

Диагностика и лечение семейной комбинированной гиперлипидемии

Голубева О. А.¹, Творогова М. Г.², Малышев П. П.¹

¹ ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ; г. Москва; Россия

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ; г. Москва; Россия

Абстракт

Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) – одна из наиболее частых наследственных форм гиперлипидемии, ассоциирующаяся с повышенным риском ИБС. В клинической практике это заболевание часто остаётся нераспознанным, что влечёт за собой позднее назначение лечения. В статье описывается диагностика и лечение СКГЛ у членов одной семьи; приведены данные лабораторных исследований, демонстрирующие характерные для этого заболевания нарушения показателей липид-транспортной системы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ловастатин, семейная комбинированная гиперлипидемия, триглицериды, холестерин.

Diagnosis and treatment of family combined hyperlipidemia

Maksimov A. V., Turashev A. D., Fedorovich A. A., Tischenko E. G., Rogoz A. N.

Abstract

Family combined hyperlipidemia (FCH) - one of the most common inherited form of hyperlipidemia, and is associated with an increased risk of CHD. In clinical practice, the disease often goes unrecognized, leading to a later appointment treatment. The article describes the diagnosis and treatment FCH in families. Presented research data demonstrating the characteristic of the disease indices of lipid disorders and transportation system

Key words: ischemic heart disease, lovastatin, family combined hyperlipidemia, triglycerides, cholesterol.

Одной из причин нарушений липид-транспортной системы (ЛТС) крови является семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) – распространённая форма наследственной гиперлипопротеидемии (ГЛП) с частотой в общей популяции 0,5-2 % [1]. Более часто лица с этим заболеванием встречаются среди пациентов, страдающих ИБС (10%), а также среди перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте до 60 лет (11,3 %) [1]; среди всех больных с ИМ, т.е. без возрастных ограничений, частота СКГЛ может достигать 40 % [2]. Эти данные говорят о том, что, во-первых, СКГЛ тесно ассоциируется с ИБС, и, во-вторых, это заболевание в клинической практике часто остаётся нераспознанным и нелеченным. Вначале СКГЛ описывали как моногенное заболевание [3], однако последующие работы показали более сложный тип его наследования. Молекулярно-генетическая основа СКГЛ до сих пор не выяснена, хотя исследования последних лет показали, что с возникновением СКГЛ может быть связан ген USF1, кодирующий соответствующий транскрипционный фактор USF1 [6], который регулирует функцию нескольких генов, контролирующих метаболизм глюкозы и липидов.

В настоящее время СКГЛ определяют как распространённое метаболическое нарушение, характеризующееся: а) повышением уровня ХС или ТГ в сыворотке по меньшей мере у двух членов одной семьи, б) вариабельностью типа гиперлипиде-

мии как у самого пациента (индивидуальная вариабельность), так и у его больных родственников (вариабельность внутри семьи) и в) повышенным риском ранней ИБС [3-5, 7, 8]. Помимо перечисленных клинико-биохимических критериев, СКГЛ свойственны также гиперapoB-липопротеинемия (уровень apoB > 125 мг/дл) [9, 10], повышение уровней неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) [11] и С3-компонента комплемента [12-14].

Приводим клиническое наблюдение семьи с СКГЛ и показываем эффективность диеты и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на показатели ЛТС и некоторые другие факторы, ассоциированные с этим заболеванием.

Больная Т., 71 г. Клинический диагноз: ИБС: стенокардия напряжения, II ФК. Постинфарктный кардиосклероз. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Перемежающаяся хромота. Гипертоническая болезнь III ст. Комбинированная гиперлипидемия.

При поступлении предъявляла жалобы на боли за грудиной при обычной физической нагрузке или на фоне высокого АД, головокружение, шум в ушах.

Коронарный анамнез с 60-летнего возраста, когда перенесла ИМ нижней локализации, после чего появилась стенокардия напряжения. В течение последних 6 лет беспокоят также боли в икронож-

ных мышцах при быстрой или длительной ходьбе. Повышение АД до 190/100 мм рт. ст. отмечается последние 2 года.

Из семейного анамнеза известно, что старшая сестра умерла в 48-летнем возрасте после ИМ. У пациентки есть две дочери, 49 и 42 лет, которые жалоб на здоровье не предъявляют.

Общее состояние удовлетворительное. Ритм правильный, ЧСС 72 уд/мин. АД 125/70 мм рт. ст. Снижена пульсация артерий на стопах. Индекс массы тела (ИМТ) 30,2 кг/м², отношение окружности талии к объёму бёдер (ОТ/ОБ) 0,94.

Общий ХС 11,4 ммоль/л, ТГ 14,2 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) 0,6 ммоль/л, НЭЖК 1,22 ммоль/л, АСТ 13 Е/л, АЛТ 15 Е/л, креатинин 52 мкмоль/л, общий белок 80,2 г/л, билирубин 8,22 мкмоль/л, мочевиная кислота 221 мкмоль/л. Глюкоза натощак 4,7 ммоль/л, через 2 часа после сахарной нагрузки – 9,1 ммоль/л. Апо А-I 1,08 г/л, апо В 1,84 г/л, С-3 компонент комплемента 210 мг/дл, С4 72,5 мг/дл, С-реактивный белок (СРБ) 2 мг/л.

Результаты обследования старшей дочери пробанда. Пациентка Г., 49 лет, жалоб не предъявляет. ИМТ 27 кг/м², ОТ/ОБ – 0,9. Общий ХС 6,1 ммоль/л, ТГ 1,93 ммоль/л, ХС ЛВП 1,15 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 4,07 ммоль/л, НЭЖК 0,93 ммоль/л, апо А-I 1,29 г/л, апо В 1,93 г/л, глюкоза натощак 5,41 ммоль/л, глюкоза через 2 ч после сахарной нагрузки 7,9 ммоль/л, АСТ 10 Е/л, АЛТ 7 Е/л, креатинин 61,2 мкмоль/л, общий белок 8 г/л, билирубин 5,7 мкмоль/л, мо-

чевая кислота 274,6 мкмоль/л, СРБ – 10 мг/л. Компоненты комплемента: С3 155 мг/дл, С4 35 мг/дл.

Результаты обследования младшей дочери пробанда. Пациентка А., 42 лет, жалоб не предъявляет. ИМТ 23,8 кг/м². Общий ХС 5,9 ммоль/л, ТГ 2,53 ммоль/л, ХС ЛВП 1,6 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 3,15 ммоль/л, НЭЖК 1,41 ммоль/л, апо А-I 1,68 г/л, апо В 1,28 г/л, глюкоза натощак 5,74 ммоль/л, глюкоза через 2 ч после сахарной нагрузки 9,1 ммоль/л, АСТ 14 Е/л, АЛТ 10 Е/л, креатинин 53 мкмоль/л, общий белок 83 г/л, билирубин 7 мкмоль/л, мочевиная кислота 292 мкмоль/л, СРБ 1 мг/л. Компоненты комплемента: С3 228 мг/дл, С4 41 мг/дл.

Полученные данные о показателях ЛТС, а также результаты электрофореза ЛП сыворотки крови в геле агарозы с использованием пластинок "Lipogel" на системе "Paragon" фирмы "Beckman" (США) с последующей денситометрией позволили диагностировать у матери IIB тип гиперлипидемии, у старшей дочери – IIA, у младшей дочери – IV тип. Кроме того, было выявлено повышение уровней апо В, С3-компонента комплемента и НЭЖК у всех обследуемых. У пробанда отмечалось также повышение уровня С4-компонента комплемента выше верхней границы нормы. Пероральный тест толерантности к глюкозе был изменён у всех обследуемых. Таким образом, в данной семье была диагностирована СКГЛ.

Всем трём обследуемым было предложено в течение 12 нед соблюдать стандартную гиполипидемическую диету [15], а матери и старшей дочери –

Таблица. Динамика антропометрических данных, показателей ЛТС, компонентов комплемента и СРБ после диетотерапии на протяжении 12 недель среди членов семьи с СКГЛ.

	Мать		Старшая дочь		Младшая дочь	
	До диеты	После диеты	До диеты	После диеты	До диеты	После диеты
ИМТ	30,2	27,7	29,7	27,3	21,8	21,8
ОТ/ОБ	0,94	0,89	0,9	0,88	0,76	0,76
Общ. ХС, ммоль/л	11,4	6,4	6,1	5,6	5,9	5,4
ХС ЛНП, ммоль/л		4,37	4,07	3,68	3,15	2,75
ХС ЛВП, ммоль/л	0,6	0,95	1,15	1,2	1,6	1,74
ТГ, ммоль/л	14,2	2,37	1,93	1,58	2,53	2,0
Апо-I, г/л	1,08	1,32	1,29	1,31	1,68	1,72
Апо В, г/л	1,84	1,13	1,93	1,26	1,28	0,98
Глюкоза, ммоль/л	5,8	4,78	5,41	5,4	5,74	5,5
С3, мг/дл	210	194,7	155	144	228	214
С4, мг/дл	72,5	61,9	35	48	41	45
СРБ, мг/л	2	3	10	9	1	1

уменьшить количество потребляемой пищи.

Через 12 недель было проведено повторное обследование и выявлены следующие результаты (таблица). У матери и старшей дочери на фоне снижения веса на 6 и 4 кг, соответственно, изменились и показатели ЛТС. У пробанда уровень общего ХС сыворотки снизился с 11,4 до 6,4 ммоль/л, ТГ – с 14,2 до 2,37 ммоль/л, апо В – с 1,84 г/л до 1,13 г/л. Факторы воспаления (СЗ, С4 компоненты комплемента и СРБ) изменились незначительно. У старшей и младшей дочерей показатели ЛТС находились на субнормальном уровне. Было принято решение о назначении пробанду терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы ловастатином

в дозе 20 мг/сут, а также аспирин, амлодипин, атенолол, моно-мак, трентала. Её дочерям рекомендовано продолжить дальнейшее соблюдение диеты с последующим контролем липидного спектра через 3 месяца.

Через 12 недель приёма ловастатина у больной Т. получены следующие результаты: общий ХС 5,1 ммоль/л, ХС ЛНП 3,12 ммоль/л, ТГ 2,2 ммоль/л, ХС ЛВП 0,98 ммоль/л, апо А-I 1,3 г/л, апо В 1,1 г/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, СЗ 20 мг/дл, С4 41 мг/дл, СРБ 2 мг/л. Больной рекомендовано продолжить лечение ловастатином в той же дозе на фоне соблюдения гиполипидемической диеты.

Список литературы

1. Gaddi A, Galetti C, Pauciullo P, Arca M. Familial combined hyperlipoproteinemia: experts panel position on diagnostic criteria for clinical practice. Committee of experts of the Atherosclerosis and Dysmetabolic Disorders Study Group. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:304-311.
2. De Bruin T.W.A., Castro Cabezas M., Dallinga-Ybie G. et al. Familial Combined Hyperlipidaemia. In: Betteridge DJ. ed. *Lipids: current perspectives*. London: Martin Dunitz, 1996, pp. 101-109.
3. Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R. et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-1568.
4. Hazzard W.R., Goldstein J.L., Schrott H.G. et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. III. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1569-1577.
5. Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R. et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1533-1543.
6. Pajukanta P., Lilja H.E., Sinsheimer J.S. et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004;36:371-376.
7. Sniderman A.D., Castro Cabezas M., Ribalta J. et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia -- third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71-73.
8. Gaddi A., Cicero A.F.G., Odo F.O. et al. Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:877-886.
9. Voors-Pette C., de Bruin T.W. Excess coronary heart disease in familial combined hyperlipidemia, in relation to genetic factors and central obesity. *Atherosclerosis* 2001;157:481-489.
10. Veerkamp M.J., de Graaf J., Bredie S.J. et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274-282.
11. Cabezas M.C., de Bruin T.W., de Valk H.W. et al. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993;92:160-168.
12. Ylitalo K., Porkka K.V.K., Meri S. et al. Serum complement and familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;129:271-277.
13. Choy L.N., Rosen B.S., Spiegelman B.M. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* 1992;267:12736-12741.
14. Ylitalo K., Pajukanta P., Meri S. et al. Serum C3 but not plasma acylation stimulating protein is elevated in Finnish patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:838-843.
15. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143.