

Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины

Блохина А.В.*, Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С.,
Михайлина В.И., Драпкина О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Москва, Россия

Введение. Липидная клиника является специализированным центром диагностики, лечения и наблюдения за пациентами с нарушениями липидного обмена.

Цель. Изучить пул пациентов, обращающихся в Липидную клинику, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного липидного центра.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ сохранившихся медицинских карт амбулаторных пациентов, посетивших Липидную клинику НМИЦ ТПМ в 2011-2019 гг. (n=675). Сердечно-сосудистый риск (ССР) и целевые уровни липопротеинов оценивали в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2016 г. и РКО/НОА/РосОКР 2017 г.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 57 [46;65] лет. Чаще обращались в Липидную клинику лица женского пола (61,5%). 48,5% пациентов имели холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) >4,9 ммоль/л, 7,7% – триглицериды >5,5 ммоль/л. Большинство (72,1%) был установлен диагноз гиперлипидемии IIa (44,1%) или IIb (28,0%) типа. Наследственные нарушения липидного обмена диагностированы у 27,7%. У 12,7% пациентов выявлена семейная гиперхолестеринемия, 57,4% имели вторичные причины нарушений липидного обмена. Более половины пациентов (52,4%) имели низкий или умеренный ССР, 28,1% – очень высокий ССР. На повторный прием чаще приходили пациенты высокого или очень высокого ССР (68,2% против 35,4% среди лиц низкого и умеренного риска). Высокоинтенсивная терапия статинами была рекомендована 32% обратившимся, 14,8% – комбинированная гиполипидемическая терапия. Среди лиц очень высокого ССР комбинированная гиполипидемическая терапия была назначена 38,5%. С учетом назначенной гиполипидемической терапии уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и <1,5 ммоль/л будет достигнут у 40,7% и 32,9% пациентов очень высокого ССР соответственно.

Заключение. Липидная клиника является важным звеном в системе медицинской помощи для долгосрочного наблюдения пациентов с нарушениями липидного обмена, что более эффективно в достижении целевых значений липопротеинов и коррекции факторов риска по сравнению с медицинскими учреждениями первичного звена.

Ключевые слова: Липидная клиника, гиперлипидемия, статины, амбулаторная практика, профилактическая медицина.

Для цитирования: Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С., Михайлина В.И., Драпкина О.М. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-02

Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine

Blokhina A.V.*, Ershova A.I., Meshkov A.N., Limonova A.S., Mikhailina V.I., Drapkina O.M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Background. A lipid clinic is a specialized center for the diagnosis and treatment of patients with impaired lipid metabolism.

Aim. To characterize patients accessing lipid clinic and assess the efficiency of treatment in a specialized medical center.

Material and methods. A retrospective analysis of the surviving medical records of outpatients who visited the lipid clinic of the National Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) in 2011-2019 (n=675) was carried out. Cardiovascular risk (CVR) and target lipoproteins levels were evaluated in accordance with actual guidelines for the diagnostics and correction of dyslipidemias.

Results. The mediana of lipid clinic patients age was 57 [46;65] years. Female persons attend lipid clinic more often (61.5%). 48.5% of patients had low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) >4.9 mmol/L, 7.7% had triglycerides level >5.5 mmol/L. Most of the patients were diagnosed with type IIa hyperlipidemia (44,1%) or type IIb (28,0%). Inherited impaired lipid metabolism was diagnosed in 27.7% individuals. 12.7% of the patients had familial hypercholesterolemia, 57.4% – had secondary causes of impaired lipid metabolism. More than half of the patients (52.4%) had low or moderate CVR, 28.1% had a very high CVR. High or very high CVR individuals revisited the lipid clinic more often than people with lower risk (68.2% vs. 35.4%). Revisiting patients (25.4%) reached LDL-c targets more often (33.3% of very high CVR patients; 45.5% of moderate-risk people) than in ordinary outpatient practice. High-intensity statin therapy was recommended for 32% of patients, and combined lipid-lowering therapy – for 14.8%. Among very high CVR individuals, combined lipid-lowering therapy was prescribed for 38.5%. Given the lipid-lowering therapy prescribed in the lipid clinic, LDL-c <1.8 mmol/L and <1.5 mmol/L will be achieved at 40.7% and 32.9% of patients with very high CVR.

Conclusion. Lipid clinic is an important part of the medical care system for long-term follow-up of patients with impaired lipid metabolism, and it is more efficient in achieving target values of lipids and correcting risk factors in comparison with the primary medical service.

Keywords: lipid clinics, hyperlipidemia, statins, outpatient practice, preventive medicine.

For citation: Blokhina A.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Limonova A.S., Mikhailina V.I., Drapkina O.M. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): franny349@gmail.com

Received/Поступила: 21.05.2020

Accepted/Принята в печать: 11.06.2020

Введение

Нарушения липидного обмена (НЛО) – это обширная группа гетерогенных заболеваний и состояний, как генетически детерминированных, так и приобретенных, патогенетически связанных между собой расстройствами метаболизма липидов и липопротеинов (ЛП). Помимо наследственных НЛО (дислипидемий, гликолипидозов) [1], существует ряд вторичных НЛО, развивающихся вследствие нарушений питания, ожирения, заболеваний печени (неалкогольной жировой болезни печени, холестаза), почек (хронической болезни почек, нефротического синдрома), эндокринных (сахарный диабет, гипотиреоз) и аутоиммунных заболеваний [2]. НЛО играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза [3], а также приводят к развитию заболеваний печени, поджелудочной железы (острый панкреатит на фоне гипертриглицеридемии [4]), эстетических проблем (ксантомы, ксантелазмы) [3]. Атеросклероз, в свою очередь, является основной причиной ишемической болезни сердца и инсульта, которые вносят первостепенный вклад в смертность во всем мире [5].

С целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза важен контроль показателей ЛП [6]. Однако, несмотря на существующие рекомендации, в реальной клинической практике часто имеет место недостижение целевых значений ЛП. На основании данных ретроспективного амбулаторного регистра РЕКВАЗА 2016 г. ни один пациент из группы высокого или очень высокого риска не достиг целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [7]. При обследовании амбулаторных пациентов в исследовании АРГО уровень общего холестерина (ОХС) < 4 ммоль/л был достигнут только в 2,04-7,38% случаев в зависимости от сочетания имеющихся ССЗ, при этом большинство обследованных лиц относились к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [8]. Согласно EUROASPIRE V только 29% пациентов спустя 6 мес после госпитализации по поводу коронарного события достигают уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [9].

Одним из инструментов профилактической медицины для эффективного лечения пациентов с НЛО и/или недостижением целевых показателей ЛП призваны служить Липидные клиники (ЛК). С 2011 г. в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины функционирует ЛК, осуществляющая прием и долгосрочное ведение пациентов. Показаниями для обращения в ЛК НМИЦ ТПМ служат следующие критерии: уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л; уровень триглицеридов (ТГ) > 5,5 ммоль/л; непереносимость статинов; необходимость в гиполипидемической терапии (ГЛТ) при наличии

противопоказаний к статинам/эзетимибу; необходимость в назначении многокомпонентной ГЛТ; подозрение на наличие наследственной дислипидемии; раннее развитие атеросклероза и/или его быстрое прогрессирование у пациента или его близкого родственника; недостижение целевого уровня липидных показателей, несмотря на проводимую ГЛТ.

Целью данного исследования было охарактеризовать пул пациентов, обращающихся в ЛК, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного Липидного центра.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных пациентов, посетивших ЛК НМИЦ ТПМ в 2011-2019 гг. В исследование были включены данные 675 человек.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией МКБ-10, либо в соответствии с классификацией Фредриксона, принятой Всемирной организацией здравоохранения в качестве международной стандартной номенклатуры гиперлипидемий (ГЛП) [10]. ССР, а также целевые уровни ЛП оценивали согласно рекомендациями ESC/EAS 2016 г. и РКО/НОА/РосОКР 2017 г. [6,11].

Из показателей липидного обмена оценивали уровни ОХС, ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ, липопротеина (а). Диагноз гиперлипидемии (а) устанавливали при уровне липопротеина (а) > 30 мг/дл.

Анализировали наличие у пациентов установленных или перенесенных ССЗ и осложнений. Под периферическим атеросклерозом понимали наличие атеросклеротических бляшек в экстракраниальных брахиоцефальных артериях, почечных артериях или артериях нижних конечностей по данным дуплексного сканирования артерий или ангиографии. Значимым считали атеросклероз при наличии атеросклеротической бляшки, сужающей просвет артерии $\geq 50\%$, и/или с признаками нестабильности.

У пациентов ЛК оценивали наличие вторичных причин ГЛП, а именно: нарушения диеты (в том числе – чрезмерное употребление алкоголя), изменения метаболизма в виде избыточной массы тела, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета 1 или 2 типа, гипотиреоз (тиреотропный гормон > 10 мкМЕ/мл), синдром поликистозных яичников, хроническая болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²), синдром холестаза и прием лекарственных препаратов, вызывающих развитие ГЛП. Употребление алкоголя оценивали на основании данных, полученных из медицинских карт, и их сопоставления с валидизированным опросником AUDIT [12]. При сумме баллов ≥ 8 считали потребление алкоголя угрожающим здоровью.

Для оценки интенсивности статинотерапии дозы различных статинов переводили в эквивалентную дозу аторвастатина.

Для обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Нормальным считалось распределение при критерии Шапиро-Уилка $>0,05$. Учитывая отсутствие нормального распределения у большинства сравниваемых признаков, данные представлены в виде медианы (25-75 перцентили).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Среди обратившихся пациентов преобладали лица среднего возраста (медиана 57 лет) и женского пола (61,5%). Из всех больных 48,5% имели выраженную гиперхолестеринемию (ХС ЛПНП $>4,9$ ммоль/л), при этом очень высокий уровень ТГ ($>5,5$ ммоль/л) был выявлен у 7,7%, что уже само по себе могло свидетельствовать о наличии наследственной дислипидемии.

Раннее развитие атеросклероза у пациентов трудоспособного возраста, как правило, связано с наследственными НЛО. Специализированные Липидные центры – это лучший инструмент диагностики наследственных НЛО [13]. При анализе результатов работы Липидного центра при Окружном кардиологическом диспансере (г. Сургут) из 900 консультированных за год пациентов у 36,2% была выявлена первичная гиперхолестеринемия, а у 28,4% – смешанная ГЛП [14].

В нашей ЛК большинству больных был установлен диагноз гиперлипидемии IIa (44,1%) или IIb (28,0%) типа, наследственные НЛО диагностированы у 22,7% пациентов. Из них чаще всего устанавливали диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС; 55,8%), которая является самым распространенным наследственным НЛО [15,16]. Важно подчеркнуть, что каждому восьмому пациенту диагностировали СГХС. На долю чистой гипертриглицеридемии и наследственной комбинированной ГЛП приходилось 4,9% и 4,7% соответственно. Одному из пациентов был установлен диагноз семейной гипобеталипопротеидемии, который был подтвержден с помощью генетического анализа (выявлена мутация в гене *APOB*). С помощью каскадного скрининга семейная гипобеталипопротеидемия была выявлена у сына и отца пробанда [17].

Повышенная концентрация липопротеида (а) в плазме крови также является независимым фактором риска развития ССЗ [18]. Среди пациентов нашей ЛК гиперлипидемия (а) зарегистрирована у 57 (8,4%) пациентов. Из них изолированное повышение липопротеида (а) >30 мг/дл в отсутствие других НЛО выявлено у 2 пациентов. В то же время 19 (33,3%)

Table 1. Clinical characteristics of Lipid Clinic patients in 2011-2019 (n=675)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов Липидной клиники в 2011-2019 гг. (n=675)

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	260 (38,5)
Возраст, лет	57 [46; 65]
Уровни ЛП до назначения ГЛТ	
ОХС, ммоль/л	7,6 [6,5; 9,0]
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,1 [4,1; 6,3]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,1; 2,6]
Распределение в зависимости от типа дислипидемии	
Нет диагноза, n (%)	29 (4,3)
Гиперлипидемия (а), n (%)	2 (0,3)
ГЛП IIa, n (%)	298 (44,1)
ГЛП IIb, n (%)	189 (28,0)
Комбинированная ГЛП, n (%)	32 (4,7)
СГХС, n (%)	86 (12,7)
Чистая гипертриглицеридемия, n (%)	33 (4,9)
Семейная гипобеталипопротеидемия, n (%)	1 (0,1)
Отсутствие НЛО, ксантелазмоз, n (%)	3 (0,4)
Отсутствие НЛО, липоматоз, n (%)	2 (0,3)
Заболевания и состояния, обуславливающие вторичный генез ГЛП	
Избыточная масса тела, n (%)	194 (28,7)
Ожирение, n (%)	
1 степени	100 (14,8)
2 степени	22 (3,3)
3 степени	7 (1,0)
Нарушение диеты, n (%)	50 (7,4)
Избыточное употребление алкоголя, n (%)	6 (0,9)
Жировой гепатоз, n (%)	96 (14,2)
Стеатогепатит, n (%)	23 (3,4)
Холестаз, n (%)	6 (0,9)
Гипотиреоз, n (%)	1 (0,1)
Синдром поликистозных яичников, n (%)	4 (0,6)
Прием препаратов, вызывающих НЛО, n (%)	4 (0,6)
Заболевания, обуславливающие высокий или очень высокий ССР	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	118 (17,5)
Инфаркт миокарда, n (%)	68 (10,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, n (%)	17 (2,5)
Значимый периферический атеросклероз, n (%)	79 (11,7)
Сахарный диабет, n (%)	53 (7,9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	30 (4,4)
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%] если не указано иное	
ЛП – липопротеины, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ГЛП – гиперлипидемия, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, НЛО – нарушения липидного обмена, ССР – сердечно-сосудистый риск	

пациентов имели сочетание гиперлипидемии (а) с другими наследственными дислипидемиями. Доля лиц с гиперлипидемией (а) среди больных СГХС составила 16,3%, что, вероятно, в силу отсутствия необходимых данных у части пациентов было в 3 раза меньше, чем по данным регистра РЕНЕССАНС, где из 1208 пациентов с гетерозиготной СГХС повышенный уровень липопротеида (а) выявлен у 42% лиц [19]. Для пациентов с СГХС характерно более частое повышение липопротеида (а), чем в среднем в популяции [20].

Медиана возраста пациентов ЛК с наследственными НЛО составила 49 лет, что свидетельствует о достаточно позднем обращении пациентов с НЛО в специализированный центр. Своевременное выявление наследственных НЛО крайне важно, поскольку позволяет вовремя назначить подходящую ГЛТ, предотвратить риск развития или прогрессирования ССЗ, острого панкреатита, а также провести каскадный скрининг среди родственников пациентов [3].

В ЛК большое внимание уделяется исключению вторичных ГЛП, которые встречаются значительно чаще первичных или сочетаются с ними. В зависимости от времени экспозиции повышенного уровня ХС ЛПНП или ТГ вторичные НЛО, так же как и первичные, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий. Выявление и последующее устранение или лечение вторичной причины НЛО может способствовать уменьшению объема ГЛТ или даже ее отмене. В ряде случаев вторичные НЛО могут стать ключом к основному заболеванию пациента [2]. В ЛК НМИЦ ТПМ 57,4% всех пациентов имели, как минимум, одну вторичную причину НЛО, а 16,9% – 2 и более. Были пациенты, у которых сочетались сразу четыре вторичные причины НЛО. Одна из наиболее частых вторичных причин НЛО – повышенная масса тела – была выявлена практически у половины (47,8%) пациентов ЛК. Так, например, из 238 пациентов с дислипидемией, наблюдающихся в рамках исследования в одной из ЛК Великобритании, 35% страдали ожирением [21]. Схожие результаты представлены и в ЛК Италии: из 1657 пациентов, включенных в исследование, большая часть (69,0%) имела избыточную массу тела (49,8%) или ожирение (19,2%) [22]. Кроме того, в ЛК НМИЦ ТПМ у 18,5% причиной вторичной ГЛП были верифицированные заболевания печени.

Среди обратившихся в ЛК 42 пациента (6,2%) указывали на развитие у них побочных эффектов на фоне терапии статинами. Наиболее частым явлением, как и в ранее проведенных исследованиях, была миалгия: изолированная – 26,2%, или сопровождающаяся повышением уровня креатинфосфокиназы – 11,9%. Так, в исследовании EUROASPIRE V у 62% пациентов, сообщивших о непереносимости статинов,

основным симптомом являлись мышечные боли [9]. У 12 пациентов (28,6%) было зарегистрировано повышение аланинаминотрансферазы. Доля больных с таким симптомом, как боль в правом подреберье, составила 11,9%, у 7,1% были жалобы на диспепсические явления. Вклад остальных симптомов минимален, и их связь именно с приемом статинов не могла быть подтверждена. На визите 7 (0,84%) пациентов предъявили жалобы на побочные эффекты на фоне приема эзетимиба и 2 – на фоне фенофибрат.

Более половины пациентов, обратившихся в ЛК, имели низкий (24,7%) или умеренный (27,7%) ССР. Подобные результаты представлены в исследовании, анализировавшем работу четырех ЛК Великобритании: 87% направленных в ЛК пациентов не имели ССЗ атеросклеротического генеза [23]. Полученные данные могут указывать на наличие мотивации у пришедших пациентов вести здоровый образ жизни и заниматься первичной профилактикой. Доля пациентов в ЛК НМИЦ ТПМ высокого ССР составила 19,1%, очень высокого – 28,4%. Среди пациентов очень высокого ССР 59,4% имели ишемическую болезнь сердца, 25% – сахарный диабет, 18,2% – мультифокальный атеросклероз. При наблюдении 1000 пациентов в одной из ЛК Греции доля больных очень высокого ССР составила 48%, из которых 44% имели сахарный диабет. При этом доля случаев сочетания сахарного диабета с ишемической болезнью сердца составила 21%, а с острым нарушением мозгового кровообращения – 23% [24].

На повторный прием чаще приходили пациенты высокого или очень высокого ССР (68,2% против 35,4% среди лиц низкого и умеренного риска), что может говорить о необходимости в долгосрочном наблюдении за пациентами данной категории риска, поэтапном подборе рациональной ГЛТ и более длительном достижении целевого уровня ЛП, а также лучшей приверженности к терапии среди лиц высокого риска.

Были проанализированы исходные уровни ЛП и эффекты терапии различной интенсивности (рис. 1, табл. 2). Исходные уровни ХС ЛПНП (до назначения ГЛТ 5,1 [4,1;6,3] ммоль/л) были сопоставимы с данными других ЛК. Так, в одной из ЛК Италии средний уровень ХС ЛПНП без ГЛТ составил 4,8±1,0 ммоль/л у женщин и 4,3±1,3 ммоль/л – у мужчин [22]. Таким образом, можно подчеркнуть исходно высокий уровень ХС ЛПНП у пациентов ЛК. Медиана уровня ХС ЛПНП у пациентов с СГХС без лечения составила 7,6 [6,5;8,6] ммоль/л, что несколько выше, чем по данным регистров пациентов с СГХС. В регистре РЕНЕССАНС средний уровень ХС ЛПНП составил 6,6 ммоль/л [19], а в национальном регистре США – 6,2 ммоль/л [25]. Причиной этого могут быть различия в диагностических

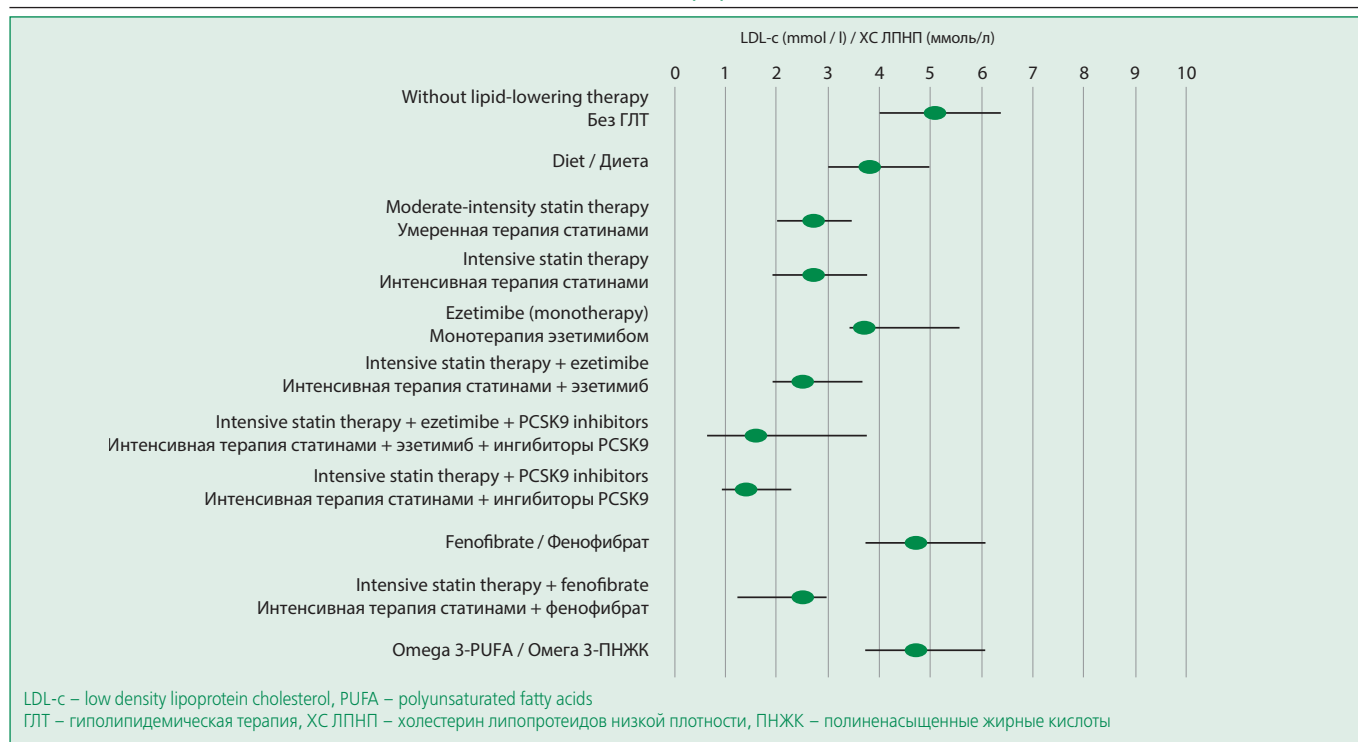


Figure 1. Low-density lipoprotein cholesterol levels during different types of therapy

Рисунок 1. Уровни ХС ЛПНП на фоне различных видов терапии

подходах (в ЛК НМИЦ ТПМ диагноз СГХС устанавливается при ≥ 6 баллов согласно голландским критериям DLCN [3]).

В целом степень снижения ЛП при различных вариантах ГЛТ соответствовала литературным данным [3]. Считается, что при динамическом наблюдении за пациентами в условиях специализированного центра эффективность ГЛТ выше. Так, в исследовании «Альянс» у 958 пациентов с ИБС, наблюдающихся в специализированном центре США и получающих аторвастатин

(в среднем 40,5 мг), ХС ЛПНП снизился на 34,3%, при том, что в группе контроля, получающей ГЛТ вне ЛК, снижение ХС ЛПНП достигло только 23,3%, что может быть результатом недостаточно эффективной ГЛТ в амбулаторных условиях [26].

Анализ пациентов ЛК подтвердил современную концепцию назначения ГЛТ: для эффективного снижения ЛП в большинстве случаев требуется назначение комбинированной ГЛТ [3]. Как видно из рис. 1, только назначение комбинированной ГЛТ, включающей ин-

Table 2. Changes in lipoprotein levels during different polypidemic therapy

Таблица 2. Изменения уровня ЛП на фоне различной ГЛТ

Гиполипидемические мероприятия	n (%)	Изменение уровня, Δ%			
		ХС ЛПНП		Триглицериды	
		Ожидаемое	ЛК	Ожидаемое	ЛК
Диета	35 (5,2)	-10 [3]	-18,6	≥ -10 [3]	-29,1
Умеренная терапия статинами	60 (8,9)	-(30-50) [3]	-38,3	-14 [33]	-22,5
Высокоинтенсивная статинотерапия	54 (8,0)	≈(-50) [30]	-47,2	-17 [32]	-18,1
Монотерапия эзетимибом	7 (1,0)	-(15-22) [3]	-43,4	(-9,3)-0 [34]	-5,8
Умеренная терапия статинами+эзетимиб	12 (1,8)	≈(-54) [31]	-54,1	≈(-30) [31]	-20,8
Высокоинтенсивная статинотерапия+эзетимиб	10 (1,5)	≈(-65) [30]	-58,5	-(34-40) [31]	-30,0
Высокоинтенсивная статинотерапия+эзетимиб+ингибиторы PCSK9	3 (0,4)	≈(-85) [30]	-74,4		-46,6
Высокоинтенсивная статинотерапия+ингибиторы PCSK9	6 (0,9)	≈(-75) [30]	-76,5		-14,0
Фенофибрат	8 (1,2)	-(5-20) [30]	-19,1	-(20-50) [30]	-56,1

ЛП – липопротеиды, ГЛП – гиперлипидемия, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЛК – Липидная клиника

гибиторы PCSK9, позволяло достичь целевого уровня ХС ЛПНП, необходимого при очень высоком ССР.

Кроме влияния на ЛП медикаментозной терапии, был оценен эффект немедикаментозного воздействия, а именно – диеты, которая позволила снизить уровень ХС ЛПНП на 18,6%, а уровень ТГ – даже на 29,1%. Интересно заметить, что диета при повышенном уровне ТГ дает лучший результат, чем гиполипидемическая диета при повышенном уровне ХС ЛПНП. Эффективное снижение уровня ЛП на фоне диеты доказывает необходимость ее назначения всем пациентам, вне зависимости от наличия и объема ГЛТ. Не у всех пациентов была оценена эффективность последней коррекции терапии, но даже при этом достижение целевого уровня ЛП в ЛК наблюдалось чаще, чем в обычной амбулаторной практике [7,8]. Это также согласуется с результатами итальянской ЛК, проводившей оценку пациентов, направленных в ЛК врачами общей практики: лишь 20% пациентов высокого ССР, принимающих статины, имели уровень ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л [22]. В международном исследовании по контролю холестерина ICLPS только 32,1% пациентов очень высокого ССР, принимающих ГЛТ, достигают уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [27].

В целом среди пациентов ЛК НМИЦ ТПМ 17,9% пациентов высокого и 18,8% очень высокого ССР достигли целевого уровня ХС ЛПНП < 2,5 и < 1,8 ммоль/л соответственно. При этом пациенты, посещавшие ЛК неоднократно, чаще достигали целевых значений ХС ЛПНП, что можно объяснить назначением более интенсивной ГЛТ при возможности контроля показателей ЛП в динамике, а также усилением приверженности пациентов к терапии при динамическом наблюдении. Среди лиц очень высокого ССР, посещавших ЛК неоднократно, целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л достигли 33,3% против 15,7% при первом визите, < 1,5 ммоль/л – 19,6% против 5,9%; среди лиц высокого ССР целевого уровня < 2,5 ммоль/л достигли 33,3% против 9,5%; при умеренном ССР целевого уровня ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л достигли 45,5% против 27,3%; при низком ССР целевого уровня ХС ЛПНП < 3,5 ммоль/л достигли 66,7% против 41,7% на первом визите. В работе D. Gavish и соавт. отмечено более частое достижение целевых уровней ЛП (ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л) при неоднократном посещении ЛК пациентами, нуждающимися во вторичной профилактике ССЗ (57% против 22% при первом визите) [28].

Следует отметить, что среди пациентов с СГХС, посещающих ЛК неоднократно, целевого уровня < 2,5 ммоль/л достигли 24% пациентов против 4% до посещения ЛК, а уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л – 13,3% против 0 пациентов соответственно. До посещения

ЛК ни у одного пациента с семейной гипертриглицеридемией или комбинированной гиперлипидемией не было целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л, а в последующем его достигли 19,4% пациентов.

До посещения ЛК НМИЦ ТПМ высокоинтенсивную терапию статинами принимали 12,7%, а после посещения – 32%. Важно отметить, что в специализированных липидных центрах чаще имеет место назначение комбинированной ГЛТ, что подтверждено рядом зарубежных исследований. При анализе базы данных 339 пациентов ЛК Англии, на первом приеме лишь 8,5% пациентов получали комбинированную ГЛТ, в то время как в последующем доля таких пациентов возросла до 48,4% [29]. В нашей ЛК на первом визите комбинированную ГЛТ получали 4,4% пациентов, а при последующем – 14,8%. Среди лиц очень высокого ССР комбинированная ГЛТ была назначена 38,5% против 14,1% до посещения ЛК. Из всех пациентов очень высокого ССР оценить уровень ХС ЛПНП на первом визите представлялось возможным у 167 пациентов: до посещения ЛК целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л достигли 9,0%, < 1,5 ммоль/л – 4,8%. На фоне назначенной ГЛТ с учетом ожидаемого снижения ХС ЛПНП (табл. 2) было рассчитано, что в дальнейшем целевого уровня ХС ЛПНП могут достичь еще 31,7% и 28,1% пациентов соответственно. Доля пациентов, принимавших ингибиторы PCSK9 на момент анализа данных ЛК НМИЦ ТПМ, в связи с низкой доступностью препарата еще была невысокой. Следует ожидать, что более широкое распространение назначения комбинированной ГЛТ, включающей в себя ингибиторы PCSK9, может увеличить долю лиц, достигающих целевого уровня ХС ЛПНП.

Заключение

В эпоху персонифицированной медицины создание специализированных липидных центров – важная и актуальная задача. Имея возможность проведения углубленного обследования пациентов, включая методы молекулярно-генетической диагностики, ЛК является уникальным инструментом для диагностики наследственных НЛО и проведения каскадного скрининга среди родственников пациентов. Верификация точного генеза ГЛП, своевременное назначение патогенетически обоснованной высокоэффективной ГЛТ, подбор ГЛТ в сложных клинических ситуациях делают Липидные центры более эффективными в достижении целевых значений ЛП и коррекции факторов риска по сравнению с медицинскими учреждениями первичного звена.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Hegele R.A., Borén J., Ginsberg H.N. et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(1):50-67. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
2. Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A. et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russ J Cardiol.* 2019;24(5):74-81 (In Russ.) [Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(5):74-81]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Negoi I., Paun S., Sartelli M., et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review of the literature. *J Acute Dis.* 2017;6(1):1. DOI:10.12980/jad.6.2017JADWEB-2016-0058.
5. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):139-596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
6. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Zagrebelskiy A.V., Martsevich S.Y., Lukyanov M.M., et al. Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: RECVAS Register data. *Preventive Medicine.* 2016;19(1):9-14 (In Russ.) [Загребельский А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. *Профилактическая Медицина.* 2016;19(1):9-14]. DOI:10.17116/profmed20161919-14.
8. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(3):253-60 (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии В Условиях Амбулаторной Практики (По Данным Исследования Арго): Часть I. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(3):253-60]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
9. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
10. Beaumont J.L., Carlson L.A., Cooper G.R., et al. Memorandum W. H. O. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Circulation.* 1972;45(1):501-8. DOI:10.1161/01.CIR.45.2.501.
11. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2017;3:1-12 (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2017;3:1-12].
12. Lawford B.R., Barnes M., Connor J.P., et al. Alcohol use disorders identification test (AUDIT) scores are elevated in antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol.* 2012;26(2):324-9. DOI:10.1177/02698811110393051.
13. Sokolov A.A., Alexandrova O.Yu., Kashtalov V.V., et al. Guidelines on the organization of medical care to patients with hereditary atherogenic lipid disorders in Russian regions. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2016;4(25):14-20 (In Russ.) [Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталов В.В., и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2016;4(25):14-20].
14. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A. Improvement of medical care for the patients with lipid disorders (case of lipid center of the "district cardiological dispensary center of the diagnostics and cardiovascular surgery", Surgut city). *Russ J Cardiol.* 2017;5(145):97-103 (In Russ.) [Кожочкар К.Г., Урванцева И. А. Совершенствование медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена (на примере работы липидного центра "окружного кардиологического диспансера "центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии", г. Сургут). *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;5(145):97-103]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-5-97-103.
15. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181148. DOI:10.1371/journal.pone.0181148.
16. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016461. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016461.
17. Yershova A.I., Shcherbakova N.V., Suvorova A.A., et al. Differential diagnosis of hereditary syndrome of hypocholesterolemia by using exomic sequencing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(5):509-12 (In Russ.) [Ершова А.И., Щербакова Н.В., Суворова А.А., и др. Дифференциальная диагностика наследственного синдрома гипохолестеринемии с применением экзомного секвенирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(5):509-12]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-5-509-512.
18. Pechlivanis S., Mahabadi A.A., Hoffmann P., et al. Association between lipoprotein (a) (Lp (a)) levels and Lp (a) genetic variants with coronary artery calcification. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):1-10. DOI:10.1186/s12881-020-01003-3.
19. Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russ J Cardiol.* 2019;24(5):7-13 (In Russ.) [Ежов М.В., Близинок С.А., Тмоян Н.А., и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(5):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
20. Alonso R., Andres E., Mata N., et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-9. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.063.
21. Ghayour-Mobarhan M., Kazemi-Bajestani S.M.R., et al. Lipid clinics are urgently required in the Iranian public health system. *Int J Prev Med.* 2010;1(3):172.
22. Pirro M., Del Giorno R., Lupattelli G., et al. Cardiovascular risk factors and recommended lipid goals attainment among patients referred in a tertiary care lipid clinic. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):412-7. DOI:10.1016/j.ejim.2011.04.007.
23. Wierzbicki A.S., Viljoen A., Viljoen S., et al. Review of referral criteria to lipid clinics and outcomes of treatment in four UK centres. *Int J Clin Pract.* 2018;72(9):e13242. DOI:10.1111/ijcp.13242.
24. Barkas F., Liberopoulos E.N., Kostapanos M.S., et al. Lipid target achievement among patients with very high and high cardiovascular risk in a lipid clinic. *Angiology.* 2015;66(4):346-53. DOI:10.1177/0003319714535073.
25. Degoma E.M., Ahmad Z.S., O'Brien E.C., et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE-FH registry. *Circ Cardiovasc Gene.* 2016;9(3):240-9. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.116.001381.
26. Koren M.J., Hunninghake D.B., and Alliance Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1772-9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.07.053.
27. Danchin N., Almahmeed W., Al-Rasadi K., et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1087-94. DOI:10.1177/2047487318777079.
28. Gavish D., Leibovitz E., Elly I., et al. Follow-up in a lipid clinic improves the management of risk factors in cardiovascular disease patients. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(9):694-7.
29. Martin S.C., Viljoen A. The value of a specialist lipid clinic. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):961-6. DOI:10.1111/j.1742-1241.2007.01667.x.
30. Kukharчук V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemias.* 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации VII пересмотр. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
31. Ballantyne C.M., Hourii J., Notarbartolo A., et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409-15. DOI:10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.
32. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
33. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
34. Kalogirou M., Tsimihodimos V., Gazi I., et al. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(5):1169-76. DOI:10.1185/030079907x188062.

About the Authors/Сведения об авторах

Блохина Анастасия Викторовна [Anastasia V. Blokhina]
eLibrary SPIN: 1103-6168. ORCID: 0000-0002-3019-3961
Ершова Александра Игоревна [Alexandra I. Ershova]
eLibrary SPIN: 5292-5612. ORCID: 0000-0001-7989-0760
Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]
eLibrary SPIN: 6340-5187. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Лимонова Алена Сергеевна [Alena S. Limonova]
eLibrary SPIN: 1762-2462. ORCID: 0000-0003-1500-3696
Михайлина Виктория Игоревна [Victoria I. Mihailina]
eLibrary SPIN: 8954-8462. ORCID: 0000-0002-5375-7328
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN: 4456-1297. ORCID: 0000-0002-4453-8430