

# Дифференциальная диагностика высокой гиперхолестеринемии (клиническое наблюдение)

Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Смирнов Г.П., Малышев П.П.

ФГБУ РКНПК МЗИСР РФ, МОСКВА

## Абстракт

*В статье приводится клинический пример высокой семейной гиперхолестеринемии (ГХС) с первоначальным подозрением на семейный характер нарушения липидного обмена. При тщательном обследовании и анализе данных гиперлипидемия была отнесена к разряду вторичных ГЛП на основании выявления заболеваний почек и щитовидной железы, отсутствия сухожильных ксантом и указаний на моногенный характер нарушения, а также достижения хорошего гиполитидемического эффекта от минимальной дозы статинов на фоне проведения терапии выявленных заболеваний.*

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, эзетимиб, комбинированная терапия.

## Differential diagnosis of high hypercholesterolemia (clinical case)

Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Smirnov G.P., Malyshev P.P.

Russian Cardiology Research Complex, Moscow

## Abstract

*We are describing a clinical case of severe hypercholesterolemia with an initial suspicion about its inherited origin. However, after appropriate examination of the patient, this hyperlipidemia was referred to the secondary one due to kidney disease and hypothyroidism that the patient had. In addition, absence of tendinous xanthomata and monogenic pattern of inheritance in the patient, a very good hypolipidemic effect observed from the low dose statin in combination with a basic therapy of the primary diseases also suggested the secondary origin of the lipid disorder.*

Большое внимание в медицинской практике в настоящее время уделяется выявлению и коррекции нарушений липидного обмена. Хотя сведения по дифференциальной диагностике атерогенных гиперлипидемий и их коррекции регулярно публикуются в виде различных рекомендаций [1, 2], однако реальное выявление вторичных гиперлипидемий часто отсутствует, при этом гораздо больше внимания уделяется генетическим формам гиперлипидемии (ГЛП), в частности, семейной гиперхолестеринемии (ГХС) фенотипа IIa, часто по единственному критерию – высокому уровню холестерина (ХС) плазмы. Хотя алгоритм дифференциальной диагностики ГЛП достаточно хорошо описан как в классических руководствах по нарушениям липидного обмена, так и в специальной литературе, на практике понимание врачами необходимости дифференциальной диагностики ГЛП в каждом конкретном случае нередко отсутствуют. Фенотипические признаки какого-либо нарушения липидного обмена могут расцениваться как наследственные, в то время как они служат проявлением другого заболевания (вторичной или симптоматической гиперлипидемии). Цель настоящей работы – показать на основе описания клинического случая, что только своевременная и правильная диагностика может привести к адекватной коррекции нарушения липидного обмена.

Пациентка Н., 64 лет, направлена из район-

ной поликлиники г.Москвы на консультацию в РКНПК с диагнозом: «Семейная гиперхолестеринемия. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Гипертоническая болезнь II ст. Диффузные изменения щитовидной железы с узлообразованием». Предъявляла жалобы на боли в тазобедренных и коленных суставах, которые беспокоят ее несколько лет. В анализах крови с 2009 г отмечается повышение уровня общего ХС в пределах 6,6–8,0 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 2,2 ммоль/л. В марте 2010 г. отмечено повышение содержания ХС в плазме до 18 ммоль/л, в связи с чем у врачей возникло подозрение на семейную гиперхолестеринемия. Менопауза – с 54 лет. Семейный анамнез: отец умер в возрасте 59 лет от онкологического заболевания, мать умерла в возрасте 62 лет (страдала полиартритом, хронической почечной недостаточностью); сестра умерла в возрасте 52 лет от онкологического заболевания, брат 73 лет, здоров; сын 40 лет и дочь 33 лет здоровы, но имеют умеренно повышенный уровень ХС крови. Таким образом, имеется наследственная предрасположенность к гиперхолестеринемии, которая, возможно, носит полигенный характер.

Объективно: рост 160 см, вес 100 кг, индекс массы тела 39,1 кг/м<sup>2</sup>. Ксантом нет. АД 135/84 мм рт.ст., пульс 64 уд/мин. По данным УЗИ внутренних органов – диффузные измене-

ния печени, киста правой доли, диффузные изменения поджелудочной железы. По данным УЗИ щитовидной железы – признаки диффузной дисплазии. В связи с гипотиреозом с ноября 2009 г. получает гормональную заместительную терапию (эутирокс). Исследование гормонов щитовидной железы (23.03.10.): тиреотропный гормон (ТТГ) – 18,61 мМЕ/мл (норма: 0,27-4,2), Т4 – 12,94 пмоль/л (норма: 12-22). Повторное исследование (05.05.10.): ТТГ – 9,34 мМЕ/мл. Инструментального обследования на ишемию миокарда не проводилось в связи с отсутствием жалоб на боли в области сердца и невозможностью проведения нагрузочных проб из-за болей в нижних конечностях, связанных с остеоартрозом.

Назначено лечение: кардиомагнил, эналаприл 10 мг, гидрохлортиазид 12,5 мг; гиполипидемическая терапия с мая 2010 г. – эзетрол 10 мг/сут в течение 1 мес., далее – комбинированный препарат инеджи в дозировке 20/10 мг/сут. На следующих визитах в динамике (таблица): 19.08.10. вес 92 кг (-8 кг за 3 мес), 20.01.11. – вес 89 кг. С 25.01.11. принимает симвастатин в дозе 30 мг/сут. По результатам биохимического анализа крови, при терапии препаратами эзетрол, инеджи получено некоторое снижение уровня общего ХС крови, но, учитывая выявленную высокую протеинурию (1,63 г/л) по данным общего анализа мочи, гипопротеинемию, высокую СОЭ, высокое необъяснимое содержание креатинкиназы в плазме, было рекомендовано обследование больной в нефрологическом отделении для уточнения характера поражения почек. Умеренно повышенный уровень КК плазмы у данной пациентки отмечался ещё до приёма гиполипидемических препаратов, что позволяло рассматривать повышение этого фермента как следствие каких-то причин, не связанных со статинами. Такими причинами могут быть массаж, различные ушибы или травмы, инъекции. Жалоб на мышечные боли пациентка не предъявляла. Наряду с этим, отмеченные высокие значения ЛДГ, фибриногена, СОЭ позволяли предполагать и искать другую причину изменения этих показателей, возможно, связанную с воспалением. Несоответствие между высокой СОЭ и нормальным уровнем СРБ могло отражать не острую фазу воспаления, а скрытый хронический процесс неясной этиологии, что также требовало дообследования больной. В соответствии с этим было проведено обследование в ГКБ № 24 (04.10.–19.11.10.), где был установлен диагноз: хронический гломерулонефрит (морфологически – болезнь минимальных изменений), нефротический синдром. Гипертоническая болезнь II ст., риск 4. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. НК II ст. Аутоиммунный тиреозидит. Вторичный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный. Деформирующий коксартроз тазобедренных суставов 2 ст. При лечении гломерулонефрита (курсом преднизолона) и гипотире-

оза на фоне гиполипидемической терапии в анализах крови отмечена положительная динамика ряда показателей: нормализация липидного профиля, креатинкиназы, общего белка, Лп (а), СОЭ, фибриногена. Таким образом, поставленный первоначально диагноз семейной гиперхолестеринемии в последующем был пересмотрен, установлена вторичная (симптоматическая) тяжёлая гиперхолестеринемия (вследствие хронического заболевания почек, хронической почечной недостаточности и нефротического синдрома, а также гипотиреоза), которая могла быть классифицирована как полигенная.

Семейная ГХС соответствует IIa типу ГЛП по классификации D. Fredrickson и экспертов ВОЗ, реже она имеет сходные черты со IIb типом ГЛП. Риск развития ИБС у пациентов с этим типом нарушения липидного обмена возрастает в 10-20 раз по сравнению со здоровыми лицами. К настоящему времени изучены основные генетические дефекты, приводящие к развитию семейной ГХС. Известно, что это свыше тысячи мутаций в гене ЛНП-рецептора, ответственных за нарушение синтеза белка-рецептора, что сопровождается нарушением катаболизма частиц ЛНП. Их деградация в данных условиях осуществляется неспецифическим путем с помощью скэвенджер-рецепторов клеток ретикуло-эндотелиальной системы. Происходит накопление ХС в макрофагах сухожилий (образование ксантом), селезенки, купферовских клетках печени, гистиоцитах костного мозга и других тканях. Накопление ХС в крови особенно резко выражено у гомозигот, для которых характерно полное отсутствие функционирующих ЛНП-рецепторов. Содержание ХС в плазме у них обычно превышает 700 мг/дл (>18 ммоль/л), а у гетерозигот, которые имеют только половину нормально функционирующих рецепторов, концентрация ХС обычно значительно ниже, чем у гомозигот, и колеблется в пределах 300-500 мг/дл (8-13 ммоль/л), при этом уровень ТГ нормальный или несколько повышенный. Клинически семейная ГХС выражается появлением признаков ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) в сравнительно молодом возрасте, а также бугорчатых ксантом в детском возрасте или у взрослых.

Семейная ГХС, обусловленная структурным дефектом апо В-100, была выявлена сравнительно недавно благодаря использованию ДНК-зондов. Среди пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП были обнаружены лица с нормально функционирующими ЛНП-рецепторами, но с замедленной элиминацией из крови аутологических ЛНП [3]. Оказалось, что повышенная концентрация ЛНП плазмы была обусловлена генетическим дефектом апо В-100, приводящим к ослаблению его взаимодействия со специфическими рецепторами [4]. Её распространённость и клинические проявления близки таковым при гетерозиготной форме семейной ГХС, обусловленной дефицитом ЛНП-рецепторов. Это

касаются распространенности в популяциях, частоты обнаружения ИБС, ИМ, липоидной дуги роговицы и ксантом в сравнительно молодом возрасте.

Полигенная ГХС является наиболее частой причиной повышенного уровня ХС крови среди лиц, у которых не выявляется патология в функционировании рецепторной системы удаления ЛНП-частиц из кровотока. Согласно современным представлениям, эта форма ГХС обусловлена сочетанным действием ряда генов, дефектные белковые продукты которых способствуют умеренному нарастанию уровня ХС крови, а также дополнительному влиянию некоторых внешних факторов, вызывающих метаболические сдвиги в организме. Зависимость полигенной ГХС от нескольких генов и их сочетания с другими факторами объясняет то разнообразие уровней ХС в плазме, которое наблюдается у пациентов с этим типом дислипидемии в популяциях различных стран мира. При полигенной ГХС частота аллельного варианта  $\epsilon 4$  apo E выше, чем при других вариантах ГХС. Присутствие этого аллеля проявляется умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП и общего ХС крови. Полигенная ГХС – наиболее частая форма у больных, перенесших ИМ, а также страдающих другими проявлениями атеросклероза. Ксантоматоз для этой формы ГХС не характерен, но встречается липоидная дуга роговицы. Это липидное нарушение диагностируется при обследовании всех членов семьи и после исключения других разновидностей ГХС.

Из вторичных гиперлипидемий наиболее широко распространена гиперлипидемия при сахарном диабете, далее большую роль играет гипотиреоз. Давно известно, что подавление функции щитовидной железы у животных повышает их восприимчивость к экспериментальному атеросклерозу. У человека гипотиреоз приводит к разнообразным нарушениям обмена липидов и ЛП, которые чаще соответствуют IIa и IIb, иногда – III и IV типам ГЛП. Повышение концентрации ЛНП, как правило, связано с нарушением рецепторопосредованного катаболизма этих ЛП. Гиперлипидемия при гипотиреозе носит обратимый характер, она исчезает вместе с симптомами заболева-

ния после проведения специфической терапии. С другой стороны, отмечено, что выраженная ГХС, как правило, сочетается с пониженной функцией щитовидной железы. В этих случаях рекомендуется наряду с гиполипидемической терапией проводить коррекцию гипотиреоза.

Нефротический синдром нередко сопровождается гиперлипидемией, характер которой может значительно варьировать. Чаще встречается ГЛП IIa и IIb типов, но могут обнаруживаться IV и V типы. Одной из главных причин, обуславливающих развитие гиперлипидемии, является гипоальбуминемия. Отмечена обратная корреляция между содержанием ХС и альбумина в крови. Лечебные мероприятия должны быть направлены в первую очередь на основное заболевание, так как по мере выздоровления наблюдается исчезновение гиперлипидемии. Учитывая, что при длительном повышении уровня липидов возникает опасность атеросклеротического поражения сосудов, может быть рекомендовано назначение и гиполипидемических средств. Выбор последних определяется характером гиперлипидемии.

Правильная диагностика типа нарушений липидного обмена и определение первичной или вторичной гиперлипидемии необходимо для назначения адекватного лечения и прогнозирования исходов. Обычно используются диагностические тесты с определением липидов, ЛП и апопротеинов в плазме крови; обследование родственников обеспечивает генетическую диагностику и выявление членов семьи, нуждающихся в лечении. Выявление вторичных гиперлипидемий при коррекции основного заболевания позволяет также более эффективно проводить гиполипидемическую терапию, если она требуется.

В представленном клиническом случае высокая ГХС была отнесена к разряду вторичных ГЛП на основании выявления заболеваний почек и щитовидной железы, отсутствия сухожильных ксантом и указаний на моногенный характер нарушения, а также достижения хорошего гиполипидемического эффекта статинов на фоне терапии выявленных заболеваний.

#### Список литературы.

1. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации, IV пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК М., 2009. 82 с.*
2. *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-1818.*
3. *Noma A, Abe A, Maeda S, Seishima M, Makino K, Yano Y, Shimokawa K. Lp(a): an acute-phase reactant? Chem Phys Lipids 1994;67-68:411-417*
4. *Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduction binding of low density lipoprotein to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. J Clin Invest 1986;78:1410-1418.*
5. *Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:6919-6923.*