

## Случай из практики

УДК 616-039

### ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ФОРМЫ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е. С. Доброхотова<sup>1</sup>,  
Н. Ю. Шукурова<sup>1</sup>,  
Е. А. Шутимова<sup>1, 2\*</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup> ОБУЗ «Кардиологический диспансер», 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 22

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** Описан клинический случай семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (СГХС), впервые диагностированной у пациентки 52 лет на фоне дебюта ишемической болезни сердца. Особенностью данного наблюдения является сочетание обструктивного атеросклероза с редкой врожденной аномалией коронарных сосудов.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, коронаролегочная фистула.

\* Ответственный за переписку (corresponding autor): [eshutimova@yandex.ru](mailto:eshutimova@yandex.ru)

Развитие атеросклероза у пациентов в возрасте до 50 лет, как правило, связано с наследственными нарушениями липидного обмена [1]. Высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц молодого возраста отчасти обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии, в том числе ее наследственных форм. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное заболевание, характеризующееся генетически обусловленным повышением уровня липопротеидов низкой плотности в крови [1].

Распространенность гетерозиготных форм СГХС в России составляет один случай на 108 человек [1]. Клинически значимый атеросклероз при этом развивается у пациентов в возрасте 30–40 лет. Реваскуляризация, как правило, не приводит к стойкому результату: атеросклероз продолжает быстро прогрессировать. В России продолжительность жизни мужчин с гетерозиготной СГХС составляет 53, женщин – 62 года [1].

К сожалению, уровень информированности врачей о данной патологии крайне низок, поэтому важно привлечь внимание к этой проблеме. От того, насколько врач осведомлен о сущности заболевания, методах его диагностики и лечения, зависит здоровье и жизнь пациентов.

Приводим клинический случай семейной формы нарушения липидного обмена у больной, наблюдающейся в поликлинике ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново.

Впервые в поле зрения кардиологов пациентка попала в возрасте 52 лет. В мае 2018 года у неё впервые появились давящие боли за грудиной при ходьбе в среднем темпе на расстояние до 100–150 метров, сопровождающиеся слабостью, потливостью, купирующиеся в течение одной-двух минут после прекращения нагрузки. После очередного эпизода болей в мае 2018 г. пациентка обратилась за медицинской помощью и в экстренном порядке была госпитализирована в кардиологическое отделение ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново с диагнозом впервые возникшей стенокардии.

Анамнез болезни. В возрасте 42 лет у пациентки при прохождении планового профилактического осмотра был впервые выявлен высокий уровень общего холестерина (ХС) в крови – 11,8 ммоль/л; терапия не назначалась. Через 8 лет при повторном анализе показатель достиг уже 12,5 ммоль/л. Была уточнена причина гиперхолестеринемии, исключены ее вторичные формы, патологии выявлено не было. Проводилось УЗИ сонных артерий, обнаружены атеросклеротические бляшки с максимальным стенозом 20 %. Пациентке был назначен розувастатин в дозе 15 мг/сут, который она принимала в течение трех месяцев. Далее больная решила продолжить только немедикаментозное лечение (диета, занятия фитнесом).

Из анамнеза жизни: пациентка курит с двадцатилетнего возраста до 10 сигарет в сутки. Хронические заболевания отрицает. Менопауза – в течение четырех лет. Наследственность отягощена: отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 45 лет.

При осмотре: на тыльной поверхности обеих кистей в области сухожилий разгибателей второго-четвертого пальцев определяются продолговатые безболезненные образования шириной до 7 мм (ксантомы). Имеется неравномерное утолщение обоих ахилловых сухожилий (рис. 1).

Липоидная дуга роговицы (круговое помутнение роговицы, расположенное у лимба) отсутствует. Индекс массы тела – 24 кг/м<sup>2</sup>. Окружность талии – 76 см. Число сердечных сокращений – 68 в мин, ритм правильный. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

В момент поступления в стационар ишемические изменения на ЭКГ не обнаружены. По данным эхокардиографии полости сердца не расширены, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) – 65 %. Локальных нарушений сократимости миокарда не выявлено. Индекс массы миокарда ЛЖ – 94 г/м<sup>2</sup>. В просвете легочной артерии (ЛА) визуализируется диастолический поток диаметром 2,7 мм. Систолическое давление в ЛА – 26 мм рт. ст.

Биохимический анализ крови: общий ХС – 13,8 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – 9,1 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – 1,2 ммоль/л, триглицериды – 1,1 ммоль/л. Уровень глюкозы в плазме – 4,3 ммоль/л, АЛТ – 16 Ед, АСТ – 18 Ед, КФК 186 ед, скорость клубочковой фильтрации – 94 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Проведено стресс-эхокардиографическое исследование. При нагрузке 75 Вт и частоте пульса 90 уд./мин у больной развился приступ ангинозных болей, сопровождавшийся появлением депрессии сегмента ST в отведениях V<sub>5-6</sub> ишемического типа и акинезией апикального сегмента передней стенки и межжелудочковой перегородки. Проба расценена как положительная, соответствующая III функциональному классу стенокардии.

При дуплексном сканировании брахиоцефальных и феморальных артерий было выявлено увеличение степени стеноза сонных артерий до 45 % и наличие пролонгированных гетерогенных атеросклеротиче-

ских бляшек в обеих бедренных артериях с максимальным стенозом до 52 %.

Пациентке была выполнена коронароангиография (КАГ). Выявлен субтотальный стеноз (98 %) в среднем сегменте основного русла правой коронарной артерии (ПКА), критический стеноз (75 %) в среднем сегменте передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и выраженный стеноз (45 %) в среднем сегменте основного русла огибающей артерии. В проксимальном отделе ПМЖА визуализирована коронаролегочная фистула.

Учитывая клиническую картину и результаты КАГ, было принято решение о проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Имплантированы стенты с лекарственным покрытием («XIENCE Хрedition») в зону стеноза ПКА, в средний сегмент и в проксимальную треть ПМЖА. ЧКВ прошло без осложнений, ангиографический эффект хороший.

Диагноз СГХС был верифицирован при помощи Модифицированных голландских критериев [1], учитывающих данные анамнеза, осмотра и лабораторного обследования (табл.).

Пациентке начислен 1 балл – в связи с отягощенной наследственностью, 2 балла – в связи с развитием ИБС в возрасте до 60 лет, 6 баллов – за счет выявленных ксантом, 8 баллов – за счет уровня ХСЛНП выше 8,5 ммоль/л. Суммарно пациентка набрала 17 баллов, что сделало диагноз СГХС «определенным».

Таким образом, на момент наблюдения у пациентки установлен следующий клинический диагноз: «Семейная гиперхолестеринемия, определенная (17 баллов по голландским критериям). Ксантоматоз сухожилий. ИБС. Стенокардия напряжения, III функциональный класс. Врожденная аномалия коронарных сосудов – коронаро-легочная фистула. Стентирование ПКА, ПМЖА (2018 г.). Атеросклероз церебральных и бедренных артерий. Очень высокий сердечно-сосудистый риск».

При выписке из стационара больной были даны рекомендации по модификации образа жизни: отказ от



Рис. 1. Ксантомы сухожилий разгибателей пальцев и ахилловых сухожилий

**Таблица.** Модифицированные голландские критерии семейной гиперхолестеринемии (Dutch Lipid Clinic Network)

Семейный анамнез	Баллы
Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 60 лет) ИБС и/или другим сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза или родственник 1-й линии родства с ХС ЛНП выше 95-й процентиля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с уровнем ХС ЛНП выше 95-й процентиля	2
<b>Анамнез болезни</b>	
У пациента ранняя (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий (стеноз 50 % и более)	1
<b>Физикальное обследование</b>	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
<b>Уровень ХС ЛПНП</b>	
>8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
5,0–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,9 ммоль/л	1
<b>Диагноз СГХС</b>	
Определенный	>8
Вероятный	6–8
Возможный	3–5

*Примечание.* Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе (внутри группы баллы не суммируются), учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп.

курения, диета с увеличением объема растительной пищи и уменьшением – насыщенных и трансжиров, аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности 30–60 минут в день 5–7 дней в неделю. Назначен аторвастатин 80 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг один раз в сутки. Для дальнейшего наблюдения пациентка была направлена на специализированный липидологический прием поликлиники ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново. Был организован каскадный скрининг, состоящий из поэтапной идентификации наличия СГХС среди родственников первой линии. У пациентки есть дети: дочь 22 лет и сын 32 лет (дети от разных отцов) и родной брат 60 лет. Липидный спектр у них никогда не исследовался. Брат пациентки отказался от консультации.

Были определены показатели липидного профиля у сына и дочери. У сына уровень общего ХС составил 8,4 ммоль/л, ХС ЛНП – 6,5 ммоль/л, триглицеридов – 1,61 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,72 ммоль/л, что позволило установить ему диагноз СГХС. В связи с наличием высокого риска наряду с немедикаментозным лечением ему был рекомендован высокоинтенсивный режим статинотерапии (аторвастатин 40–80 мг или розува-

статин 20–40 мг в сутки) для снижения уровня ХС ЛНП более чем на 50 % и достижения целевого значения ХСЛНП. У дочери пациентки нарушения липидного обмена не выявлены, ей были даны рекомендации по здоровому образу жизни.

При дальнейшем наблюдении у пациентки отсутствовала клиника стенокардии и других проявлений атеросклероза, при проведении нагрузочного теста признаки ишемии миокарда не обнаружены. Больная перестала курить, выполняет рекомендации по рациональному питанию и физической активности. Переносимость комбинированной медикаментозной терапии хорошая, побочных эффектов не отмечает. Уровень общего ХС снизился до 6,3 ммоль/л, ХС ЛНП – до 3,25 ммоль/л. Однако достигнутые показатели не являются целевыми, что обуславливает необходимость назначения тройной комбинированной гиполлипидемической терапии: добавление к аторвастатину и эзетимибу ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 150 мг подкожно один раз в две недели.

Данный клинический случай демонстрирует, что СГХС у пациентки могла быть диагностирована уже при первом выявлении существенного повышения

уровня ХС, т. к. у больной уже имелись фенотипические проявления гиперхолестеринемии в виде сухожильных ксантом. Своевременно начатая терапия могла бы предотвратить или замедлить развитие тяжелой стенокардии, потребовавшей реваскуляризации миокарда.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению СГХС [2] предлагают использовать алгоритм выявления заболевания (рис. 2).

Алгоритм состоит из четырех этапов: поиск пациентов с подозрением на СГХС, постановку диагноза СГХС, назначение лечения и дальнейшее наблюдение. Для каждого этапа предусмотрено обследование, включающее определение уровня липидов в крови, исключение вторичных форм дислипидемии, оценку факторов риска (курение, артериальная гипертензия, раннее начало ИБС у ближайших родственников, абдоминальное ожирение, хроническая болезнь почек, ожирение, сахарный диабет 2 типа и др.), установление наличия и выраженности атеросклероза.

СГХС может быть заподозрена, если как минимум в двух последовательных анализах крови уровень ХС составил 7,5 ммоль/л и более или ХС ЛНП – 4,9 ммоль/л и более у взрослых, а у детей и подростков – 6,5 и 4,1 ммоль/л и более соответственно [1].

У всех пациентов с подозрением на СГХС необходимо уточнять, имеется ли дислипидемия и/или ИБС у родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети), т. к. заболевание чаще встречается у лиц с семейным анамнезом. Обнаружение фенотипических проявлений в виде ксантом и липоидной дуги

роговицы является основанием для подтверждения диагноза СГХС. Ксантомы чаще встречаются в ахилловых сухожилиях и сухожилиях мышц-разгибателей пальцев рук, реже могут затрагивать сухожилия коленных и локтевых суставов. В сомнительных случаях для верификации ксантом может использоваться ультразвуковое исследование или биопсия. Патогномичным признаком СГХС является липоидная дуга роговицы, но только у больных моложе 45 лет. Важно отметить, что отсутствие фенотипических признаков не исключает диагноза СГХС.

Генетическое тестирование обычно не требуется, поскольку постановка диагноза СГХС возможна без определения конкретной генной мутации, а только по клиническим критериям, предложенным голландскими экспертами. Отрицательный генетический тест не исключает наличия СГХС, т. к. у 20 % больных мутации выявить не удастся [1].

Всем больным СГХС необходимо проводить каскадный скрининг, куда поэтапно вовлекаются родственники сначала первой, затем второй и третьей степени родства. По мере выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются [1]. Каскадный скрининг является наиболее целесообразным способом диагностики СГХС, так как позволяет выявить пациентов максимально рано, еще на доклиническом этапе атеросклероза. Обследование детей нашей пациентки позволило выявить СГХС у ее сына и своевременно начать ему профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни и назначение максимальных доз статинов. Вовремя назначенная адекватная медикаментозная терапия с высокой степенью вероятности позволит

#### 1-й этап

##### Поиск пациентов с подозрением на СГХС

Выраженная гиперлипидемия.

Ранний анамнез заболеваний, обусловленных наличием атеросклероза (до 55 лет – у мужчин и до 60 лет – у женщин).

Ксантоматоз.

Исключение вторичных причин гиперхолестеринемии

#### 2-й этап

##### Постановка диагноза СГХС

Выявление пробанда – лица, у которого первым в данной семье поставлен диагноз СГХС.

Каскадный скрининг родственников пробанда.

Оценка наличия сердечно-сосудистых факторов риска и атеросклероза

#### 3-й этап

Определение тактики лечения и подбор терапии

#### 4-й этап

Динамическое наблюдение

Рис. 2. Алгоритм выявления и ведения больных семейной гиперхолестеринемией

предотвратить развитие сосудистых катастроф. Начиная с 30-летнего возраста всем пациентам с подозрением на СГХС рекомендуется проводить оценку наличия ИБС с последующей стратификацией риска сердечно-сосудистых осложнений и выбором тактики лечения.

Особенностью приведенного клинического наблюдения является сочетание у пациентки атеросклероза коронарных артерий, обусловленного наследственным нарушением липидного обмена, с редкой врожденной аномалией коронарных сосудов – коронарорегочной фистулой (КЛФ). При проведении эхокардиографии была заподозрена КЛФ, а КАГ подтвердила наличие патологического сброса в венозную сосудистую систему легкого через фистулу, соединяющую ПМЖА с ЛА. Шунтирование крови могло вызвать феномен «обкрадывания» в области кровоснабжения и без того стенозированной на 75 % средней трети ПМЖА, усугубляя ишемию миокарда в передней части межжелудочковой перегородки и верхушки ЛЖ. В данном случае КЛФ была случайной находкой. Имеющаяся врожденная сосудистая аномалия долгое время оставалась компенсированной, не вызывая никаких клинических проявлений. На фоне формирования атеросклеротического стенозирования коронарных артерий дополнительное обкрадывание кровотока могло приводить к прогрессированию ишемии миокарда. Ликвидация стеноза в средней трети ПМЖА без блокирования кровотока через фистулу могла оказаться неэффективной. Поэтому было предпринято эндоваскулярное вмешательство с целью не только восстановления просвета коронарных артерий, но и исключения сброса крови через КЛФ. В результате проведенного вмешательства удалось восстановить коронарный кровоток и стабилизировать состояние пациентки.

Важным аспектом лечения пациентов с нарушениями липидного обмена является стратификация риска, в зависимости от этого определяются целевые значения ХС ЛНП. Очень высокий сердечно-сосудистый риск имеют пациенты с СГХС в сочетании с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или наличием одного и более факторов риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклероза. К атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям относят перенесенный острый коронарный синдром, стабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование или другие операции на артериях, инсульт/транзиторную ишемическую атаку, наличие значимой атеросклеротической бляшки (стеноз более 50 %). ФР развития атеросклеротических заболеваний представлены в *таблице 2*.

Целевой уровень ХС ЛНП для больных очень высокого сердечно-сосудистого риска составляет менее 1,4 ммоль/л [2]. К группе высокого риска относятся пациенты с СГХС, не имеющие атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и ФР. Целевой уровень ХС ЛНП для них составляет менее 1,8 ммоль/л [2].

Лечение СГХС должно быть комплексным: немедикаментозное, медикаментозное и в некоторых случаях экстракорпоральное (терапевтический ЛПНП-аферез). Обязательным компонентом лечения является коррекция ФР: отказ от курения в любой форме, контроль артериального давления, снижение индекса массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup>, дозированные физические нагрузки. Диетические рекомендации включают снижение потребления насыщенных жиров и исключение трансжиров. Медикаментозное лечение заключается в терапии статинами высокой интенсивности (аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг). При недостаточной эффективности статинов

**Таблица 2.** Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

Факторы риска	
Возраст	Мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
Артериальная гипертензия	АД 140/90 мм рт. ст. и выше или постоянный прием гипотензивных препаратов
Сахарный диабет 2 типа	Уровень глюкозы в крови натощак более 6,1 и 7,0 ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте моложе 55 лет, у женщин моложе 60 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	Ia, Ib
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин 94 см и более, у женщин 80 см и более
ХБП	Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин
Ожирение	Повышение индекса массы тела более 25 кг/м <sup>2</sup>

рекомендуется добавление ингибитора кишечного всасывания холестерина эзетимиба в дозе 10 мг в сутки. Если и в этом случае не удастся достичь целевого уровня ХСЛНП или его снижения на 50 %, рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов PCSK9 (эволокумаб 140 мг подкожно каждые две недели или 420 мг один раз в месяц или алирокумаб 75/150 мг подкожно каждые две недели). ЛНП-аферез проводится больным, у которых в течение шести месяцев максимально возможной комбинированной терапии не достигаются целевые значения ХСЛНП [2].

Таким образом, описанный клинический случай является примером того, что диагноз СГХС устанавли-

вается поздно, уже при наличии выраженных клинических проявлений атеросклероза, требующих в дополнение к лекарственной терапии проведения хирургического лечения. В связи с этим необходимо существенное улучшение информированности об этом заболевании. В практике каждого участкового терапевта имеется немало пациентов с гетерозиготной формой СГХС, поэтому каждый врач должен владеть четким алгоритмом выявления этого заболевания и использовать его в своей работе. Врач-терапевт играет ключевую роль в раннем выявлении СГХС и имеет доступную поддержку со стороны специалистов-кардиологов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии / М. В. Ежов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 4. – С. 21–29.
2. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019: коррекция нарушений липидно-

го обмена для снижения сердечно-сосудистого риска. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

---

## LATE DIAGNOSIS OF HETEROZYGOTE FORM OF FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA: A CLINICAL CASE

E. S. Dobrokhotova, N. Yu. Shukurova, E. A. Shutemova

**ABSTRACT.** A clinical case of family heterozygote hypercholesterolemia firstly diagnosed in a patient aged 52 years on the background of heart ischemia debut was described. The combination of obstructive atherosclerosis with rare congenital abnormality of coronary vessels was the specificity of this observation.

**Key words:** family hypercholesterolemia, coronary pulmonary fistula.