

Фенотипическая характеристика выраженной гипертриглицеридемии

Т.В. Чепетова, А.Н. Мешков, Т.А. Рожкова, П.П. Малышев, В.В. Кухарчук

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Phenotypical characteristics of severe hypertriglyceridemia

T.V. Chepetova, A.N. Meshkov, T.A. Rozhkova, P.P. Malyshev, V.V. Kukharchuk

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническое течение заболевания, частоту возникновения тяжелых осложнений у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ) > 10 ммоль/л.

Материал и методы. В исследование были включены 75 пациентов в возрасте 21-68 лет (средний возраст — $49 \pm 11,05$), которые обследовались в РКНПК МЗ РФ в период 1982-2006 гг. с документально подтвержденным уровнем ТГ натощак > 10 ммоль/л.

Результаты. Частота ишемической болезни сердца (ИБС) в группе пациентов составила 45,2% (50% — мужчины, 37% — женщины), артериальной гипертензии (АГ) 68% (60,4% и 81,4% соответственно), сахарного диабета 2 типа 42,6% (44,4% и 41,7% соответственно), панкреатитов 34,9% (33,3% и 37,5% соответственно).

Заключение. Выявлена высокая частота ИБС, АГ, метаболического синдрома, панкреатитов в группе российских пациентов с выраженной ГТГ. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного обследования и обязательной коррекции содержания ТГ и холестерина плазмы крови для предотвращения развития тяжелых осложнений у таких пациентов.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром.

Aim. To study clinical course and severe complication development in patients with severe hypertriglyceridemia (HTG), > 10 mmol/l.

Material and methods. The study included 75 patients aged 21-68 years (mean age $49 \pm 11,05$ years), examined at the Cardiology Complex in 1982-2006, with verified fasting HTG > 10 mmol/l.

Results. Coronary heart disease (CHD) was observed in 45,2% of the participants (50% males, 37% females), arterial hypertension (AH) — in 68% (60,4% and 81,4%), Type 2 diabetes mellitus — in 42,6% (44,4% and 41,7%), pancreatitis — in 34,9% (33,3% and 37,5%, respectively).

Conclusion. In patients with severe HTG, high rates of CHD, AH, metabolic syndrome and pancreatitis were observed. Therefore, to prevent severe complications in such patients, detailed examination and adequate TH and cholesterol level control are necessary.

Key words: Hypertriglyceridemia, coronary heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

Введение

Проблеме гипертриглицеридемии (ГТГ) в настоящее время уделяется все большее внимание, поскольку, во-первых, известна связь ГТГ с рядом значимых заболеваний, таких

как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), болезнь Альцгеймера, панкреатит, преэклампсия, во-вторых, частота распространения ГТГ в странах Европы составляет 20-

25%, а в США до 30% и имеет тенденцию к росту [1-4].

Особенно большое внимание уделяется связи ГТГ с риском развития ИБС. Большое число исследований подтверждает повышение риска ИБС при наличии ГТГ. В исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) было показано отчетливое увеличение риска инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти при повышении уровня ТГ с 2,3 до 9,0 ммоль/л, особенно когда отношение липопротеиды низкой плотности / липопротеиды высокой плотности (ЛНП/ЛВП) > 5 [2,3]; в HHS (Helsinki Heart Study) риск ИБС увеличивался в 3,8 раза при отношении холестерин (ХС) ЛНП/ХС ЛВП > 5 на фоне уровня ТГ $> 2,3$ ммоль/л [4]; The Copenhagen Male Study продемонстрировало, что при повышении уровня ТГ $> 1,6$ ммоль/л частота случаев ИБС возрастала с 4,6% до 11,5% [5]. Один из последних мета-анализов подтвердил, что ТГ являются независимым фактором риска (ФР) ИБС, при этом повышение концентрации ТГ на 1,0 ммоль/л сопровождается увеличением риска заболевания на 32% у мужчин и на 76% у женщин [6]. Однако во всех этих исследованиях участвовали пациенты с незначительным или умеренно повышенным содержанием ТГ плазмы. О роли выраженной ГТГ > 10 ммоль/л в развитии атеросклеротических поражений сосудов до сих пор существуют противоположные точки зрения. В ранее упомянутом исследовании PROCAM были получены результаты, согласно которым у пациентов с уровнем ТГ > 10 ммоль/л риск развития ИБС был ниже, чем у лиц с незначительным повышением ТГ [2]. Отсутствует единое мнение о влиянии выраженной ГТГ на раннее развитие атеросклероза у пациентов с семейной хиломикронемией — моногенного заболевания, характеризующегося снижением активности липопротеин-липазы (ЛПЛ) и выраженной ГТГ [7-12].

Обращает на себя внимание связь ГТГ с развитием острого панкреатита. ГТГ как ФР ответственна за развитие 12-22% всех случаев острого панкреатита. Начиная с содержания ТГ=5,6 ммоль/л, вероятность развития панкреатита значительно возрастает, а ТГ=11,2 ммоль/л являются клинически значимыми для его развития. Диагностика панкреатита, обусловленного выраженной ГТГ, затруднена

в силу меньшей диагностической ценности показателей уровня амилазы и липазы плазмы крови. Поэтому пациенты с выраженной ГТГ должны быть более пристально обследованы на предмет наличия у них панкреатита [13-16].

Несмотря на указанные противоречия, несомненную значимость в развитии ряда заболеваний и довольно высокую распространенность выраженной, > 10 ммоль/л ГТГ (не менее чем 1 случай из 1 тыс. среди взрослых [17]), работ, посвященных изучению этой проблемы, крайне мало. Учитывая вышеперечисленное, целью настоящего исследования стало изучение клинического течения заболевания, частоты возникновения тяжелых осложнений у 75 пациентов с выраженной ГТГ (> 10 ммоль/л).

Материал и методы

В исследование были включены 75 больных в возрасте 21-68 лет, которые обращались в РКНПК МЗ РФ в период 1982-2006гг с документально подтвержденным уровнем ТГ натощак > 10 ммоль/л.

Для определения липидов в сыворотке кровь забирала натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Липиды крови: ТГ, общий ХС (ОХС), ХС ЛВП определяли в клинико-диагностической лаборатории ИКК РКНПК Росздрава (рук. проф. В.Н. Титов). Измерения осуществляли на анализаторах HITACHI 912, XL-600 и ARNITECT 8000. ХС ЛВП определяли прямым методом в супернатанте после преципитации апо В-содержащих липопротеидов декстрасульфатом.

Свежие образцы сыворотки для электрофореза липопротеидов брались после 12-часового голодания и охлаждались до 2-8°C сразу после взятия крови. Затем они подвергались стандартной процедуре с использованием HYDRAGEL LIPO + Lp(a)K20 Kits (SEBIA). Интерпретация результатов электрофореза липидов проводилась с использованием классификации ВОЗ.

Активность ферментов: креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), а также содержание глюкозы и гликемический профиль изучали стандартными методами.

Пациентам выполняли стандартную эхокардиограмму (ЭхоКГ) сердца, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и поджелудочной железы, ультразвуковую доплерографию сосудов шеи на базе отдела новых методов исследования ИКК РКНПК Росздрава (рук. проф. А.Н. Рогоза). Велоэргометрию (ВЭМ), или Тредмил-тест, и/или коронароангиографию проводили в ряде случаев для исключения или подтверждения ИБС.

Диагноз стенокардии напряжения ставили на основании положительных ответов на опросник Роуза. АГ диагностировали на основании критериев ВОЗ.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение МТ в кг к росту в м². Избыточная МТ определялась при ИМТ ≥ 25 кг/м², ожирение — при ИМТ ≥ 30

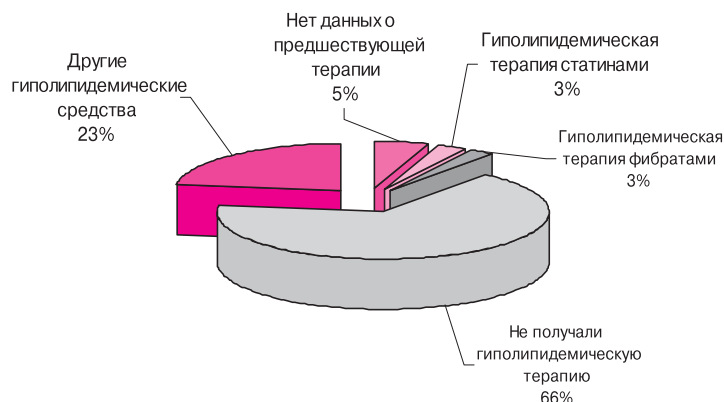


Рис. 1 Гиполипидемическая терапия у пациентов на момент обращения в клинику.

кг/м². Дополнительно выделяли следующие группы по степени (ст.) ожирения: I ст. при ИМТ = 30,0-34,9 кг/м²; II ст. при ИМТ = 35,0-39,9 кг/м²; III ст. при ИМТ > 39,9 кг/м².

МС оценивали по критериям ВОЗ: нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак или СД 2 типа (СД-2) + 2 любых из ниже перечисленных критериев: ИМТ >30 кг/м², уровень ТГ >1,69 ммоль/л, концентрация ХС ЛВП < 0,9 ммоль/л, артериальное давление >140/90 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия.

Диагноз панкреатит ставили на основании результатов УЗИ и/или повышения уровня амилазы крови в 2 раза в анамнезе.

Статистика. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Уровень липидов крови, ИМТ, средний возраст, возраст при развитии ИБС, АГ, СД оценивали при помощи непарного t-теста (при нормальном распределении) или критерия Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). Различия, в частоте ИБС, АГ, курения, СД, наличия ксантом и ксантелазм, панкреатита, между группами,

анализировали, используя критерий χ^2 . Для анализа данных применяли статистический пакет STATISTICA 6.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 75 пациентов с уровнем ТГ плазмы > 10 ммоль/л. Подавляющее большинство больных до обращения в клинику не получали адекватную гиполипидемическую терапию (рисунок 1).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Мужчин было больше - 64%. Средний возраст пациентов составил $49 \pm 11,05$ лет, без различий по этому показателю между мужчинами и женщинами. Средний уровень ТГ — $22,87 \pm 9,3$ ммоль/л, ХС плазмы крови — $13,52 \pm 6,9$

Таблица 1

Клинико-лабораторные особенности пациентов с выраженной ГТГ

	Общая группа n=75	Мужчины n=48	Женщины n=27	p
Средний возраст (лет)	$49 \pm 11,05$	$47,4 \pm 10,44$	$52 \pm 11,56$	0,096
Уровень ОХС (ммоль/л)	$13,52 \pm 6,9$	$12,22 \pm 5,91$	$15,84 \pm 7,98$	0,046
Уровень ТГ (ммоль/л)	$20,87 \pm 9,3$	$19,46 \pm 8,9$	$21,71 \pm 9,4$	0,23
Уровень ХС ЛВП (ммоль/л)	$0,88 \pm 0,38$	$0,81 \pm 0,31$	$0,98 \pm 0,47$	0,21
ИБС (%)	45,2	50	37	0,28
Возраст развития ИБС (годы)	$45,3 \pm 8,91$	$42,75 \pm 7,99$	$49,71 \pm 9,27$	0,12
АГ (%)	68	60,4	81,4	0,06
Возраст развития АГ (годы)	$39,42 \pm 8,9$	$37,3 \pm 8,41$	$41,53 \pm 9,23$	0,23
СД (%)	42,6	44,4	41,7	0,82
Возраст развития СД (годы)	$45,8 \pm 9,9$	$44,58 \pm 10,07$	$47,3 \pm 9,98$	0,53
Курение (%)	27,8	38,9	12	0,02
Гепатомегалия (%)	39,68	35,9	45,8	0,43
Панкреатит (%)	34,9	33,3	37,5	0,74
Ксантомы (%)	41,27	35,9	50	0,27
Ксантелазмы (%)	6,34	0	16,7	0,0084
Липемия сетчатки (%)	6,38	10,3	0	0,16
ИМТ (кг/м ²)	$29,9 \pm 5,44$	$29,62 \pm 5,27$	$30,26 \pm 5,75$	0,67
% пациентов с избыточной МТ	34,5	38,7	29	0,6
% пациентов с ожирением 1 ст.	34,5	38,7	29	0,6
% пациентов с ожирением 2 ст.	7,3	3,2	12,5	0,22
% пациентов с ожирением 3 ст.	7,3	6,4	8,5	0,8
МС (%)	57,3	58,3	55,5	0,86

Таблица 2

Данные электрофореза липидов
у пациентов с ГТГ

Тип гиперлипидемии	Частота в группе (%)
1	4,7
2 в	14,3
3	21,4
4	42,9
5	16,7

ммоль/л и ХС ЛВП — $0,88 \pm 0,38$ ммоль/л. При электрофорезе липидов у больных встречались все типы гиперлипидемий за исключением 2а типа (таблица 2). Несмотря на относительно небольшой средний возраст пациентов, 45% из них имели ИБС. У мужчин этот показатель достоверно не отличался от женщин — 50% и 37% соответственно ($p=0,28$). Отсутствовали достоверные различия между мужчинами и женщинами по возрасту начала ИБС $42,75 \pm 7,99$ и $49,71 \pm 9,27$ лет, соответственно ($p=0,12$).

Распространенность ИБС у пациентов с ГТГ в настоящем исследовании была выше в ~ 3,5 раза, чем в среднем в популяции, но меньше чем у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС). При сравнении с группой больных с СГХС, в сопоставимой по возрасту и уровню ОХС группе распространенность ИБС в смешанной группе была еще выше 61,6% (56% у женщин и 69% у мужчин) [18,19]. Обращает на себя внимание высокая частота распространения АГ — 68% в общей группе (60,4% у мужчин, 81,4% у женщин), СД-2 — 42,6% в общей группе (41,7% у женщин, 44,4% у мужчин), и пациентов с избыточной МТ — 83,6%. Это значительно чаще, чем в среднем по российской популяции и у пациентов с СГХС [19,20]. В аналогичном исследовании из Санкт-Петербурга, в группе пациентов со средним уровнем ТГ 9 ммоль/л СД-2 регистрировали у 20%, а ожирение II-III ст. у 6% пациентов [21]. Напротив, распространенность курения в группе мужчин — 39% и женщин — 12% была такой же, как в общей попу-

ляции (38% и 11% соответственно) [22]. Наличие большого процента СД-2 — 42,6% у пациентов с ГТГ свидетельствует как о сопутствующем МС, который мог быть диагностирован у 57% пациентов с ГТГ, и может быть причиной вторичных ГТГ [23,24]. Количественные и качественные изменения инсулина при СД-2 приводят к нарушению его взаимодействия с адипоцитами, что сопровождается усилением внутриклеточного гидролиза ТГ и высвобождением неэстерифицированных жирных кислот (ЖК) [25,26]. Наиболее грозным осложнением высокой ГТГ является острый панкреатит, который развивается вследствие гидролиза ТГ под действием липазы поджелудочной железы и высвобождением свободных ЖК, вызывающих местное повреждение железы. В исследуемой группе больных ГТГ панкреатит развился у 34,9%. Другое осложнение ГТГ — гепатоспленомегалия имела место у 40% пациентов.

Фенотипически выраженная ГТГ может проявляться специфичными симптомами: эруптивными кожными ксантомами, представляющими собой желтые папулы на разгибательной поверхности рук, ног и спины (такие ксантомы присутствовали у 41,27% больных); ксантелазмами, которые в настоящем исследовании отмечались только у женщин с частотой 16,7%; липемией сетчатки, для которой характерно бледное глазное дно, в котором артерии и вены сетчатки выглядят белыми (6,38% пациентов). Описаны случаи гиперурикемии и периферической нейропатии у пациентов с выраженной ГТГ, но в настоящем исследовании они отсутствовали [17,27].

Проведенное исследование выявило высокую частоту ИБС, АГ, МС, панкреатита в группе 75 пациентов с выраженной ГТГ. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения тщательного обследования и обязательной коррекции уровней ТГ и ХС плазмы крови для предотвращения развития ИБС, АГ, МС, панкреатитов у таких пациентов.

Литература

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. JAMA 2002; 287: 356-9.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105: 310-5.
3. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to treatment. Am J Cardiol 2001; 87: 1174-80.
4. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Helsinki Heart Study. Circulation 1992; 85: 37-45.
5. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Circulation 1998; 97: 1029-36.
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc risk 1996; 3: 213-9.

7. Greenberg BH, Blackwelder WC, Levy RI. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Ann Intern Med* 1977; 87: 526-34.
8. Malekzadeh S, Dressler FA, Hoeg JM, et al. Left atrial endocardial lipid deposits and absent to minimal arterial lipid deposits and absent to minimal arterial lipid deposits in familial hyperchylomicronemia. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1431-4.
9. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *JACC* 2005; 45(7): 1003-12.
10. Olivecrona G, Olivecrona T. Triglyceride lipases and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 291-305.
11. Wittrup NH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 2901-7.
12. Ebara T, Okubo M, Horinishi A, et al. No evidence of accelerated atherosclerosis in a 66-yr-old chylomicronemia patient homozygous for the nonsense mutation (Tyr61→stop) in the lipoprotein lipase gene. *Atherosclerosis* 2001; 159(2): 375-9.
13. Okura Y, Hayashi K. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24): 3691-5.
14. Bae JH, Baek SH, Choi HS, et al. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: report of 2 cases. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46(6): 475-80.
15. Balachandra S, Virlos IT, King NK. Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2006; 60(2): 156-9.
16. Chebli JM, de Souza AF, de Paulo GA. Hyperlipemic pancreatitis: clinical course. *Arq Gastroenterol* 1999; 36(1): 4-9.
17. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362: 717-31.
18. Акимова Е.В., Кузнецов В.В., Гафаров В.В. Динамика распространенности ишемической болезни сердца и риск сердечно-сосудистой смерти в открытой популяции Тюмени. *Кардиология* 2006; 1: 14-8.
19. Малышев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(5): 5-13.
20. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Москва «Медиа Медика» 2005; 784 с.
21. Липовецкий Б.М. О бессимптомных и манифестных формах гипертриглицеридемии с нормальным или повышенным содержанием холестерина крови. *Кардиология* 2003; 8: 58-9.
22. Блужас Й., Тамошюнас А., Домаркене С. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди населения Каунаса за 20 лет (по данным программы МОНИКА). *Кардиология* 2004; 10: 25-32.
23. Scott M, Grundy. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-9.
24. Erkelens DW. Diabetic dyslipidaemia. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): H27-30.
25. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(Suppl 1): S19-27.
26. de Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. *Seminars in vascular medicine* 2004; 4(3): 229-39.
27. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 310-6.

Поступила 24/04-2007