

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ V ТИПА

© Алексей Викторович Сизов, Кристина Гагиковна Гавабри, Юрий Романович Ковалев, Виктория Валентиновна Зверева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Контактная информация: Алексей Викторович Сизов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
E-mail: avsizov.spb@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Гиперлипидемии — первично возникшие нарушения липидного состава крови, в основе которых лежат генетически обусловленные дефекты липидного обмена. В настоящее время в виду улучшения диагностики регистрируется рост больных с гиперлипидемиями, среди которых все чаще стали встречаться первичные. В статье рассматриваются особенности патогенеза, клинической картины гиперлипидемии V типа согласно классификации Fredrickson D. S. Гиперлипопротеинемия V типа — это редко встречающееся нарушение липидного обмена, имеющее черты IV и I типов гиперлипидемий, наличие которых можно предположить у пациента с повышенным уровнем липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов. В патогенезе гиперлипопротеинемии V типа лежит дефицит липопротеинлипазы, аполипопротеина СII. В качестве гена-кандидата в формировании семейной гиперхиломикронемии позднего начала рассматривают мутацию Q139X аполипопротеина A5. Аполипопротеин A5 участвует в регуляции липолиза опосредованно через изменение активности липопротеинлипазы. В некоторых случаях имеется связь гиперлипидемии с влиянием факторов внутренней или внешней среды, которые порой играют роль «пускового» механизма. В клинической картине гиперлипидемии V типа отмечают повторные приступы панкреатита, гепатомегалия, спленомегалия, эруптивные ксантомы, липидная инфильтрация сосудов сетчатки, часто встречаются гиперурикемия, нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет. В семьях с гиперлипидемией V типа риск атеросклероза, как правило, не повышен. В статье описывается развитие гиперхиломикронемического синдрома у пациента молодого возраста с семейной гиперлипидемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперлипидемия; патогенез; клинический случай.

HYPERLIPIDEMIA TYPE V

© Aleksey V. Sizov, Kristina G. Gavabri, Yuriy R. Kovalev, Victoria V. Zvereva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Aleksey V. Sizov. — Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V. A. Valdman. E-mail: avsizov.spb@mail.ru

ABSTRACT: Hyperlipidemia — primary impaired blood lipid composition, which are based on genetically determined defects in lipid metabolism. At present, in view of improvement of diagnostics recorded an increase in patients with hyperlipidaemia, including increasingly began to meet with primary. The article discusses the pathogenesis, clinical picture of hyperlipidemia type V according to the classification of Fredrickson D. S. Hyperlipoproteinemia type V is a rare disorder of fat metabolism which has features of IV and I types of hyperlipidemia, the presence of which can be assumed in a patient with elevated levels of very low density lipoproteins and chylomicrons. In the pathogenesis of hyperlipoproteinemia type V is the deficiency of lipoprotein lipase, apolipoprotein C. As candidate genes in the formation of the family of the late start hyperchylomicronemia consider the Q139X mutation of apolipoprotein A5. Apolipoprotein A5 is involved in the regulation of

lipolysis indirectly through changes in the activity of lipoprotein lipase. In some cases there is a correlation of hyperlipidemia with the influence of factors internal or external environment, which sometimes play the role of «trigger» mechanism. The clinical picture of hyperlipidemia type V note repeated attacks of pancreatitis, hepatomegaly, splenomegaly, eruptive xanthomas, lipid infiltration of blood vessels of the retina, frequent hyperuricemia, disturbance of tolerance to carbohydrates and diabetes. In families with hyperlipidemia type V the risk of atherosclerosis, as a rule, not increased. The article describes the development hyperhemispherical syndrome in a patient of young age with familial hyperlipidemia.

KEY WORDS: hyperlipidemia; pathogenesis; clinical case.

Гиперлипидемии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся повышением плазменного уровня холестерина и/или триглицеридов в результате нарушения синтеза, транспорта или деградации липопротеидов. Наследственные гиперлипидемии — первично возникшие нарушения липидного состава крови, в основе которых лежат генетически обусловленные дефекты липидного обмена. В настоящее время в виду улучшения диагностики регистрируется рост больных с гиперлипидемиями, среди которых все чаще стали встречаться первичные [1, 2, 4].

Согласно классификации Fredrickson D.S. (1965) выделяют пять типов гиперлипидемий [7].

Гиперлипопротеинемия V типа (гиперхиломикронемия позднего начала) — это редко встречающееся нарушение липидного обмена, имеющее черты IV и I типов гиперлипидемий, наличие которых можно предположить у пациента с повышенным плазменным уровнем липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов. Семейная гиперлипидемия V типа — тяжелая гипертриглицеридемия, обусловленная повышением концентрации хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, связанной с дефицитом липопротеинлипазы или аполипопротеина CII [2, 6, 8].

Липопротеинлипаза — фермент, расщепляющий триглицериды самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови, — хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. К настоящему времени изучены три наиболее распространенные мутации гена кодирующего липопротеинлипазу и ассоциированные с гиперлипидемиями [1, 3, 9].

Аполипопротеин CII входит в состав хиломикронов и является активатором липопротеинлипазы, таким образом участвуя в катаболизме липидов. Генетический дефицит аполипопротеина CII является редким наследственным заболеванием [3, 5, 12].

Некоторые исследователи связывают дефицит липопротеинлипазы и аполипопротеин CII

преимущественно с гиперлипидемией I типа. В качестве гена-кандидата в формировании семейной гиперхиломикронемии позднего начала, они рассматривают мутацию Q139X аполипопротеина A5. Эта мутация была выявлена в семьях с гиперхиломикронемией, гипертриглицеридемией, а также у пациентов со значительным ухудшением катаболизма липопротеидов очень низкой плотности. Исследователи полагают, что аполипопротеин A5 участвует в регуляции липолиза, поскольку у обследованных пациентов было выявлено снижение активности липопротеинлипазы, а не ее дефицит [10].

По липидному спектру V тип гиперлипидемии похож на I тип, для которого также характерно наличие хилезной сыворотки, за счет сочетанной гиперхиломикронемии и гипертриглицеридемии. Однако, в отличие от гиперлипидемии I типа, встречающейся у детей, гиперлипидемия V типа наблюдается у лиц более старших возрастных групп [6].

Для клинической картины гиперлипидемии V типа характерны повторные приступы панкреатита, гепатомегалия, спленомегалия, эруптивные ксантомы, липидная инфильтрация сосудов сетчатки, часто встречаются гиперурикемия, нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет. Панкреатит развивается вследствие гидролиза триглицеридов под действием липазы поджелудочной железы и высвобождения свободных жирных кислот, вызывающих местное повреждение железы. В некоторых случаях повторные приступы могут приводить к развитию хронической панкреатической недостаточности [2, 6, 11].

В некоторых случаях имеется связь гиперлипидемии с влиянием факторов внутренней (другие заболевания) или внешней среды (характер питания, условия быта, профессиональной деятельности), которые порой играют роль «пускового» механизма. Гипертриглицеридемия у пациентов с гиперлипидемией V типа усиливается при ожирении и потреблении алкоголя [8]. Уровень триглицеридов может до-

стигать 11,2–22,5 мМоль/л и изменяться в широких пределах под влиянием алкоголя, диеты, приема глюкокортикоидов, эстрогенов, а также при сопутствующих заболеваниях (ожирении, сахарном диабете) [11].

В семьях с гиперлипидемией V типа риск атеросклероза, как правило, не повышен. У родственников больных семейной гиперлипидемией V типа чаще выявляется фенотип липопропротеидов IV, реже — фенотип липопропротеидов V типа [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Г., 29 лет, госпитализирован в клинику с жалобами на снижение переносимости физической нагрузки из-за общей слабости, эпизоды коликообразных болей в животе, расстройство стула после приема мясной пищи, а также повышение артериального давления до 160 и 100 мм рт. ст.

Анамнез болезни. Считает себя больным в течение последних 6 месяцев, когда появились и постепенно росли жалобы на боли в животе, неустойчивый стул, снижение переносимости физических нагрузок, а также повышение артериального давления. К врачам не обращался, каких-либо лекарственных препаратов не принимал. С очередным эпизодом болей в животе и повышения артериального давления был госпитализирован в клинику.

Анамнез жизни. Страдает хроническим тонзиллитом с обострениями 1–2 раза в год. Другие хронические заболевания отрицает. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Вредные привычки отрицает. Профессиональные вредности отрицает. Работает священнослужителем.

Наследственный анамнез. Отец страдал сахарным диабетом 2 типа, умер в возрасте 49 лет (причина не известна). У матери и родной старшей сестры имеются нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипо-альфа-липопротеинемия, коэффициент атерогенности, соответственно, 9.1 и 6.7) и сахарный диабет 2 типа требующий инсулинотерапии. У дочери пациента с 1 года диагностирован сахарный диабет 1 типа.

Объективные данные. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычных характеристик. Отеков нет. Пульсация сосудов стоп отчетливая. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пульс 85 в минуту, ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. Границы сердца

не расширены. Тоны сердца нормальной звучности. Шумов нет. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук ясный легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, край ровный, эластичный, безболезненный. Почки не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Диурез обычный.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический анализ крови: эритроциты — $5,14 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин — 139 г/л, гематокрит — 42,0%, лейкоциты — $6,96 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы — 40,7%, лимфоциты — 47,7%, моноциты — 7,9%, эозинофилы — 2,48%, базофилы — 1,26%, тромбоциты — $221 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 23 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 6.69 мМоль/л, АЛТ — 17 U/L, АСТ — 17 U/L, КФК — 148 U/L, общий белок — 77 г/л, креатинин — 77 мкМоль/л, билирубин-15,7 мМоль/л, калий-3,8 мМоль/л, натрий-139 мМоль/л.

Липидограмма: холестерин — 4.79 мМоль/л, триглицериды — 8,54 мМоль/л, ЛПВП — 0,60 мМоль/л, ЛПНП — 1,29 мМоль/л, ЛОНП — 3,88 мМоль/л, коэффициент атерогенности — 8,70.

При отстаивании пробирки с цельной кровью выявлена хилезная сыворотка с образованием сливкообразного слоя (рис. 1).



Рис. 1. Хилезная сыворотка. Сливкообразный слой липидов указан стрелками

Коагулограмма: протромбиновый индекс — 122,8%, МНО — 0,89. ТТГ — 1,53 мкМЕ/мл, Т3—3,45 пг/мл, Т4—1,06 нг/дл. HBsAg, HCV, Ф-50, RW — отрицательные. Анализ кала на скрытую кровь (реакция Грегерсена) — отрицательная.

Копрограмма: детрит 2⁺, переваренная клетчатка 2⁺, жир расщепленный легкоплавкий 3⁺, жир расщепленный тугоплавкий 2⁺, мышечные волокна измененные 1⁺, йодофильная флора 2⁺.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрокардиография. Р — 100 мс, PQ — 140 мс, QRS — 70 мс. Синусовый ритм 75 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Местная внутрисердечная блокада.

Эхокардиография. аорта — 30 мм, ЛП — 38 мм, ЛЖ КДР — 53 мм, КСР — 38 мм, МЖП — 9 мм, ЗС — 9 мм, ММЛЖ — 193 г, ИММ — 93 г/м², ФВ (Simpson) — 64%, Ve — 0,8 м/сек, Va — 0,7 м/сек, Ve/Va — 1,1, ПЖ — 25 мм, ПП — 34×48 мм, легочная артерия — 19 мм. Давление в ЛА — 26 мм рт. ст. Нижняя полая вена — 18 мм, спадение на вдохе >50%. Митральный клапан: регургитация 0–1 степени. Аортальный клапан: регургитация 0 степени; V max — 1,3 м/сек. Трикуспидальный клапан: регургитация 0–1 степени, dPtr — 21 мм рт. ст. Пульмональный клапан: регургитация 0–1 степени; V max — 0,9 м/сек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Левый желудочек не увеличен. Миокард не утолщен. Дополнительная хорда в полости левого желудочка. Локальных зон нарушения сократимости левого желудочка не обнаружено. Глобальная сократимость левого желудочка в норме. Диастолическая функция не нарушена. Левое предсердие не расширено. Аорта без особенностей. Аортальный клапан состоит из 3-х полулуний без ограничения раскрытия. Нарушений кровотока не выявлено. Створки митрального клапана не изменены. Правые камеры не расширены. Ствол легочной артерии не расширен. Пульмональный и трикуспидальный клапаны без особенностей. Систолическое давление в легочной артерии не повышено. Перикард без особенностей.

Флюорография. Патологических изменений не выявлено.

Фиброгастродуоденоскопия. При введении аппарата надгортанник не деформирован. Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно про-

ходим, слизистая оболочка темно-розовая, стенки эластичные. Z-линия четкая. Кардиальный жом смыкается не плотно. Желудок обычной формы, содержит пенную слизь в умеренном количестве. Тонус и перистальтика активные. Складки при инсуффляции воздухом хорошо расправляются, эластичные. Слизистая желудка гиперемирована, рыхлая. Привратник округлой формы, смыкается не плотно. Луковица двенадцатиперстной кишки обычной формы, слизистая гиперемирована, рыхлая. В постбульбарном отделе слизистая гиперемирована, рыхлая. Большой дуоденальный сосочек без видимой патологии. Заключение. Недостаточность кардии. Поверхностный гастродуоденит.

УЗИ брюшной полости и почек: Гепатомегалия. Диффузное уплотнение и изменение ткани печени и поджелудочной железы. Косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей.

Динамическая ангионеврофосцинтиграфия. Секреторная и эвакуаторная функция почек умеренно снижена.

Таким образом, у нашего пациента, с отягощенным наследственным анамнезом (нарушение липидного и углеводного обмена), были выявлены признаки гиперхиломикронемического синдрома: клинические и лабораторно-инструментальные признаки панкреатита, гепатомегалия, хилезная сыворотка с образованием сливкообразного слоя, гипертриглицеридемия и повышение уровня липопротеидов очень низкой плотности, а также нарушение толерантности к углеводам. Выявленные нарушения позволили говорить о наличии у пациента гиперлипидемии V типа.

Пациенту рекомендована диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров, а также прием препаратов из группы фибратов и небольшая доза антагонистов рецепторов ангиотензина II.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер; 1999.
2. Липовецкий Б. М. Клинико-генетические аспекты первичных дислипидемий. Атеросклероз и дислипидемии. 2011; № 2: 32–36.
3. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинград. М.: БИНОМ Лаборатория знаний; 2015.
4. Оганов Р. Г. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

5. Allayee H., Castellani L.W., Cantor R.M. Biochemical and genetic association of plasma apolipoprotein A-II levels with familial combined hyperlipidemia. *Circulation Research*. 2003; 92: 1262–1267.
6. Fallat R.W., Glueck C.J. Familial and acquired type V hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 1976; 23: 41–72.
7. Fredrickson D.S., Lee R.S. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation*. 1965; 31: 321–7.
8. Greenberg B.H., Dlackwelder W.C., Levy R.I. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Annals of Internal Medicine*. 1977; 87: 526–534.
9. Kwiterovich P.O. Genetics and molecular biology of familial combined hyperlipidemia. *Current Opinion in Lipidology*. 1993; 4: 133–143.
10. Marcais C. 1., Verges B., Charriere S., Pruneta V., Merlin M., Billon S., Perrot L., Drai J., Sassolas A., Pennacchio L.A., Fruchart-Najib J., Fruchart J.C., Durlach V., Moulin P. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115 (10): 2862–9.
11. Titanji R. 1., Paz-Guevara A. Hypertriglyceridemia: severe type V hyperlipidemia in a young woman. *Maryland Medical Journal*. 1992; 41 (3): 231–3.
12. Zdunek J.G., Martinez V.J., Schleucher P., Lycksell O., Yin Y., Nilsson S., Shen Y., Olivecrona G., Wijmenga S. Global structure and dynamics of human apolipoprotein CII in complex with micelles: evidence for increased mobility of the helix involved in the activation of lipoprotein lipase. *Biochemistry*. 2003; 42 (7): 1872–1889.
- primary dyslipidemia]. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2011; №2: 32–36. (in Russian).
3. Nel'son D., Koks M. *Osnovy biohimii Lenindzhera*. [Fundamentals of biochemistry of Lehninger]. M.: BINOM Laboratorija znaniy; 2015. (in Russian).
4. Oganov R.G. *Dislipidemii i ateroskleroz*. Biomarkery, diagnostika i lechenie. [Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnostics and treatment]. M.: GJeO-TAR-Media; 2009. (in Russian).
5. Allayee H., Castellani L.W., Cantor R.M. Biochemical and genetic association of plasma apolipoprotein A-II levels with familial combined hyperlipidemia. *Circulation Research*. 2003; 92: 1262–1267.
6. Fallat R.W., Glueck C.J. Familial and acquired type V hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 1976; 23: 41–72.
7. Fredrickson D.S., Lee R.S. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation*. 1965; 31: 321–7.
8. Greenberg B.H., Dlackwelder W.C., Levy R.I. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Annals of Internal Medicine*. 1977; 87: 526–534.
9. Kwiterovich P.O. Genetics and molecular biology of familial combined hyperlipidemia. *Current Opinion in Lipidology*. 1993; 4: 133–143.
10. Marcais C. 1., Verges B., Charriere S., Pruneta V., Merlin M., Billon S., Perrot L., Drai J., Sassolas A., Pennacchio L.A., Fruchart-Najib J., Fruchart J.C., Durlach V., Moulin P. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115 (10): 2862–9.
11. Titanji R. 1., Paz-Guevara A. Hypertriglyceridemia: severe type V hyperlipidemia in a young woman. *Maryland Medical Journal*. 1992; 41 (3): 231–3.
12. Zdunek J.G., Martinez V.J., Schleucher P., Lycksell O., Yin Y., Nilsson S., Shen Y., Olivecrona G., Wijmenga S. Global structure and dynamics of human apolipoprotein CII in complex with micelles: evidence for increased mobility of the helix involved in the activation of lipoprotein lipase. *Biochemistry*. 2003; 42 (7): 1872–1889.

REFERENCES

1. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya*. [The metabolism of lipids and lipoproteins and its disorders]. SPb.: Piter; 1999. (in Russian).
2. Lipoveckij B.M. *Kliniko-geneticheskie aspekty pervichnyh dislipidemij*. [Clinical and genetic aspects of