnosis showed higher level of TCh ($p < 0.001$), LDL cholesterol ($p < 0.001$), proprotein convertase subtilisin/kexin type

9 ($p < 0.001$), lower high-density lipoprotein (HDL; $p = 0.02$), and triglycerides ($p < 0.001$). At that HDL cholesterol levels differed only in patients treated with lipid-lowering drugs. Patients with lipid-lowering therapy had significantly higher values of total stenosis percent, the number of plaques, intima-media complex thickness ($p < 0.001$). Patients with lipid-lowering therapy with a definite and probable FH diagnosis had significantly worse values of CDS parameters. CDS parameters correlated with age in both therapeutic groups, and with maximal TCh levels in history in lipid-lowering therapy group ($p < 0.01$). Patients with HCh and established ischemic heart disease showed higher frequency of positive exercise test result, higher values of left ventricle myocardial perfusion heterogeneity and defect severity parameters according to SPECT.

Conclusion. Patients with severe HCh and suspected FH in Moscow city and region demonstrate satisfactory awareness, but low adherence to therapy, which is also extremely rarely sufficient to achieve target LDL levels and reduce coronary risks. This leads to early manifestations of atherosclerosis, including characteristic progressive impairments of myocardial perfusion. Despite the ongoing work on primary prevention, it is advisable to recommend sending such patients to specialized clinics for more qualified consultations and selection of optimal lipid-lowering therapy with mandatory further monitoring of its effectiveness.

Keywords: familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, prevention, lipid-lowering therapy, duplex scanning, single-photon emission tomography, myocardial perfusion.

For citation: Sergienko I.V., Ansheles A.A. Radionuclide Identification of Patients with Familial Hypercholesterolemia in the Russian Population Using the Example of Moscow City and Moscow Region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):77-87. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-77-87

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.ansheles@gmail.com

Received / Поступила: 07.07.2017

Accepted / Принята в печать: 24.08.2017

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным заболеванием, вызываемым генетическими мутациями. Они приводят к стойкому повышению липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), что сопровождается 20-ти кратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца. СГХС – относительно распространенное наследственное нарушение метаболизма липопротеидов в общей популяции (распространенность гетерозиготной СГХС – 1:300-500, гомозиготной СГХС – 1:1 млн.) [1].

Истинное количество больных СГХС в России неизвестно, поскольку отсутствуют программы для скрининга данных пациентов. Оценка распространенности данного заболевания в РФ в настоящее время базируется на результатах эпидемиологических исследований, проведенных в других странах, где существуют национальные регистры больных СГХС. Благодаря этим регистрам достигнуты результаты по раннему выявлению этой категории пациентов. Общепринятыми считаются критерии Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (Dutch Lipid Clinic Network), регистр Саймона Брума (Simon Broome Register), а также MEDPED.

Важно подчеркнуть, что СГХС – это заболевание с известными и эффективными методами лечения. Больные нуждаются в приеме лекарственных препаратов, корректирующих нарушения липидного обмена (статины, секвестранты желчных кислот, ингибиторы абсорбции холестерина). Создание регистров позволит оптимизировать выявление больных с СГХС, улучшить информированность больных о своем заболевании, повысить эффективность лечения и

значимо снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2].

Высокий риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) у этих пациентов диктует необходимость использования наиболее чувствительных методов выявления ранних нарушений кровоснабжения миокарда, вызванных атеросклеротическими нарушениями микроциркуляции. В этом плане незаменимым остается метод перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, поскольку данный радиофармпрепарат (РФП) проникает через мембрану интактных кардиомиоцитов и удерживается в митохондриях [3]. Это позволяет визуализировать клеточную перфузию миокарда с возможностью оценки тяжести преходящей ишемии миокарда, обусловленной как коронарогенными, так и некоронарогенными причинами [4].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучения возможностей лабораторных и клинко-инструментальных методов исследования для выявления больных с семейной гиперхолестеринемией в рамках Москвы и Московской области. В задачи исследования была включена оценка частоты встречаемости СГХС и вторичных дислипидемий (обусловленных сахарным диабетом, гипотиреозом), выраженности атеросклероза сонных артерий, данных о перфузии миокарда левого желудочка по данным ОЭКТ, структуры гиполипидемической терапии у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и различной вероятностью диагноза СГХС.

Материал и методы

В исследование включены две выборки пациентов в возрасте старше 18 лет с уровнем общего холестерина (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л. Отбор пациентов проводился на основании показателей липидного спектра по базам данных лабораторий Инвитро г. Москвы и Московской области с последующим включением в Российский регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС).

Пациенты первой выборки ($n=60$), из них 26 мужчин (43,3%), были включены в исследование с целью определения частоты вторичных гиперлипидемий у пациентов с впервые выявленной ГХС. У данных пациентов в расчеты были включены уровни тиреотропного гормона (ТТГ), глюкозы и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}). Поскольку пациенты с вторичной гиперлипидемией не могли быть включены в регистр РоСГХС (согласно его критериям исключения), их набор и обследование было проведено обособленно в ГБУ «Клинико-диагностический центр №4» г. Москвы. Средний возраст пациентов данной выборки составил 57 ± 13 лет, максимальный уровень ОХС в анамнезе – $8,8$ ($7,7-10,1$) ммоль/л.

Пациенты второй выборки ($n=432$) были обследованы в ФГБУ РКНПК МЗ РФ, и после подписания информированного согласия включены в регистр РоСГХС. Всем пациентам был выполнен сбор анамнеза, оценка факторов риска, сопутствующих заболеваний, в рамках основного визита был выполнен сбор данных о медикаментозной терапии, проведено повторное измерение показателей липидного профиля по стандартным протоколам, расчет риска ССО по шкале SCORE (в случае ее применимости), расчет вероятности диагноза СГХС по критериям Голландских липидных клиник и британским критериям (S. Broom) [5]. Уровень PCSK9 в плазме крови измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» (R&D Systems, USA), результаты фиксировались на микропланшетном ридере SUNRISE (Tecan, Австрия). У 417 пациентов (96,5%) выполнено дуплексное сканирование сонных артерий. В обработку была включена информация о количестве атеросклеротических бляшек (АСБ) и сумме процентных значений стенозов общих, внутренних и бифуркаций сонных артерий. У большинства обследуемых ($n=386$) была измерена толщина комплекса интимамедиа (ТИМ), при этом в расчеты было включено среднее арифметическое значение ТИМ справа и слева ($ТИМ_{cp}$).

Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -МИБИ по протоколу покой/нагрузка проводилась у двух групп пациентов. Целью проведения ОЭКТ миокарда у пациентов

группы 1 была оценка тяжести стабильных и преходящих нарушений перфузии, оценка характера и распространенности преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов с ГХС и документированным диагнозом ИБС. Целью проведения ОЭКТ миокарда у пациентов группы 2 была оценка изолированного влияния гиперхолестеринемии на клеточную перфузию миокарда. В данную подгруппу вошли 36 асимптомных пациентов, у которых были исключены какие-либо другие факторы, способные повлиять на перфузию миокарда. Оценка результатов ОЭКТ миокарда включала расчет количественных показателей неравномерности и тяжести нарушений перфузии ЛЖ (σ_{het} и σ_{sev}).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программного пакета SPSS 23 (IBM, США). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ или Me (Q_1-Q_3). Учитывая наличие четырех групп вероятности диагноза СГХС и наличия дополнительных факторов (в частности, влияния терапевтического фона), в расчетах применена общая линейная модель (GLM), включающая методы дисперсионного (ANOVA) анализа с последующим post-hoc-анализом по Шеффе. При сравнении категориальных данных использовался критерий χ^2 , корреляционный анализ проводился по Пирсону. При уровне значимости $p < 0,05$ межгрупповые различия трактовались как статистически значимые, $0,05 < p < 0,1$ – как тенденция.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов, обследуемых вне регистра РоСГХС ($n=60$), уровень Hb_{A1c} составил $5,8 \pm 0,9\%$, при этом значение $\geq 6,5\%$ выявлено у 7 (11,7%) пациентов (2 мужчин и 5 женщин), уровень глюкозы – $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень ТТГ составил $2,54 \pm 0,98$ мМЕ/л, при этом его значение $> 4,0$ мМЕ/л выявлено у 6 (10%) пациентов. Из них у 4 (6,7%, 1 мужчина и 3 женщины) пациентов уровень ТТГ превышал 1,5 верхней границы нормы (6,0 мМЕ/л). Таким образом, вторичная гиперлипидемия заподозрена у 11 пациентов из 60 (18,3%). После медикаментозной коррекции уровня глюкозы и ТТГ липидный профиль был измерен повторно. Медиана ОХС составила $6,4$ [$5,1-6,9$] ммоль/л, максимальное значение не превышало $7,5$ ммоль/л, что указывало на вторичный характер гиперлипидемии у этих пациентов. Обследование данной подгруппы подтвердило, что набор пациентов в российский регистр РоСГХС проводился с исключением вторичной гиперлипидемии, и в данный регистр не попали пациенты с выраженным гипотиреозом и декомпенсированным сахарным диабетом.

В группе пациентов, включенных в регистр РоСГХС ($n=432$), утолщение ахиллового сухожилия отмечалось у 37 (8,6%) пациентов, среди их родственников

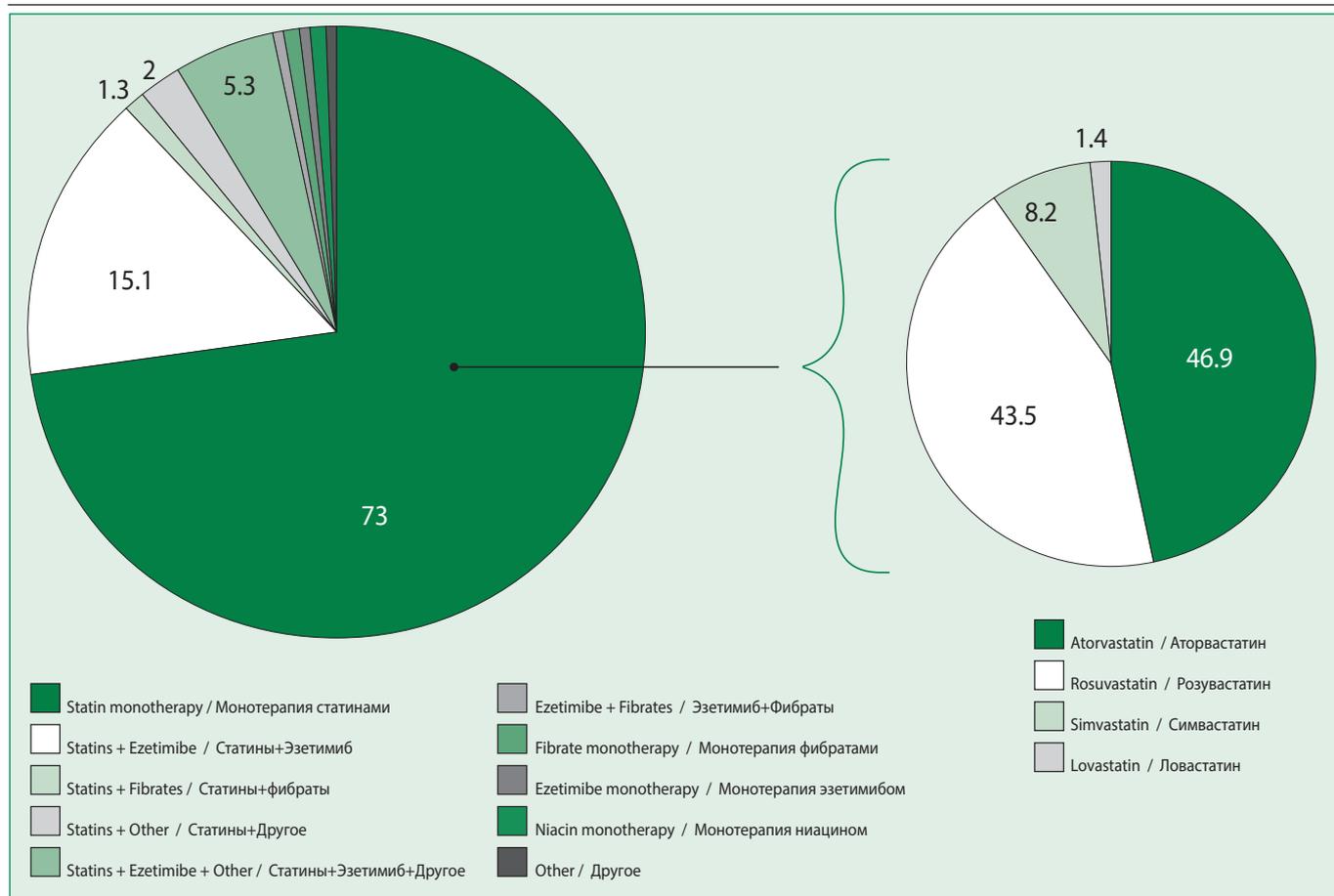


Figure 1. Structure of lipid-lowering therapy in patients with hypercholesterolemia
Рисунок 1. Структура гиполипидемической терапии у пациентов с ГХС

– в 3,5% случаев. У 77 (17,8%) пациентов ГХС была диагностирована впервые.

В регистр включались пациенты с различным терапевтическим фоном. Из 432 пациентов 280 (64,8%) не находились на гиполипидемической терапии, при том, что 223 (79,4%) из них знали о наличии у себя ГХС. Более того, из 84 пациентов с документированной ИБС на гиполипидемической терапии находились лишь 65 (77,3%). Средние значения уровня ОХС при измерении на основном визите составили 8,2 (7,7-9,0) ммоль/л, ХС ЛПНП – 5,9 (5,4-6,8) ммоль/л. При этом в группах пациентов, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии, эти значения не различались ($p=0,94$ и $p=0,40$, соответственно). Это связано с тем, что в группе пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии, были статистически значимо более высокие уровни ОХС в анамнезе ($p<0,001$).

Из 152 пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии, 147 (96,7%) принимали статины, в том числе, 36 (24,4%) – в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами. Структура гиполипидемической терапии в данной группе пациентов приведена на рис. 1. При этом, несмотря на назначе-

ние гиполипидемических препаратов, уровень ОХС на основном визите $<7,5$ ммоль/л отмечался лишь у 31 (20,4%), $<5,0$ ммоль/л – у 15 (9,9%) пациентов. Это может свидетельствовать о том, что при относительно хорошей информированности пациентов о наличии ГХС, их приверженность к гиполипидемической терапии является низкой, за исключением небольшой группы пациентов с наиболее тяжелой ГХС. Также это означает, что пациенты, находящиеся и не находящиеся на гиполипидемической терапии, представляют собой две группы, сильно различающиеся по клиническому состоянию и ведению, что требует отдельного подхода к анализу их клинических и инструментальных данных, полученных на основном визите.

Определенный диагноз СГХС, согласно критериям Голландских липидных клиник, был установлен у 66 (15,3%) пациентов (рис. 2). Результаты по Голландской и Британской шкалам в целом демонстрировали достаточную согласованность. Большинство расхождений, по-видимому, можно связать с тем, что по Голландским критериям имеется 4 градации вероятности диагноза СГХС, в то время как по Британским – только 3 [6]. Однако были выявлены и диаметрально проти-

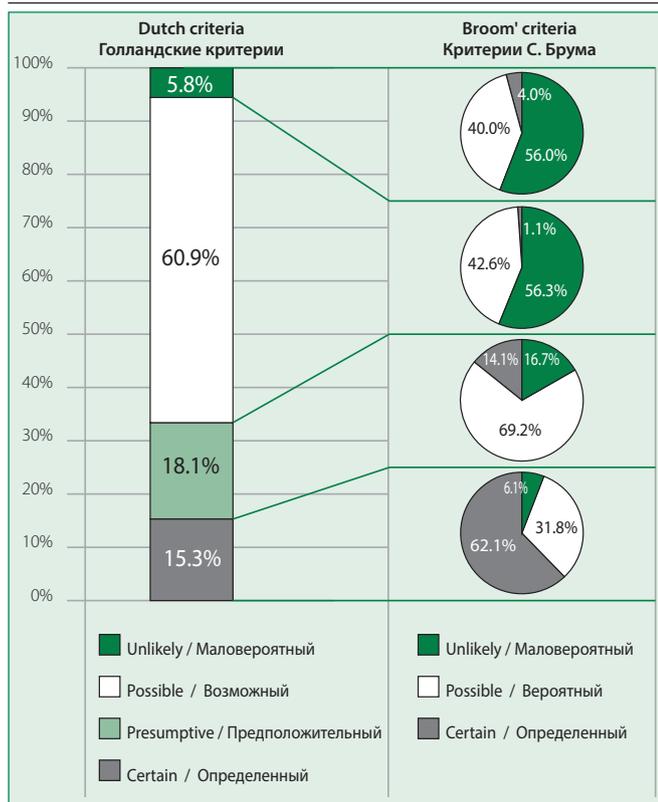


Figure 2. The probability structure of the diagnosis of familial hypercholesterolemia according to the Dutch criteria, and a comparison of these data with the results on the Broome' criteria

Рисунок 2. Структура вероятности диагноза СГХС согласно Голландским критериям, и сопоставление этих данных с результатами по шкале С. Брума

воположные случаи, которые следует рассмотреть более подробно. Так, определенный диагноз СГХС по Голландским критериям и маловероятный по Британским критериям был отмечен у 4 пациентов. У 3 из них отмечалось наличие липоидной дуги роговицы в возрасте до 45 лет (+4 балла), в том числе у 1 – в сочетании с установленной ранней ИБС (+2 балла), еще у 1 – наличие ЦВБ (+1 балл). В сочетании с высоким уровнем ХС ЛПНП число баллов Голландской шкалы у этих пациентов был >8, в то время как ни одного из пунктов Британских критериев отмечено не было. Обратная ситуация (определенный диагноз СГХС по Британским критериям и маловероятный по Голландским критериям) отмечалась у 1 пациента, имевшего тяжелый наследственный анамнез и максимальный уровень ОХС 11 ммоль/л, однако не имевшего персонального анамнеза, стигм, и находящегося на гиполипидемической терапии (на основном визите его уровень ОХС был 4,1 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,5 ммоль/л), что дало ему всего 2 балла по Голландской шкале. Таким образом, можно предположить несколько причин несогласованности данных двух шкал:

1. Отсутствие в Британской шкале таких признаков, как липоидная дуга роговицы, ИБС, ЦВБ (недооценка при наличии этих признаков)

2. Применение шкал к пациенту, находящемуся на терапии, эффективно снижающей уровень ХС ЛПНП (при этом число баллов Голландской шкалы будет занижено, а Британские критерии формально неприменимы при уровне ХС ЛПНП <4,9 ммоль/л)

3. Отсутствие данных генетического анализа, которые могли бы уравнивать результаты обеих шкал.

Согласно текущим Российским рекомендациям (2017) для выявления пациентов с СГХС считается возможным использование Голландских критериев без генетического анализа [7]. В связи с этим во избежание ошибочной оценки целесообразной видится оценка вероятности диагноза СГХС с одновременным использованием обеих шкал.

В рамках данного исследования было установлено, что пациенты на ГЛ-терапии и без нее представляют собой клинически различные группы, что требует их отдельного анализа. В частности, распределение вероятностей диагноза СГХС статистически значимо различалось в группах пациентов, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии (табл. 1).

Как следует из табл. 1, различия между уровнями ХС ЛПНП и PCSK9 в группах с различной вероятностью диагноза СГХС отмечался только у пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии.

Риск ССО по шкале SCORE был применим у 209 (48%) пациентов, в том числе, у 10 пациентов с установленным диагнозом СГХС согласно Голландским критериям, у 23 – с предположительным, у 162 – возможным и у 14 – маловероятным. Средние значения баллов SCORE составили 2 (1-4), высокий или очень высокий риск SCORE отмечен у 45 (21,5%) пациентов. При этом статистически значимых различий по бальной оценке SCORE в указанных группах выявлено не было (p=0,59). Это указывает на необходимость с осторожностью использовать шкалу SCORE применительно к пациентам с ГХС и отсутствием ИБС (и других состояний, при которых априори устанавливается высокий или очень высокий риск ССО).

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий приведены в табл. 2. Статистически значимые различия показателей дуплексного сканирования при различной вероятности СГХС отмечались только у пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии.

Несмотря на то, что все исследуемые показатели дуплексного сканирования были достоверно хуже у пациентов с более высокой вероятностью СГХС, их связей с показателями липидного профиля на основном визите выявлено не было, как в целом, так и раз-

Table 1. Laboratory indices in patient groups by factors of probability of diagnosis of familial hypercholesterolemia and the presence of lipid-lowering therapy

Таблица 1. Лабораторные показатели в группах пациентов по факторам вероятности диагноза СГХС и наличия гиполипидемической терапии

Диагноз СГХС согласно Голландским критериям	1: Определенный	2: Предположительный	3: Возможный	4: Маловероятный	p*		
					Все	ГЛТ+	ГЛТ-
ОХС, ммоль/л	10,7 (8,1-12,8)	9,0 (8,0-9,7)	8,0 (7,7-8,5)	7,7 (7,5-7,9)	<0,001	<0,01	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	8,6 (6,1-10,2)	6,9 (6,2-7,4)	5,8 (5,5-6,1)	4,6 (4,2-4,9)	<0,001	<0,01	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,4±0,4	1,5±0,4	1,5±0,6	0,02	<0,01	0,63
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,1-2,1)	1,5 (1,0-2,0)	1,6 (1,2-2,3)	3,1 (2,0-4,5)	<0,001	<0,01	<0,01
СРБ, мг/дл	0,17 (0,10-0,73)	0,55 (0,17-1,00)	0,60 (0,10-1,30)	0,95 (0,70-1,20)	0,82	0,69	0,94
РСК9, мг/дл	530,3±251,2	374,1±149,8	355,2±109,1	399,4±85,9	<0,001	<0,005	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,7	5,4±0,7	5,6±0,8	5,6±0,8	0,13	0,77	0,40

*Общая линейная модель
ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок, ГЛТ – гиполипидемическая терапия

Table 2. Parameters of duplex scanning of carotid arteries in patient groups by factors of probability of diagnosis of familial hypercholesterolemia and the presence of lipid-lowering therapy

Таблица 2. Показатели дуплексного сканирования сонных артерий в группах пациентов по факторам вероятности диагноза СГХС и наличия гиполипидемической терапии

Диагноз СГХС согласно Голландским критериям	1: Определенный	2: Предположительный	3: Возможный	4: Маловероятный	p*		
					Все	ГЛТ+	ГЛТ-
Суммарный % стенозов СА	110±85	82±74	64±58	20 (0-58)	<0,001	<0,001	0,06
Число АСБ	3,8±2,3	3,3±2,4	2,6±1,8	2,1±1,5	<0,001	<0,001	0,40
ТИМ _{ср}	0,87±0,23	0,74±0,24	0,69±0,17	0,61±0,15	<0,001	<0,001	0,15

*Общая линейная модель
СА – сонная артерия, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ТИМ – толщина интима-медиа, ГЛТ – гиполипидемическая терапия

Table 3. Parameters of the loading test and perfusion single-photon emission tomography of the myocardium in patients with different probability of diagnosis of familial hypercholesterolemia and established ischemic heart disease (group 1) or without ischemic heart disease (group 2)

Таблица 3. Показатели нагрузочной пробы и перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов с различной вероятностью диагноза СГХС и установленной ИБС (группа 1) или без ИБС (группа 2)

Диагноз СГХС согласно Голландским критериям	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=32)		p* (общая модель)
	1: Определенный (n=13)	2: Предположительный (n=19)	2: Предположительный (n=9)	3: Возможный (n=27)	
Положительный результат нагрузочной пробы	5 (38,5%)	7 (58,3%)	0 (0%)	1 (3,7%)	<0,01**
METS	4,4±1,4	4,7±1,3	5,4±1,2	5,8±1,8	0,08
ФВ ЛЖ	59±10	58±11	66±8	68±9	0,15
Rest σ_{sev}	23,8±2,6	23,2±3,8	19,9±2,9	19,4±3,6	<0,001
Rest σ_{net}	6,8±0,6	6,6±0,4	6,6±0,8	6,0±0,6	<0,001

*Общая линейная модель, **тест тренд- χ^2 для таблицы 4x2
METS - metabolic equivalent task score
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

дельно у пациентов, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии. При этом следует отметить несколько более заметную корреляцию ХС ЛПВП с суммарным % стенозов сонных артерий

($r=-0,23$; $p<0,01$), числом АСБ ($r=-0,22$; $p<0,01$), ТИМ_{ср} ($r=-0,17$; $p<0,01$). Это можно объяснить тем, что уровни ОХС и ХС ЛПНП заметно варьировались на фоне терапии, в то время как уровень ХС ЛПВП на

фоне гиполипидемической терапии может изменяться не в столь значительной мере. При этом выявлены ожидаемые закономерности между показателями дуплексного сканирования и возрастом, а также с максимальным уровнем ОХС в анамнезе.

Перфузионная ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ выполнялась пациентам с ГХС по одному и тому же протоколу, в покое и после нагрузочной пробы. Однако контингент пациентов был различным, следовательно, различными были и задачи проведения данного исследования. Из 32 пациентов группы 1 (пациенты с ИБС) у 19, согласно Голландским критериям, был предположительных диагноз СГХС, у 13 – определенный. Из 36 пациентов группы 2 (асимптомные пациенты без ИБС) у 27 был возможный диагноз СГЗС, у 9 – предположительный. Таким образом, сформировалось 4 группы пациентов с выполненной ОЭКТ миокарда. При визуальном анализе томосцинтиграмм миокарда ЛЖ у всех пациентов отмечалась визуальная неравномерность перфузии миокарда, более выраженная при исследовании в покое и у пациентов 1 группы. Достоверных признаков преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов 2 группы не выявлялось. В группе 1 чаще отмечался положительный результат нагрузочной пробы, а преходящая ишемия трактовалась как достоверная у 13 пациентов (40,6%), и являлась в этих случаях субстратом установленной ИБС. Сравнение результатов нагрузочной пробы и количественных параметров нарушений перфузии в данных группах приведено в табл. 3.

В группе 2 выполнен корреляционный анализ параметров липидного профиля и неравномерности перфузии миокарда. Параметры тяжести нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в покое увеличивались по мере увеличения вероятности диагноза СГХС, и имели прямую корреляцию с уровнем ОХС и ХС ЛПНП (рис. 3).

Таким образом, в нашей работе получены данные о частоте встречаемости вторичных дислипидемий, обусловленных СД или гипотиреозом у пациентов с выраженной ГХС, она составила 18,3%. С одной стороны, это значение не столь высоко, с другой – оно требует исключения вторичной ДЛП у каждого пациента с повышенном уровнем ОХС, особенно, с учетом того, что такой анализ провести достаточно просто даже в первичном звене здравоохранения. При выявлении патологии щитовидной железы, сахарного диабета и других эндокринных заболеваний на первое место выходит коррекция проявлений этих заболеваний. Однако в случае сохранения высокого уровня ОХС после нормализации уровня глюкозы и компенсации гипотиреоза необходимо проводить коррекцию дислипидемии, поскольку нельзя исключить наличие смешанной патологии. В частности, сочетание сахарного диабета и высокого уровня ОХС не позволяет полностью исключить наличие СГХС [8]. Поэтому диагностика и лечение в этих случаях должны вестись одновременно по двум направлениям: терапия основного заболевания и коррекция дислипидемии.

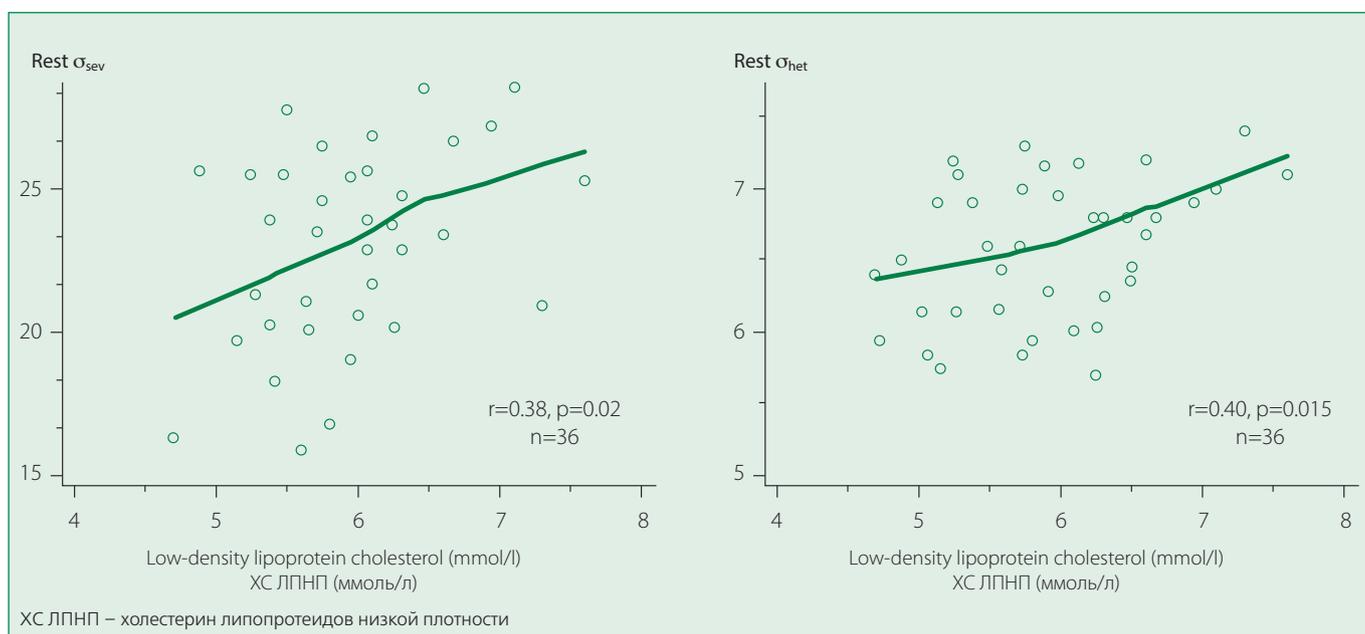


Figure 3. Relationship between Rest $\sigma_{sev}/\sigma_{het}$ and levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia

Рисунок 3. Связь Rest $\sigma_{sev}/\sigma_{het}$ с ХС ЛПНП у пациентов с ГХС
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Достаточно обнадеживающие результаты получены при анализе структуры гиполипидемической терапии у лиц с выраженной ГХС. Так, чаще всего используются те статины, с которыми возможно проводить достаточно интенсивную гиполипидемическую терапию, а именно – аторвастатин и розувастатин. Кроме того, отмечается достаточно высокая частота использования комбинированной гиполипидемической терапии, в частности, статинов в сочетании с эзетимибом. Это обнадеживающая тенденция, поскольку известно, что монотерапия статинами позволяет снизить уровень ОХС максимум на 55%, а это зачастую недостаточно для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, особенно у пациентов с очень высоким риском [9]. С другой стороны, оказалось, что, несмотря на назначение гиполипидемической терапии, пациенты на основном визите крайне редко демонстрировали достижение целевого уровня ОХС или хотя бы снижение уровня ОХС ниже 5 ммоль/л. Это может свидетельствовать о том, что высокая информированность врачей сочетается с их нежеланием использовать высокие дозы статинов, или усиливать гиполипидемическую терапию добавлением второго препарата, а также с низкой комплаентностью самих пациентов [10, 11]. Эта ситуация настораживает, поскольку в этом случае и у пациентов, и у врачей складывается ложное впечатление высокой эффективности проводимого лечения, которое, однако, по факту не снижает риск ССО. Наши данные позволяют предположить, что статины в общей клинической практике зачастую назначаются формальным образом и без должного контроля достижения целевых уровней ХС ЛПНП как со стороны врача, так и со стороны пациента, плохо информированного о рисках осложнений в случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП, что согласуется с зарубежными данными [12].

В нашей работе частота установления определенного диагноза СГХС согласно Голландским критериям составила 15,3%. Это небольшой показатель, свидетельствующий о том, что у большинства пациентов с выраженной ГХС (уровнем ОХС > 7,5 ммоль/л) диагноз СГХС маловероятен. В основном, наблюдаемую ГХС можно охарактеризовать как ГХС, имеющую семейный характер. Следует отметить, что деление вероятности СГХС на различные категории как по Голландским диагностическим критериям, так и по критериям С. Брума, носит несколько условный характер, поскольку положительный результат генетического теста автоматически означает определенный диагноз СГХС [13]. То есть, диагноз СГХС в излишне большой степени зависит от того, в каком объеме в конкретном случае врачом были задействованы доступные диагностические возможности. К сожалению, высокая стоимость генетического теста, его низкая рас-

пространенность, отсутствие баз данных пациентов с наличием мутаций, в особенности, характерных для российской популяции, не позволяет в полной степени использовать данные диагностические критерии [14].

Выявление различий в липидном спектре у пациентов с различной вероятностью СГХС, в том числе, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии, вполне ожидаемо. Однако наши результаты указывают на то, что прием пациентом гиполипидемических препаратов может ввести врача в заблуждение в плане как постановки, так и исключения диагноза СГХС, поскольку параметры липидного спектра могут изменяться на фоне терапии. То есть, использование критериев вероятности диагноза СГХС правомочно лишь с данными анализа липидного профиля, полученного при отсутствии гиполипидемической терапии.

Анализ данных дуплексного сканирования у пациентов с ГХС указывает на более выраженные поражения сонных артерий у пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии, а в рамках этой подгруппы – у лиц с высокой вероятностью диагноза СГХС. На первый взгляд, в этих результатах имеется противоречие: пациенты, находящиеся на гиполипидемической терапии демонстрируют более значимые атеросклеротические поражения сонных артерий. Однако это вполне объяснимо, поскольку назначение гиполипидемических препаратов зачастую происходит не при выявлении высокого риска у пациента, а только лишь при наличии клинических проявлений, в первую очередь – инфарктов, инсультов, ишемической болезни сердца, и во вторую очередь – при выявлении поражения сонных артерий. Лишь при наличии распространенного атеросклеротического поражения или большого количества АСБ врач назначает пациенту гиполипидемические препараты, а пациент при этом проявляет большую приверженность к терапии, поскольку ему был продемонстрирован осязаемый, понятный ему субстрат атеросклероза [15, 16]. При этом понятия высокого и очень высокого риска упускаются из вида и не используются врачом для мотивации пациентов. Информированность о том, что за собой влекут данные категории риска у пациентов либо отсутствует, либо не играет для них роли ввиду отсутствия осязаемого субстрата возникающего заболевания [17].

В рамках данного исследования были выявлены связи между параметрами дуплексного сканирования и возрастом пациентов, а также максимальным уровнем ОХС в анамнезе. При этом аналогичной зависимости с текущим уровнем ОХС выявлено не было. Это указывает на то, что прогрессирование атеросклероза связано не столько с максимально зафиксированным уровнем ОХС в анамнезе, сколько с временем экспо-

зиции выраженной ГХС (то есть любого значения ОХС выше 7,5 ммоль/л) до того, как была начата гиполипидемическая терапия. В рамках регистра не удалось провести отдельное исследование пациентов с гомозиготной СГХС (и наиболее высоким уровнем ОХС и ХС ЛПНП), а также пациентов молодого возраста ввиду их малого количества. Вероятно, в этих группах могли быть выявлены другие закономерности. Однако тот факт, что в регистре в основном оказались пациенты среднего и пожилого возраста, означает, что поиск заболеваний, факторов риска, определение категории риска в реальной клинической практике производится только в данных возрастных группах. Молодые пациенты, к сожалению, выпадают из диагностического поиска, если у них не происходит какого-либо клинического события, как правило, первого и наиболее тяжелого. Из этого следует необходимость внедрения программы обследования молодых пациентов для исключения у них выраженной ГХС, напри-

мер, в рамках популяционной первичной профилактики [18].

Данные перфузионной ОЭКТ миокарда левого желудочка, проводимой в покое и после нагрузочной пробы, продемонстрировали, что у пациентов с ГХС и наличием ИБС выше частота получения положительного результата нагрузочной пробы, а также более высокие значения параметров неоднородности и выраженности дефектов перфузии. Этот результат ожидаем, поскольку наличие ИБС и предполагает наличие значимых дефектов перфузии, в том числе, стресс-индуцированной ишемии миокарда. В настоящем исследовании было выявлено, что параметры тяжести нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в покое увеличиваются по мере увеличения вероятности диагноза СГХС, и имеют прямую корреляцию с уровнем ОХС и ХС ЛПНП. При этом показатель неравномерности перфузии миокарда ЛЖ (σ_{het}) у пациентов с предположительным ди-

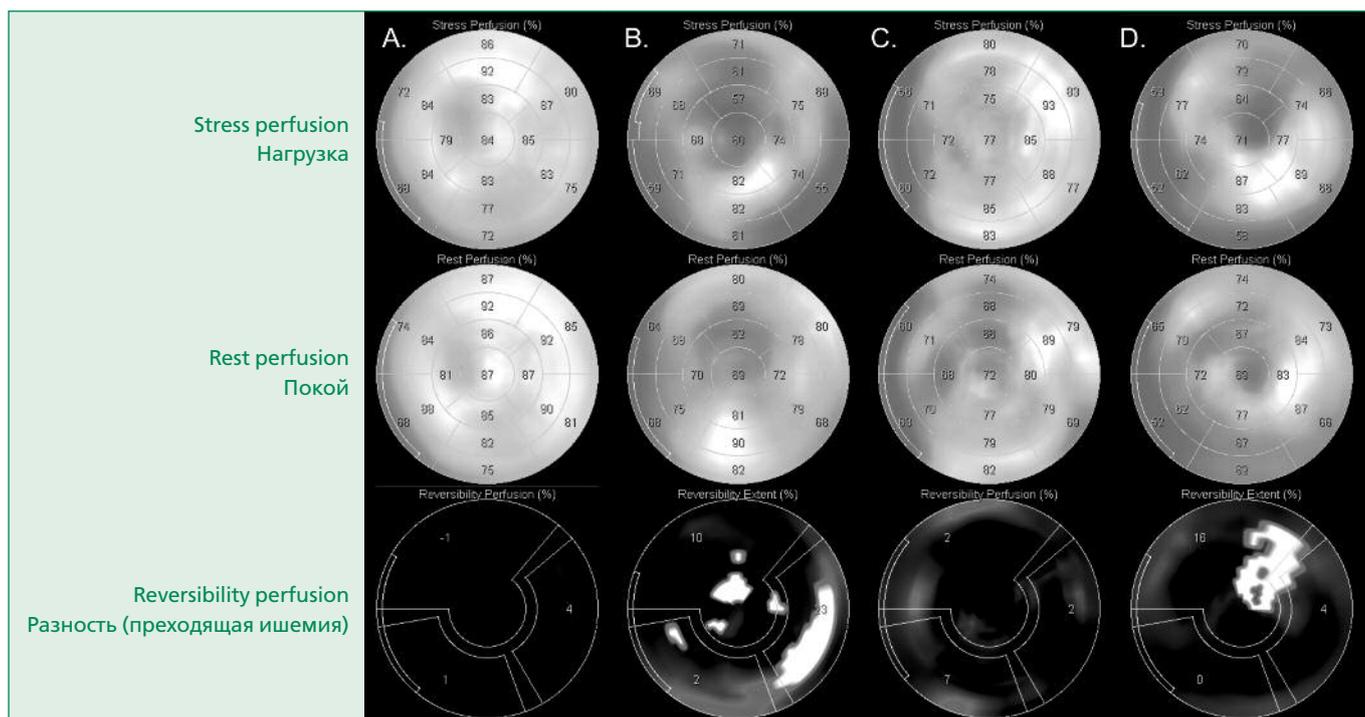


Figure 4. Variants in the results of perfusion single-photon emission tomography of the myocardium.

Norm (A): perfusion of myocardium of the left ventricle at rest and after a load is uniform, transient ischemia is not detected. Coronary heart disease due to obstructive lesions of the coronary arteries (B): transient perfusion defects have a focal character and are correlated in localization with the basin of the coronary arteries. Hypercholesterolemia (C): myocardial perfusion is diffusely uneven, it can improve in the hyperemia, transient ischemia with a diffuse mosaic pattern, which is interpreted as a violation of blood supply to the myocardium at the level of microcirculation. Ischemic heart disease in the long-term hypercholesterolemia (D): zones of unevenness merge and reach the criteria of a reliable defect

Рисунок 4. Варианты результатов перфузионной ОЭКТ миокарда.

В норме (А) перфузия миокарда ЛЖ в покое и после нагрузки равномерна, преходящая ишемия не выявляется. При ИБС, вызванной обструктивным поражением коронарных артерий (В), преходящие дефекты перфузии имеют очаговый характер и соотносятся по локализации с бассейном коронарных артерий. При ГХС (С) перфузия миокарда диффузно неравномерна, может улучшаться на фоне гиперемии, преходящая ишемия носит диффузный мозаичный характер, что интерпретируется как нарушение кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции. При развитии ИБС на фоне длительной ГХС (D) зоны неравномерности сливаются и достигают критериев достоверного дефекта

агнозом СГХС достоверно выше, чем у пациентов с возможным диагнозом СГХС, и приближается к значениям у пациентов с ИБС. В то же время показатель тяжести нарушений перфузии (σ_{sev}) достоверно выше у пациентов с ИБС независимо от вероятности диагноза СГХС. При этом на фоне нагрузочных проб у пациентов с ГХС неравномерность перфузии в целом несколько уменьшалась. Такой результат позволяет сделать предположение, что у пациентов с ГХС в зонах, где микроциркуляция была нарушена в покое, на фоне гиперемии, вызванной нагрузочной пробой, клеточная перфузия могла улучшаться. Количественный анализ неоднородности перфузии миокарда позволил выявить некоторые закономерности, касающиеся изменения перфузии миокарда у пациентов с ГХС на разных этапах заболевания. Так, если асимптомные пациенты с ГХС уже характеризуются более выраженной неравномерностью перфузии (выше значения σ_{het}), то с течением времени у них происходит ухудшение параметра σ_{sev} , отражающего общую тяжесть нарушений. Таким образом, у пациентов с ГХС постепенно происходит объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем могут достигнуть уровня «дефекта». Фактически мы наблюдаем за процессом возникновения признаков ИБС на уровне клеточной перфузии. На ОЭКТ-изображениях это отражается мелкими диффузными участками преходящих нарушений кровообращения, не связанными с бассейном какой-либо крупной коронарной артерии (рис. 4С), с последующим формированием достоверных единичных или множественных преходящих дефектов перфузии, заставляющих заподозрить развитие обструктивного поражения коронарного русла (рис. 4D). У таких пациентов данные ОЭКТ могут являться аргументом в пользу проведения коронарографии. С точки зрения анатомии сосудов сердца эти процессы можно объяснить тем, что у пациентов с ГХС ранние изменения кровоснабжения возникают на микроциркуляторном уровне. В дальнейшем посте-

пенно вовлекаются коронарные артерии большего калибра, что в итоге приводит к появлению гемодинамически значимых поражений магистральных коронарных артерий, или же к манифестации при разрыве АСБ.

Заключение

В нашей работе получены данные о причинах повышения уровня ОХС и ХС ЛПНП у пациентов Российской популяции средней и старшей возрастной группы на примере выборки из российского регистра по СГХС. Показано, что у 18% пациентов высокий уровень ОХС обусловлен вторичными причинами. Диагноз СГХС, согласно Голландским критериям, установлен у 15% пациентов с выраженной ГХС, еще у 18% диагноз СГХС возможен. Проанализирована структура гиполлипидемической терапии у пациентов с выраженной ГХС в Российской популяции, выявлен достаточный уровень использования возможностей статинотерапии, но при этом достижение целевого уровня ОХС и ХС ЛПНП нельзя назвать удовлетворительным, что заставляет рекомендовать пациентам с выраженной ГХС более интенсивную терапию. Однако, как показывает наш опыт, несмотря на проводимую работу по первичной профилактике, в реальной клинической практике врачи избегают интенсивной гиполлипидемической терапии, поэтому целесообразно рекомендовать направление таких пациентов в специализированные клиники (липидные центры) для получения более квалифицированных консультаций и подбора оптимальной гиполлипидемической терапии с обязательным дальнейшим контролем ее эффективности, в том числе, с использованием всех возможностей современных инструментальных методов.

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

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

References / Литература

1. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):3956-3964. doi: 10.1210/jc.2012-1563.
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;34(45):3478-3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273.
3. Sergienko V.B., Sayutina E.V., Samoilenko L.E., et al. The role of endothelial dysfunction in the development of myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease with unchanged and initially impaired coronary arteries. *Kardiologija*. 1999;39(1):25-30. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Саяютина Е.В., Самойленко Л.Е., и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями. *Кардиология*. 1999;39(1):25-30].
4. Matsunari I., Taki J., Nakajima K., et al. Myocardial viability assessment using nuclear imaging. *Ann Nucl Med*. 2003;17(3):169-79.
5. Primary P., Genest J., Hegele R.A., et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1471-81. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.028.
6. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
7. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2017;3:4-52. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. *Атеросkleroz i Дислипидемии*. 2017;3:4-52].
8. Oosterveer D.M., Versmissen J., Schinkel A.F.L., et al. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical Lipidology*. 2010;5(2):189-97. doi: 10.2217/dp.10.9.
9. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
10. Corrao G., Scotti L., Zambon A., et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):479-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.014.
11. Dragomir A., Cote R., Roy L., et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48(5):418-25. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d567bd.
12. McConnachie A., Walker A., Robertson M., et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014;35(5):290-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehd232.
13. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273.
14. de Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M., et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133(11):1067-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.
15. Mann D.M., Woodward M., Muntner P., et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1410-21. doi: 10.1345/aph.1P150.
16. Latry P., Molimard M., Dedieu B., et al. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:46. doi: 10.1186/1471-2261-11-46.
17. Rubak S., Sandbaek A., Lauritzen T., Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005;55(513):305-12.
18. Weintraub W.S., Daniels S.R., Burke L.E., et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(8):967-90. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182285a81.

About the Authors:

Igor V. Sergienko – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology
Alexey A. Ansheles – MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Сергиенко Игорь Владимирович – д.м.н., в.н.с., отдел проблем атеросклероза, НМИЦ кардиологии
Аншелес Алексей Аркадьевич – к.м.н., с.н.с., отдел радионуклидной диагностики, НМИЦ кардиологии