

УДК: 616.32

Значення гіпохолестеринемії для внутрішньої медицини

О.М. Радченко, Ю.М. Панчишин, О.Й. Комариця

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***Ключові слова:** гіпохолестеринемія, захворювання внутрішніх органів

Не підлягає сумніву роль гіперхолестеринемії (гіперХС) у розвитку і прогресуванні ішемічної хвороби серця (ІХС). Проте, вже перший аналіз результатів застосування гіполіпідемічних засобів показав їх асоціацію не тільки зі зменшенням смертності від кардіоваскулярної патології, але й з зростанням смертності від некардіальної патології [7]. Пізніше з'явилися дані про важкий перебіг хвороби, вищу смертність, важкі ускладнення оперативних втручань в осіб з низьким рівнем холестерину (ХС) крові [14, 12, 1]. Широкомасштабні дослідження у 19 країнах показали, що гіперХС діагностується у 3-52% чоловіків і 4-40% жінок, а гіпохолестеринемія (гіпоХС) у 20-30% [9]. Крім того, описана тенденція до зниження рівня ХС у популяції [15]. Проте, сучасна медицина не приділяє належної уваги зниженню ХС, постійно розширюючи показання до призначення статинів без врахування важливих патогенетичних механізмів розвитку багатьох хвороб внутрішніх органів.

Метою нашого дослідження, ініційованого проф. Панчишин М.В. (1941-2008), було вивчення частоти гіпоХС (до 180 мг/дл; 4,6 ммоль/л) та визначення особливостей перебігу хвороб внутрішніх органів за умов її існування. Аналітичним методом визначено частоту різного рівня ХС у 1259 хворих з патологією внутрішніх органів, 2189 пацієнтів Львівського обласного кардіологічного центру та проаналізовано особливості перебігу вивчених хвороб з використанням стандартних клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження. Матеріали оброблені методами варіаційної статистики.

Результати та обговорення

Аналіз рівня ХС крові у 3448 пацієнтів показав, що частота гіпоХС перевищувала частоту гіперХС (ХС > 6,2 ммоль/л; 240 мг/дл). Так, серед 1259 пацієнтів з внутрішньою патологією частота гіпоХС складала 38%, а гіперХС – 28%. Навіть серед 2189 пацієнтів з кардіологічною патологією гіпоХС діагностована частіше, ніж гіперХС – у 33% проти 21%. Розподіл різних концентрацій ХС у пацієнтів з внутрішньою патологією був неоднорідним: чітко прослідковується зсув у бік зменшення рівня ХС (рис.1). Дослідженнями колективу нашої кафедри виявлено, що висока частота гіпоХС зустрічається при негоспітальній пневмонії (76%), хронічних вірусних гепатитах, гострих кишкових інфекціях (72%), хелікобактер-асоційованій патології (52%), активному ревматизмі (47%), хронічній обструктивній хворобі легень (41%). На відміну від стандартних поглядів, великий відсоток гіпоХС спостерігався в осіб з гострим інфарктом міокарда та пацієнтів зі стабільною стенокардією, що змінює наші уявлення про деякі механізми розвитку цієї патології. У половини пацієнтів з цукровим діабетом II типу виявлявся знижений рівень ХС крові і навіть у 22% пацієнтів з метаболічним синдромом, класичний опис якого включає гіперХС, рівень ХС був низьким.

Рис. 1. Розподіл концентрацій загального холестерину крові серед 1259 пацієнтів з внутрішньою патологією.

Відомо, що метаболізм ліпідів пов'язаний з синдромом гострого запалення через прозапальні цитокіни та буферні властивості ліпопротеїнів, які фіксують ці прозапальні цитокіни та бактеріальні ліпополісахариди [8, 13]. Між величиною ХС і рівнями прозапальних інтерлейкінів IL-1, IL-6, TNF- α описаний обернений зв'язок [6, 13]. Такі зв'язки прозапальних факторів можуть зумовлювати виникнення та прогресування гіпоХС під час хвороб, патогенез яких пов'язаний із синдромом запалення. Важливими, на нашу думку,

механізмами розвитку гіпоХС є активація ароВ-рецепторів прозапальними цитокінами [17, 4] чи деякими вірусами [5], внаслідок чого прискорюється кліренс ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНЩ), які містять ароВ; здатність різних чинників, зокрема вірусів, пригнічувати мікросомальний тригліцеридтранспортний протеїн (МТТП) [3]; генетичні дефекти ароВ-рецепторів та мутації генів PCSK9 та МТТП [10., 11].

Оскільки С-реактивний протеїн (СРП) вважається маркером прозапального інтерлейкіну-6 [1], його рівень має бути пов'язаним з ХС крові, що і знайшло підтвердження у наших дослідженнях. Так, високі величини СРП поєднувалися з низькими чи навіть дуже низьким рівнями ХС крові в більшості хворих на негоспітальну пневмонію, кишкові інфекції, активний ревматизм. Гострий коронарний синдром, який теж супроводжується зростанням прозапальних цитокінів [2], також часто асоціювався саме з гіпоХС, іноді навіть важкою. В обстежених пацієнтів з ІХС показники СРП обернено корелювали з рівнем ХС і ХС-ЛПНЩ. Такий же корелятивний зв'язок ми спостерігали у хворих на алкогольну хворобу печінки і токсичні гепатити, цукровий діабет II типу. Це дозволяє клінічно підтвердити значення підвищеного рівня прозапальних цитокінів у формуванні гіпоХС, яка у таких випадках може слугувати критерієм активності запалення, оскільки кількісне визначення прозапальних маркерів у практичній охороні здоров'я можливо лише у високо спеціалізованих установах.

Велике значення у порушенні метаболізму ліпідів мають деякі віруси, зокрема, віруси гепатитів. За нашими даними, частота гіпоХС серед хворих на хронічні вірусні гепатити була дуже високою. Віруси HCV і HBV проникають у гепатоцит та пригнічують активність МТТП, що веде до порушення складання ЛДНЩ і екзоцитозу їх з гепатоцитів. Склад ліпопротеїнів сироватки крові, ХС і тригліцеридів (ТГ) в таких випадках є подібним до гетерозиготної абеталіпопротеїнемії. Важливе значення для клініки має встановлений нами факт наявності віремії майже у всіх хворих з хронічними вірусними гепатитами на фоні гіпоХС. Треба зазначити, що клінічні ознаки гепатитів у таких пацієнтів були стертими, частіше виявлялись позапечінкові прояви (васкуліт, кріоглобулінемія, тироїдит). Отже, гіпоХС може слугувати критерієм віремії у хворих на хронічні вірусні гепатити. Важливим механізмом гіпоХС є зменшення активності МТТП, свідченням чого може бути значне зменшення ЛДНГ, що спостерігалось нами у хворих на хронічні вірусні гепатити і гіпоХС з дуже низьким рівнем тригліцеридів. Такий же процес спостерігався у хворих на негоспітальну пневмонію: виявилось зменшення кількості ТГ крові при важкому перебізі та вищий їх рівень за умов неважкої пневмонії, зростання концентрації ТГ та загального ХС після лікування. Однак у процесі лікування хворих на негоспітальну пневмонію ми виявили, що у 10% хворих, незважаючи на клінічне покращення стану, попередньо понижений рівень ХС після лікування ще більше зменшився. Подібне явище описано у пацієнтів з сепсисом [16], в яких це можна пов'язати з розвитком синдрому неконтрольованого системного запалення. У наших хворих з поглибленням гіпоХС ми можемо підозрювати наявність прихованого генетичного дефекту (можливо, гетерозиготну форму абеталіпопротеїнемії).

Одним з завдань, поставлених нами, було визначення кореляції гіпоХС з структурними та функціональними змінами внутрішніх органів та перебігом внутрішньої патології. Важка за перебігом негоспітальна пневмонія та її важкі позалегеневі ускладнення асоціювалися у наших дослідженнях з критично низьким рівнем ХС та високим рівнем СРП, простежувався зв'язок летальності з низьким ХС (який у трьох померлих хворих був 104 мг/дл, 116 мг/дл, 134 мг/дл). Більш того, визначення специфічності та чутливості гіпоХС як діагностичного метода показало, що гіпоХС може використовуватися як критерій медичного прогнозування. За умов гіпоХС є висока ймовірність важкого перебігу хвороби (75%), підвищення СРП та інших прозапальних цитокінів (84%), високої гарячки та синдрому інтоксикації (95%), артеріальної гіпотензії (89%), розвитку позалегеневих ускладнень пневмонії (94%): інфекційно-токсичного шоку, міокардиту, перикардиту, токсичного ураження нирок.

Важливе значення для клініки має факт виявлення нами зв'язку рівня ХС крові з структурними та функціональними особливостями серцево-судинної системи. Так, товщина задньої стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перетинки та індексована маса лівого шлуночка виявились у тісному прямому корелятивному зв'язку, а розміри лівого шлуночка в діастолу та лівого передсердя - в істотному оберненому зв'язку з величиною ХС крові. Отже, зменшення ХС супроводжує дилатацію лівих відділів серця та, відповідно, може слугувати непрямым її маркером. Крім того, гіпоХС часто супроводжувала функціональні розлади серцево-судинної системи, свідченням чого є виявлення прямого істотного зв'язку між величиною систолічного артеріального тиску і концентрацією ХС та ароВ, причому середнє значення артеріального тиску у хворих з гіпоХС було істотно нижчим, ніж при нормоХС. Відомо, що безпосередньою причиною артеріальної гіпертонії вважають гіпертрофію і проліферацію гладеньких м'язів. ГіпоХС асоціюється з переміщенням ХС із крові в клітини гладеньких м'язів, що перевантажує останні та сприяє дегенерації і смерті шляхом апоптозу. Блокада ароВ-рецепторів клітин гладеньких м'язів стимулює ці зміни та викликає надмірну нерегульовану проліферацію. Крім того, за нашими даними, гіпоХС супроводжувалась важкими гемодинамічними змінами та більш вираженим зниженням клубочкової фільтрації.

Дуже тісний зв'язок виявився між гіпоХС та клінічним перебігом хронічних вірусних гепатитів. Проведене нами співставлення морфологічних змін у біоптатах печінки з величиною ХС крові показало, що більший ступінь мікроемуліярного стеатозу та жирова дистрофія асоціювалися з нижчим рівнем ХС, тоді як

вища величина ХС крові була виявлена в хворих з переважанням запально-деструктивних змін. Оскільки гіпоХС практично завжди виявлялась нами у хворих з віремією, пацієнти з гіпоХС є більш епідеміологічно небезпечні (ніж пацієнти з гіпер- чи нормоХС) та мають бути обстежені на виявлення днк hbv чи РНК HCV. ГіпоХС поєднувалась у обстежених нами хворих на гепатити зі зменшенням білоксинтезуючої функції печінки та вказувала на важкий перебіг гепатиту.

Висновки

ГіпоХС є важливою проблемою, оскільки часто супроводжує внутрішню патологію, свідчить про важкий стан хворого та несприятливий прогноз при хворобах систем дихання (негоспітальна пневмонія, хронічне обструктивне захворювання легень), кровообігу (ІХС, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, ревматична гарячка), травлення (хелікобактер-асоційована патологія, хронічні вірусні гепатити, гострі кишкові інфекції), ендокринної системи (метаболічний синдром, цукровий діабет II типу). Для оцінки важкості стану пацієнта і прогнозу при названих хворобах доцільно використовувати параметри ліпідного метаболізму. Рівень ХС крові опосередковано може дати інформацію про кількість прозапальних цитокінів, у тому числі СРП, структурні та функціональні особливості печінки та серця, ймовірність віремії чи алкогольного ураження печінки. Збільшення рівня ХС під впливом лікування є чутливим тестом достатньої ефективності лікування. Вимагає подальшого вивчення роль інших вірусів на параметри ліпідного обміну та генетична детермінація гіпоХС.

Література

1. Afsarmanesh N., Horvich T.B., Fonarow G.C. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure // *Am. Heart. J.* – 2006. – V.152. – P.1077-1083.
2. Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin / Luo Y., Jiang D., Wen D. et al. // *Heart Vessels.* – 2004. – V.19. – P.257-262.
3. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis / Perlemuter G., Sabile A., Letteron P. et al. // *EASEB JounPHKL* – 2002. – V. 16. – P. 185- 194.
4. Interleukin-6 stimulates LDL receptor gene expression via activation of sterol-responsive and Sp1 binding elements / Gierens H., Nauck M., Roth M. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – V.20. – P.1777-1783.
5. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus / Monazabian M., Böhme I., Bonk S. et al. // *J. Med. Virol.* – 1999. – V. 57. – P. 223 – 229.
6. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and C-RP as risk factors for cardiovascular disease in women / Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R. et al. // *JAMA.* – 2005. – V.294. – P.326-333.
7. Plasma cholesterol concentration and mortality: the Whitehall study / Smith D.G., Shipley M.J., Marmot M.G., Rose G. // *JAMA.* – 1992. – V.267. – P.70-76.
8. Postsurgical reduction of serum lipoproteins; interleukin-6 and the acute phase response / Akgun S., Ertel N.N., Mosenthal A., Osser W. // *J. Lab. Clin.* – 1998. – V.131. – P. 103-108.
9. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the who monica project / Tolonen H., Keil U., Ferrario M., Evans A. // *International Journal of Epidemiology.* – 2005. – V. 34. – P.181-192.
10. Schonfeld G., Lin X., Yue P. Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2005. – V. 62. – P. 1372- 1378.
11. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease / Cohen J. C., Boerwinkle E., Mosley T. H. Jr. et al. // *NEJM.* – 2006. – V. 354. – P. 1264- 1272.
12. Serum cholesterol levels and in-hospital mortality in the elderly / Onder G., Landi F., Volpato S. et al. // *Am. J. Med.* – 2003. – V. 115. – P. 265-271.
13. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome / Bonville D.A., Parker T.S., Levine D.M. et al. // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2004. – V. 5. – P. 39 - 49.
14. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old / Weverling-Rijnsburger A. W., Blaauw G.J., Lagaay A.M. et al. // *Lancet.* – 1997. – V. 350. – P. 1119-1123.
15. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960–2002 / Carroll M.D., Lacher D.A., Sorlie P.D. et al. // *JAMA.* – 2005. – V. 294. – P. 1773-1781.
16. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2003. – V. 16. – P. 379-414.
17. Vaux D.L., Strasser A. The molecular biology of apoptosis // *PNAS.* – 1996. – V.93. – P. 2239-2244.

Значение гипохолестеринемии для внутренней медицины

Е.М. Радченко, Ю.М. Панчишин, О.И. Комарица

В статье проведен анализ собственных исследований уровня холестеринемии, в частности влияния уровня гипохолестеринемии на протекание заболеваний внутренних органов

Ключевые слова: гипохолестеринемия, заболевания внутренних органов

The value of hypocholesterinemia for internal medicine

Е.М. Radchenko, Y.M. Panchishin, O.I. Komarica

In article there was analysis of own research level of cholesterolemia in the above privacy impact level hypocholisterinemia on the course of internal diseases

Key words: hypocholesterinemia, diseases of internal organs