

# О гомозиготных гиперлипидемиях, наблюдавшихся в Липидном центре Санкт-Петербурга

Б. М. Липовецкий

ФГБУ «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург

## Абстракт

В статье описывается 4 случая гомозиготной гиперлипидемии, из которых двое детей имели классическую аутосомно-доминантную семейную гомозиготную гиперхолестеринемию. Один случай представляет уникальное наблюдение, где у мальчика была констатирована очень высокая гиперхолестеринемия, несмотря на нормальный липидный спектр крови у родителей. Это позволило диагностировать аутосомную рецессивную форму гиперхолестеринемии у их сына. В статье описан также случай тяжелой рецессивной гипертриглицеридемии у девочки, родители которой были практически здоровы и не имели повышенного уровня триглицеридов крови. Генетический анализ не проводился, диагноз устанавливался на основе клинических параметров и сведений анамнеза.

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемии, рецессивная, доминантная форма дислипидемии.

## About homozygous hyperlipidemias observed in Saint-Petersburg Lipid clinic

B. M. Lipovetskiy

N. Bechtereva Institute of the Human Brain, Saint-Petersburg, Russia

## Abstract

The aim was to describe blood plasma lipids profiles and clinical manifestations of atherosclerosis in children with homozygous hyperlipidemias. We observed and followed four children with homozygous hyperlipidemia, measured blood plasma lipids in them and in their parents (when available), and described the clinical consequences of hyperlipidemia in the families of probands. Out of these four cases two were classified as classical autosomal dominant familial hypercholesterolemia. One case was an unique observation because high hypercholesterolemia was observed in a boy despite both parents had normal lipid data. We classified this case as an autosomal recessive hypercholesterolemia. In the paper we also describe a case of severe hypertriglyceridemia in a girl with healthy parents without elevation of blood plasma triglycerides. Genetic analysis was not performed; the diagnosis was established based on clinical parameters and anamnesis data. Nevertheless cases of homozygous hyperlipidemia are very rare, they contribute to a proportion of atherosclerosis cases in adolescents. These cases require special attention, because LDL-apheresis is the only one effective method for treatment of the homozygous.

**Keywords:** hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, dominant, recessive forms of hyperlipidemia.

По данным многих липидологов, гомозиготные гиперлипидемии встречаются крайне редко, примерно с частотой 1 на 1 миллион. Поэтому каждый такой случай заслуживает описания, особенно если супружеская пара не состоит между собой в родственных отношениях.

Как известно, наиболее распространенной формой наследственно обусловленной гиперхолестеринемии (ГХС) в России и Восточной Европе является классическая гетерозиготная моногенная

форма гиперлипидемии – семейная гиперхолестеринемия из-за дефекта рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Этот вид гиперхолестеринемии встречается в указанных регионах с частотой 1:500.

Впервые современное представление о механизме развития семейной ГХС было описано J. Godstein и M. Brown в 1977 г. [1]. Среди отечественных авторов большой вклад в изучение этого вопроса внес М. Ю. Мандельштам [2].

Все пациенты (или их родители) были информированы об участии в наблюдении, и возражений у них не было. Мы диагностировали заболевание у наших гомозиготных больных только по клиническим критериям, к сожалению, провести у них генетическую диагностику не удалось.

### Клинический случай № 1

Мы наблюдали и описали случай моногенной аутосомной гомозиготной ГХС в семье, где у не состоявших в родстве супругов имелась гетерозиготная ГХС; у них родилось двое детей – мальчик и девочка [3]. Отец этих детей, Э.П., 45 лет, страдал перемежающейся хромотой. Приводим его липидный состав крови: общий холестерин (ОХ) – 451 мг/дл (11,7 ммоль/л), триглицериды (ТГ) – 81 мг/дл (0,9 ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) – 51 мг/дл (1,3 ммоль/л), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 384 мг/дл (9,9 ммоль/л), коэффициент атерогенности (КА) – 7,8 ед (расчет по А. Н. Климову). Из характерных меток семейной ГХС – липоидная дуга роговицы. В возрасте 50 лет больной внезапно умер (смерть наступила за рулем машины).

У матери этих двух детей, В.П., в возрасте 48 лет жалоб на здоровье не было. Отмечались яркие липоидные дуги роговицы. ОХ – 437 мг/дл (11,3 ммоль/л), ТГ – 155 мг/дл (1,8 ммоль/л), ХС ЛПВП – 57 мг/дл (1,5 ммоль/л), ХС ЛПНП – 349 мг/дл (9,0 ммоль/л), КА – 6,7 ед. В 2007 г. в 70-летнем возрасте ее самочувствие было вполне удовлетворительным.

Сын этой супружеской пары, К. П., впервые был обследован нами в возрасте 15 лет. У него также отмечались липоидные дуги роговицы, а также множественные ксантомы в области локтей, коленных суставов и в области пястно-фаланговых и межфаланговых суставов обеих кистей. При исследовании крови выявился следующий липидный состав: ОХ – 672 мг/дл (17,4 ммоль/л), ТГ – 100 мг/дл (1,1 ммоль/л), ХС ЛПВП – 25 мг/дл (0,6 ммоль/л), ХС ЛПНП – 627 мг/дл (16,8 ммоль/л), КА – 25,9 ед. При выслушивании сердца у мальчика определялся грубый систолический шум на аорте, проводившийся в сосуды шеи. В возрасте 16 лет юноша внезапно умер. По данным судебно-медицинской экспертизы, были обнаружены множественные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, атеросклеротический стеноз аорты и бляшки в сонных артериях.

Дочь Э.П. и В.П. (младшая сестра умершего мальчика в этой семье) – Н.П., при обследовании в возрасте 12 лет меток семейной ГХС не имела, при анализе крови у нее отмечалась умеренная ГХС: ОХ – 257 мг/дл (6,6 ммоль/л), ТГ – 79 мг/дл (0,9 ммоль/л), ХС ЛПВП – 55 мг/дл (1,4 ммоль/л), ХС ЛПНП – 186 мг/дл (4,8 ммоль/л), КА – 3,7 ед.

Таким образом, есть все основания считать, что отец, мать и дочь в этой семье имели гетерозиготную семейную ГХС, тогда как у их сына была гомозиготная ГХС, что вызвало такую характерную клинику, необычные биохимические показатели и привело юношу к ранней смерти.

### Клинический случай № 2

В 1988–1991 гг. у нас наблюдалась девочка А.Н., 1980 г.р., приехавшая к своему дальнему родственнику в Санкт-Петербург из Азербайджана. Девочка субтильного сложения, физически отстававшая в развитии от сверстниц, с множественными ксантомами на разгибательной поверхности пальцев рук, а также в области коленных суставов и ахилловых сухожилий. На аорте и сонных артериях выслушивался систолический шум. Исследование липидного состава крови в 1988 г. выявило запредельный уровень холестерина (ХС) и резчайший атерогенный сдвиг: ОХ – 915 мг/дл (23,6 ммоль/л), ТГ – 179 мг/дл (2,0 ммоль/л), ХС ЛПВП – 29 мг/дл (0,7 ммоль/л), ХС ЛПНП – 850 мг/дл (22,0 ммоль/л), КА – 30,6 ед. Как выяснилось из расспроса родственника (это был ее двоюродный дядя), родители состояли между собой в родстве (двоюродные или троюродные брат и сестра). Это еще более укрепило представление о том, что девочка страдает гомозиготной ГХС, хотя обследовать ее родителей не представлялось возможным. Липидный состав крови у двоюродного дяди девочки патологии не выявил.

Для повторного обследования девочка приехала в Санкт-Петербург в 1991 г. В анализах крови ОХ – 852 мг/дл (22,0 ммоль/л), ТГ – 95 мг/дл (1,1 ммоль/л), ХСЛПВП – 19 мг/дл (0,5 ммоль/л), ХС ЛПНП – 814 мг/дл (21,0 ммоль/л), КА – 43,8 ед. Больной был назначен ловастатин и секвестрант желчных кислот (энтеросорбент вазозан, который производился в Германии). По прошествии 1,5 месяцев после назначения этих препаратов холестерин крови снизился незначительно: ОХ – 780 мг/дл (20,2 ммоль/л), ТГ – 103 мг/дл (1,2 ммоль/л), ХСЛПВП – 24 мг/дл (0,6 ммоль/л), ХС ЛПНП – 735 мг/дл (19,0 ммоль/л), КА – 31,5 ед. Вскоре девочка уехала к себе на родину, и ее дальнейшая судьба нам неизвестна. Эта история болезни была описана нами в книге «Наследственные дислипидемии», изданной в Санкт-Петербург в 2010 г. [3].

Таким образом, мы представили здесь два случая гомозиготной ГХС (моногенная доминантная форма), отличавшиеся между собой тем, что в первом случае мальчик (К.П.) родился у родителей с гетерозиготной ГХС, не состоявших между собой в родственных отношениях; во втором случае девочка (А.Н.) родилась от родственных между собой родителей (что известно из анамнеза другого родственника), но в силу объективных об-

стоятельств обследовать липиды крови у родителей не удалось. Вместе с тем запредельные показатели ОХ и ХС ЛПНП, множественные ксантомы у девочки (А. Н.), возникшие в раннем детстве, не вызывают сомнений в том, что у нее имеется гомозиготная форма ГХС.

### Клинический случай № 3

В 2010–2014 гг. мы обследовали мальчика (Н.У.), 10 лет, с высоким уровнем ХС крови – 562 мг/дл (14,5 ммоль/л), ТГ – 128 мг/дл (1,4 ммоль/л), ХС ЛПНП – 495 мг/дл (12,8 ммоль/л), КА – 13,9 ед. Ранее мальчик наблюдался у педиатров, которые также находили высокий уровень ХС и назначали ему статины, на фоне которых снижение уровня ХС было относительно небольшим. Мальчик нормального роста, но со слабо развитыми мышцами, производит впечатление слабого субтильного ребенка.

Отец мальчика, В.У., 32 лет, на здоровье не жалуется. В анализе крови ХС – 191 мг/дл (4,9 ммоль/л), ТГ – 89 мг/дл (1,0 ммоль/л), ХС ЛПВП – 41,3 мг/дл (1,1 ммоль/л), ХС ЛПНП – 129 мг/дл (3,3 ммоль/л), АК – 3,6 ед.

Мать мальчика, О.У. практически здорова, ей также 32 года. Липидный состав крови выявляет у нее небольшую ГХС, ХС – 254 мг/дл (6,6 ммоль/л), ТГ – 90 мг/дл (1,0 ммоль/л), ХС ЛПВП – 72,5 мг/дл (1,9 ммоль/л), ХС ЛПНП – 164 мг/дл (4,2 ммоль/л), КА – 2,5 ед.

Повторно мальчик, Н.У., обследовался у нас в 2014 г. На протяжении последнего года постоянно ежедневно принимал аторвастатин 20 мг/сут и ингибитор всасывания ХС эзетимиб 10 мг/сут, но в течение последнего месяца перед обследованием эти препараты были отменены. Анализ крови (1 месяц без статинов) от 29.05.2014: ХС – 585 мг/дл (15,1 ммоль/л), ТГ – 205 мг/дл (2,3 ммоль/л), ХС ЛПВП – 39 мг/дл (1,0 ммоль/л), ХС ЛПНП – 491 мг/дл (12,7 ммоль/л), КА – 14 ед.

Что касается характерных меток ГХС, то у него отмечены единичные ксантомки в локтевых сгибах, в подколенных и в паховых областях. Липоидных дуг роговицы нет.

Резюмируя данные этой семьи, можно видеть, что ни отец, ни мать мальчика не имели резко выраженных нарушений липидного состава крови, тогда как у их сына определяется очень высокий уровень ХС крови с чрезвычайно выраженным атерогенным сдвигом. Остается сделать заключение, что у мальчика имеет место крайне редкая патология – аутосомно-рецессивная гомозиготная ГХС. Иначе говоря, оба родителя, по-видимому, оказались гетерозиготными носителями рецессивного гена аутосомно-рецессивной ГХС, который в силу своей рецессивности не мог себя проявить, но получив два рецессивных гена (один от отца, другой – от матери), у их сына ГХС проявилась в полной мере, как аутосомно-рецессивная гомозиготная ГХС.

Аутосомно-рецессивную ГХС впервые описали А. Khachadurian и S. Uythman [4] в 1973 г. Это была ливанская семья с четырьмя детьми – «гомозиготами» с высоким уровнем ХС крови. В дальнейшем другие авторы [5] аналогичные семьи описывали у жителей Сардинии. В настоящее время в разных странах насчитывают около 50 описанных случаев аутосомно-рецессивной ГХС [6].

Аутосомно-рецессивную ГХС связывают с генетическим дефектом локуса в 1-й хромосоме, отвечающим за белковую частицу, которая участвует в транспорте и интернализации рецептора ЛПНП в печеночных клетках [7]. При этом дефекте комплекс «рецептор ЛПНП + ЛПНП» слишком долго задерживается на поверхности печеночных клеток, что не дает свободным нормальным рецепторам ЛПНП занять необходимое им положение, чтобы связать новые частицы ЛПНП. Таким образом, у больных с аутосомно-рецессивной ГХС ЛПНП, насыщенные ХС, вынуждены длительно циркулировать в периферической крови, так как печеночные клетки блокированы.

### Клинический случай № 4

Под нашим наблюдением находилась еще одна семья, в которой родилась девочка с рецессивной гомозиготной гиперлипидемией, но это была не ГХС, а гипертриглицеридемия.

У практически здоровых родителей (не связанных узлами родства) родилась девочка, у которой с двух лет начались боли в животе с подъемом уровня диастазы крови. В один из таких приступов, которые расценивались как острый панкреатит, ребенка оперировали: резецировали часть подвергшейся некрозу поджелудочной железы. Как выяснилось, у девочки оказался крайне высокий уровень триглицеридов, доходивший до 7 000 мг/дл (79,1 ммоль/л).

Отец ребенка, С.В., 1940 г.р. (на момент обследования ему было 43 года), жалоб на здоровье не предъявлял. В апреле 1983 г. его липидный спектр был таким: ХС – 187 мг/дл (4,8 ммоль/л), ТГ – 115 мг/дл (1,3 ммоль/л), ХС ЛПВП – 33 мг/дл (0,9 ммоль/л), ХС ЛПНП – 131 мг/дл (3,4 ммоль/л), КА – 4,7 ед. Выявлено очень низкое содержание антиатерогенной фракции, за счет чего определяется атерогенный сдвиг, однако уровень ТГ оказался абсолютно нормальным.

Мать, С.Г., 1941 г.р. (42 года), считает себя здоровой. При исследовании липидного состава крови в 1983 г.: ХС – 253 мг/дл (6,5 ммоль/л), ТГ – 131 мг/дл (1,5 ммоль/л), ХС ЛПВП – 53 мг/дл (1,4 ммоль/л), ХС ЛПНП – 174 мг/дл (4,5 ммоль/л), КА – 3,8 ед. То есть у матери девочки имеется умеренное повышение уровня ХС, но за счет нормального содержания ЛПВП атерогенный сдвиг можно считать очень небольшим. Уровень ТГ крови так же, как и у отца девочки, абсолютно нормален.

Дочь этих родителей, А.С., мы наблюдали

с 11-летнего возраста. Физически она была развита нормально. Пальпация живота выявляла значительное увеличение селезенки и умеренное увеличение печени, оба органа были плотноэластическими и безболезненными. При исследовании крови у девочки сыворотка мутная, определялись хиломикроны, которые при отстаивании крови в пробирке занимали ее верхнюю треть. В анализе крови ХС – 416 мг/дл (10,7 ммоль/л), ТГ – 10 500 мг/дл (118,6 ммоль/л). Другие показатели при таком уровне триглицеридов определить невозможно. Девочке назначен панкреатин, никотиновая кислота и эссенциале форте. В 1984 г. (ей 13 лет) ХС – 400 мг/дл (10,3 ммоль/л), ТГ – 2 110 мг/дл (23,8 ммоль/л). Максимальное снижение уровня триглицеридов было достигнуто в возрасте 17 лет до 1 720 мг/дл (19,4 ммоль/л). Дальнейшее наблюдение над девочкой оборвалось. Что касается повышенного уровня ХС крови у девочки, то при высоком содержании ТГ, которые несут липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), в их состав входит и ХС, за счет чего общий уровень ХС тоже повышается.

Как расценивать эту патологию? То, что это генетически обусловленное заболевание, не вызывает сомнений. Надо полагать, что девочка получила два рецессивных патологических гена от своих родителей. По-видимому, это гены, которые отвечают за функционирование липопроте-

инлипазы. Если они патологичны, то они не могут полноценно расщеплять хиломикроны и ЛПОНП – основные переносчики ТГ [8]. Не исключено, что определенная роль в развитии гипертриглицеридемии принадлежит нарушению функционирования лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) [9]. Этим ферментом управляет ген, который локализуется в 16-й хромосоме. Однако пока этот вопрос до конца не может считаться установленным.

Хотя при рецессивных гиперлипидемиях у детей родители считаются практически здоровыми, они несут один рецессивный ген, который все же может как-то себя проявить, хотя он в основном и подавлен парным нормальным доминантным геном [10]. Действительно, кое-какие нарушения у родителей наших гомозиготных детей все же имелись.

В настоящее время не вызывает сомнений, что в связи с выраженностью липидных нарушений лечение больных с гомозиготными гиперлипидемиями может быть эффективным лишь при проведении комбинированной терапии: сочетании терапии статинами (при ГХС) или фибратами (при гипертриглицеридемиях), ингибиторами всасывания ХС (эзетимиб) и применением афереза ЛПНП (ЛПОНП) [11, 12, 13].

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Goldstein J, Brown M. Atherosclerosis: the LDL-receptor hypothesis. *Metabolism*. 1977;26:1257-75.
2. Mandelshtam MYu. What results of study Family hypercholesterolemia for comprehension what were outcomes of family hypercholesterolemia studies for understanding of the hyperlipidemia genetics? *Medical genetics*. 2003;(12):509-19. Russian (Мандельштам МЮ. Что дало изучение семейной ГХС для понимания генетики дислипидемий? *Медицинская генетика*. 2003;2(12):509-19).
3. Lipovecky BM. Hereditary dyslipidemias. St-Petersburg. 2010:127. Russian (Липовецкий БМ. Наследственные дислипидемии. Санкт-Петербург. 2010:127).
4. Khachadurian A, Uytman S. Experiences with homozygous cases of FH. *Nutr Metab*. 1973;15:132-40.
5. Zuliani G, Vigna GB, Corsini A, Maioli M, Romagnoni F, Fellin R. Severe hypercholesterolemia - unusual inheritance in an Italian pedigree. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:322-31.
6. Soutar A, Naumova R, Traub L. Genetics, clinical phenotype and molecular cell biology of ARH. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;19:63-70.
7. Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S, Calandra S, Ricci G, Glorioso N, Maioli M, Pintus P, Carru C, Cossu F, Cohen J, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet*. 2002;359(9309):841-7.
8. Brewer H. Lipid targets for the future. XI IAS-Symposium. Paris. 1997.
9. Betteridge D, Morrell J. *Clinicians' guide to lipids and coronary heart disease*. London. 2003:368.
10. Eden ER, Patel DD, Sun XM, Burden JJ, Themis M, Edwards M, Lee P, Neuwirth C, Naumova RP, Soutar AK. Restoration of LDL-receptor function in cells from patients with ARH by retroviral expression of ARH-1. *J Clin Invest*. 2002;110(11):1695-702.



11. Safarova MS, Afanas'eva OI. Application of lipoproteid apheresis in patients with atherosclerosis and its complications. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;2:5-16. Russian (Сафарова МС, Афанасьева ОИ. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;2:5-16).
  12. Julius U, Frind A, Tselmin S, Koppasch S, Poberschin I, Siegert G. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(5):629-39.
  13. Szczepiorkowski ZM1, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Apheresis applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83-177.
-