

Семейная гиперхолестеринемия: каскадный скрининг по пути «ребенок–родитель»

Д.И. Садыкова^{✉1}, Л.Ф. Галимова^{1,2}, Е.С. Слестникова^{1,2}, З.Ф. Ким^{1,3}, Ч.Д. Халиуллина¹, К.Р. Салахова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

Аннотация

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является ведущей причиной преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее частым нарушением липидного обмена в детском возрасте. Ранняя диагностика СГХС и эффективная стратегия мониторинга пациента крайне перспективны для снижения риска формирования атеросклероза в будущем.

Цель. Провести и проанализировать результаты каскадного скрининга по пути «ребенок–родитель» для диагностики СГХС.

Материалы и методы. Исследование проводилось в период с декабря 2018 по август 2021 г. на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». Критерии включения: возраст 0–17 лет включительно, установленный диагноз «гетерозиготная форма СГХС» в соответствии с клиническими рекомендациями согласно критериям Simon Broome Registry, информированное согласие на участие в проводимом исследовании детей и/их родителей. Критерии исключения: основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты, которые могут обуславливать вторичное повышение липопротеинов низкой плотности.

Результаты. За указанный период выявлены 34 ребенка с диагнозом «гетерозиготная СГХС» (средний возраст 8,7±3,6 года). После дальнейшего обследования родственников СГХС диагностирована у 33 родителей, 15 сиблингов, 56 родственников 2-й линии родства. Средний возраст родителей составил 38±4,3 года. У 20 (60,6%) из них диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 18 (54,5%) – атеросклероз брахиоцефальных артерий. Кроме того, 10 (30%) пациентам потребовалось проведение коронарографии, 3 (9%) – аортокоронарное шунтирование, 2 (6%) – стентирование коронарных сосудов.

Заключение. Диагностический результат проведения каскадного скрининга по пути «ребенок–родитель» составил 3 новых случая СГХС на одного ребенка-пробанда.

Ключевые слова: каскадный скрининг «ребенок–родитель», семейная гиперхолестеринемия, дети

Для цитирования: Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С., Ким З.Ф., Халиуллина Ч.Д., Салахова К.Р. Семейная гиперхолестеринемия: каскадный скрининг по пути «ребенок–родитель». Педиатрия. Consilium Medicum. 2021;4:342–345. DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201303

ORIGINAL ARTICLE

Familial hypercholesterolemia: cascade screening along the “child–parent” pathway

Dinara I. Sadykova^{✉1}, Liliia F. Galimova^{1,2}, Evgeniia S. Slastnikova^{1,2}, Zulfiya F. Kim^{1,3}, Chulpan D. Khaliullina¹, Karina R. Salakhova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is the leading cause of premature cardiovascular disease and the most common disorder of lipid metabolism in childhood. Early diagnosis of FH and an effective patient monitoring strategy are extremely promising for reducing the risk of atherosclerosis in the future.

Aim. Conduct and analyze the results of cascade screening along the “child–parent” path for the diagnosis of FH.

Materials and methods. The study was carried out in the period from December 2018 to August 2021 on the basis of Children's Republican Clinical Hospital, City Clinical Hospital No.7 in Kazan, Kazan State Medical University. Inclusion criteria: age 0–17 years inclusive, diagnosed with “Heterozygous form of familial hypercholesterolemia” in accordance with clinical guidelines according to the criteria of the Simon Broome Registry, informed consent for participation in the study of children and/or their parents. Exclusion criteria: underlying diseases/conditions, as well as drugs that may cause a secondary increase in low-density lipoprotein cholesterol.

Results. During this period, 34 children were identified with a diagnosis of heterozygous FH (mean age 8.7±3.6 years). After further examination of relatives, FH was diagnosed in 33 parents, 15 siblings, 56 relatives of the 2nd line of relationship. The average age of the parents was 38±4.3 years. In 20 (60.6%) of them ischemic heart disease was diagnosed, in 18 (54.5%) atherosclerosis of the brachiocephalic arteries. In addition, 10 (30%) patients required coronary angiography, 3 (9%) – coronary artery bypass grafting, 2 (6%) – stenting of coronary vessels.

Conclusion. The diagnostic result of the cascade screening along the “child–parent” path was 3 new cases of FH per one child-proband.

Keywords: child–parent cascade screening, familial hypercholesterolemia, children

For citation: Sadykova DI, Galimova LF, Slastnikova ES, Kim ZF, Khaliullina CD, Salakhova KR. Familial hypercholesterolemia: cascade screening along the “child–parent” pathway. Pediatrics. Consilium Medicum. 2021;4:342–345. DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201303

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Садыкова Динара Ильгизаровна – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: sadykovadi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6662-3548

Галимова Лилия Фаридовна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», врач ГАУЗ ДРКБ. ORCID: 0000-0001-5576-5279

Слестникова Евгения Сергеевна – ассистент каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», зав. консультативным кабинетом Центра детской липидологии ГАУЗ ДРКБ. ORCID: 0000-0002-1732-7443

[✉]Dinara I. Sadykova – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: sadykovadi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6662-3548

Liliia F. Galimova – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University, Children's Republican Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-5576-5279

Evgeniia S. Slastnikova – Assistant, Kazan State Medical University, Children's Republican Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-1732-7443

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является ведущей причиной преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наиболее частым нарушением липидного обмена в детском возрасте. Распространенность гетерозиготной формы СГХС (геСГХС) составляет 1 на 250 человек [1], хотя некоторые этнические группы имеют более высокую распространенность. В основе СГХС лежит преимущественно аутосомно-доминантное нарушение метаболизма холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), приводящее к высоким уровням ЛПНП в плазме крови уже с детства. В свою очередь кумулятивный эффект ЛПНП вызывает развитие раннего атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СГХС уже в возрасте 20 лет [2]. Диагностика СГХС в молодом возрасте и эффективная стратегия мониторинга пациента крайне перспективны для снижения риска формирования атеросклероза.

Согласно рекомендациям по лечению геСГХС у детей, начиная с 8-летнего возраста необходимо назначение ингибитора гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов) с целью уменьшения пожизненного воздействия атерогенных липопротеинов, лежащих в основе атеросклероза. По данным литературы, процесс атеросклеротического поражения сосудов начинается в раннем возрасте и ускоряется к 20 годам [3]. Несмотря на высокую распространенность и риски ССЗ, в настоящее время СГХС в значительной степени недооценивается. Диагностика заболевания в Российской Федерации остается на крайне низком уровне и составляет менее 1% [4, 5]. Хотя следует отметить, что в последние годы ситуация по диагностике заболевания заметно улучшается благодаря работе Национального общества по изучению атеросклероза и созданию Регистра пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) [4].

Для поиска пациентов существует несколько типов скрининга: оппортунистический, универсальный, каскадный. В разных странах используются различные подходы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп.

В настоящее время в мире для диагностики СГХС наиболее популярным является каскадный скрининг. Он заключается в выявлении индексного пациента и дальнейшем обследовании его близких родственников. Аутосомно-доминантное наследование позволяет предположить, что 50% родственников 1-й степени родства будут иметь СГХС.

Одним из вариантов каскадного скрининга является реверсивный каскадный скрининг по пути «ребенок–родитель». Этот вид скрининга применяется в том случае, если СГХС впервые выявлена у ребенка, что требу-

ет дальнейшего обследования его родителей, братьев, сестер, бабушек, дедушек. Как правило, дети с СГХС, имеющие высокий уровень общего холестерина (ОХС) и ЛПНП, первично обращаются к педиатрам, гастроэнтерологам, дерматологам. К сожалению, практика показывает, что в ряде случаев диагноз «СГХС» вовсе не выставляется. Если же СГХС подтверждена у ребенка, дальнейший скрининг проводится также не всегда, несмотря на высокую вероятность присутствия заболевания среди членов семьи.

Цель исследования – провести и проанализировать результаты каскадного скрининга по пути «ребенок–родитель» для диагностики СГХС.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с декабря 2017 по август 2021 г. на базе ГАУЗ ДРКБ, ГАУЗ «ГКБ №7», г. Казань, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Критерии включения: возраст 0–17 лет включительно, установленный диагноз геСГХС в соответствии с клиническими рекомендациями согласно критериям Simon Broome Registry [6], информированное согласие на участие в проводимом исследовании детей и/или их родителей. Критерии исключения: основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты, которые могут обуславливать вторичное повышение ЛПНП (холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга; лекарственные средства – циклоспорин, диуретики, глюкокортикоиды, амиодарон, иммунодепрессанты, комбинированные оральные контрацептивы, антивирусная терапия при ВИЧ).

ОХС, триглицериды, ЛПНП и липопротеины высокой плотности измеряли с использованием коммерческих наборов (Beckman Coulter, USA) на автоматическом биохимическом анализаторе («Au5800» Beckman Coulter, USA). Генетическое тестирование проводилось методом высокопроизводительного секвенирования с применением панели из 5 генов (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *PCSK9*). Диагноз СГХС взрослым устанавливался на основании Голландских диагностических критериев Dutch Lipid Clinic Network при сумме баллов более 6 [7], детям – в соответствии с критериями Simon Broome Registry [6].

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). Результаты представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Информация об авторах / Information about the authors

Ким Зулфия Фаритовна – доц. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», зам. глав. врача ГАУЗ «ГКБ №7». ORCID: 0000-0003-4240-3329

Халиуллина Чулпан Данилевна – ординатор каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-6667-7725

Салахова Карина Равиловна – ординатор каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-7327-7025

Zulfiya F. Kim – Assoc. Prof., Kazan State Medical University, City Clinical Hospital №7. ORCID: 0000-0003-4240-3329

Chulpan D. Khalullina – Resident, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-6667-7725

Karina R. Salakhova – Resident, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-7327-7025

Результаты

За указанный период в больницу обратились 350 детей с уровнем ОХС > 5,2 ммоль/л. После клинико-лабораторного обследования и исключения вторичных причин ГХС диагноз геСГХС установлен 34 пациентам, что составило 9,7%.

Анализ пробандов-детей с геСГХС показал, что средний возраст составил $8,7 \pm 3,6$ года. При оценке физического развития у 2 (5,8%) детей выявлено ожирение. При физикальном осмотре ни у одного из детей с геСГХС не отмечалось признаков гиперлипидемии (ксантомы, корнеальная дуга, утолщения ахиллова сухожилия), артериальной гипертензии. Средний уровень ОХС составлял $7,8 \pm 2,3$ ммоль/л, ЛПНП – $6,1 \pm 1,2$ ммоль/л. Проведенная эхокардиография выявила у 1 (2,9%) ребенка открытое овальное окно, гемодинамически не значимое. По результатам электрокардиографии у 2 (5,8%) детей зарегистрирована атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

Каскадный скрининг родственников индексных пациентов заключался в обследовании родственников 1-й (родители, братья, сестры) и 2-й линий родства (бабушки, дедушки, дяди, тети, двоюродные братья и сестры). С помощью скрининга выявлены 104 родственника с геСГХС, в том числе 33 родителя, 15 братьев и сестер, 56 родственников 2-й линии родства.

Необходимо отметить важность сбора подробного семейного анамнеза. В каждой семье с СГХС наблюдался отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой патологии. Взрослые пациенты знали о том, что в роду «были сердечники», приводили примеры ранней смерти от ССЗ среди родственников. Несмотря на это, лишь единицы были ранее обследованы. Данный факт подчеркивает необходимость проведения анализа семейной отягощенности педиатром, терапевтом, кардиологом как одного из критериев наличия наследственной патологии в семье.

Важные сведения получены при обследовании родителей индексных пациентов. Следует отметить, что ни у кого из них ранее СГХС не диагностирована. Средний возраст родителей составил $38 \pm 4,3$ года. Среди них преобладали отцы (93%). Наличие факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, отмечалось в 24% (8), 12% (4) и 18% (6) случаев соответственно. У 23% (7) пациентов выявлена артериальная гипертензия, которая, как известно, на фоне СГХС резко увеличивает риск развития ССЗ.

Уникальная ценность настоящего исследования заключается в том, что при обследовании родителей не только выявлена СГХС, но и у 20 (60,6%) из них впервые диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 18 (54,5%) – атеросклероз брахиоцефальных артерий. Кроме того, 10 (30%) пациентам потребовалось проведение коронарографии, 3 (9%) – аортокоронарное шунтирование, 2 (6%) – стентирование коронарных сосудов. Следует отметить, что зарегистрированная патология сердца и сосудов отмечалась у родителей с СГХС, возраст большинства из которых не достиг даже 50 лет.

Обсуждение

В представленном исследовании нами продемонстрировано, что реверсивный каскадный скрининг является эффективной стратегией выявления СГХС. По ре-

Рис. 1. Схема проведения реверсивного каскадного скрининга.

Fig. 1. Scheme of reverse cascade screening.

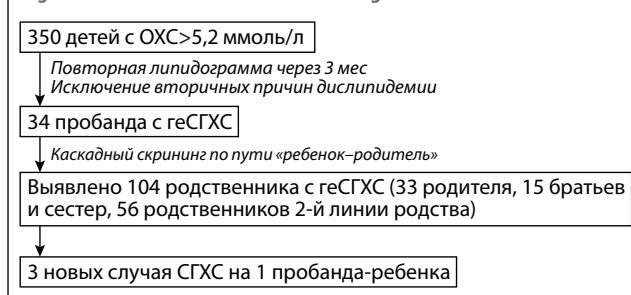
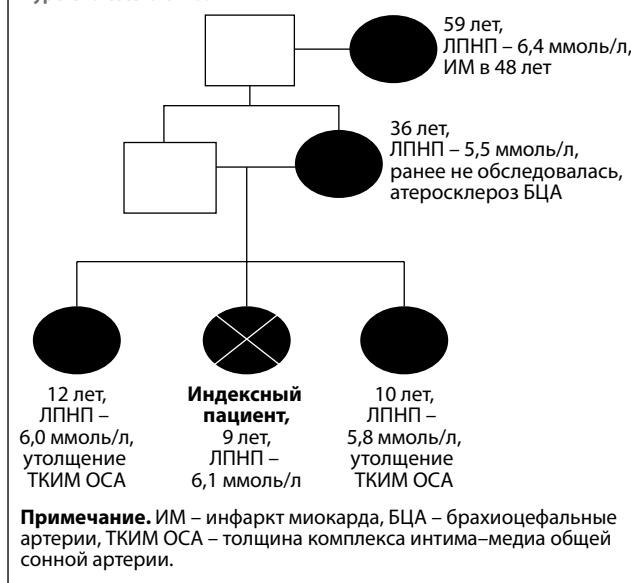


Рис. 2. Пример родословной ребенка-пробанда с СГХС.

Fig. 2. An example of the pedigree of a proband child with familial hypercholesterolemia.



зультатам наших наблюдений в случае, если в качестве индексного пациента представлен ребенок с геСГХС, проведение реверсивного каскадного скрининга по пути «ребенок-родитель» позволит выявить 3 пациентов с СГХС среди родственников ребенка-пробанда (рис. 1, 2).

Реализация скрининга по пути «ребенок-родитель» позволяет диагностировать заболевание у родственников, которые находятся в зоне еще большего риска, чем их дети, и требуют лечения, чтобы остановить развитие атеросклеротического процесса и преждевременного дебюта сердечно-сосудистой катастрофы. В настоящее время основная когорта взрослых пациентов с СГХС – это не диагностированные и бессимптомные до определенного периода пациенты, которые в ряде случаев узнают о заболевании лишь в момент сердечно-сосудистой катастрофы, проявляющейся в виде инфаркта миокарда/инсульта.

Результаты нашей работы показывают, что диагностика СГХС должна проводиться в раннем детском возрасте, что играет ключевую роль в первичной профилактике заболеваемости и смертности от ССЗ.

В педиатрической практике необходимо решить следующие вопросы: когда и как мы должны искать СГХС у детей? В настоящее время основная трудность заключается в том, что определение ОХС и ЛПНП не входит в объемы

обследования несовершеннолетних в декретированные сроки. На наш взгляд, стратегия универсального скрининга в детском возрасте с дальнейшим проведением реверсивного (ребенок–родитель) могла бы улучшить диагностику СГХС среди детей и их родителей. Необходимо также подчеркнуть важность подробного сбора семейного анамнеза педиатрами, который может помочь врачу вовремя заподозрить заболевание.

СГХС является проблемой общественного здравоохранения, которая требует большого внимания. Реализация клинических рекомендаций и обширная работа по программам просвещения и повышения осведомленности являются обязательными условиями для улучшения диагностики СГХС.

Заключение

1. Реверсивный каскадный скрининг (ребенок–родитель) является эффективным методом диагностики СГХС у родственников 1 и 2-й линий родства.
2. Необходимо внедрение универсального скрининга СГХС среди детского населения.
3. Важным аспектом является повышение информированности по диагностике СГХС у взрослых и детей среди медицинских работников.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Литература/References

1. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J.* 2016;37(17):1384-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehw028
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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):3478-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehd273
3. Goldberg A, Hopkins P, Toth P, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:133-40. DOI:10.1016/j.jacl.2011.04.003
4. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А., и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипоплипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Рос. кардиол. журн.* 2019;5:7-13 [Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;5:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
5. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, 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
6. Neil HAW, Hammond T, Huxley R, et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ.* 2000;321(7254). DOI:10.1136/bmj.321.7254.148
7. Семейная гиперхолестеринемия. Клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf. Ссылка активна на 15.11.2021 [Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. 2018. Available at: https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf. Accessed: 15.11.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 12.11.2021

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 15.12.2021



OMNIDOCTOR.RU