

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-74-78

Клинический случай инфаркта миокарда с неуточненной формой семейной гиперхолестеринемии**Н.Г. Ложкина¹, А.Н. Спиридонов²**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1

Семейная гиперхолестеринемия – наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма холестерина. Впервые данная нозология описана в конце 1930-х годов норвежским клиницистом Карлом Мёллером, выдвинувшим идею о том, что гиперхолестеринемия и сухожильные ксантомы связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями посредством наследования одного гена. В 1964 г. были обнаружены два клинических фенотипа семейной гиперхолестеринемии: гетерозиготного и гомозиготного, ассоциируемых с неблагоприятным прогнозом. На сегодняшний день известно, что длительно текущий процесс накопления липопротеинов низкой плотности в интиму сосудов может не иметь клинической симптоматики многие годы благодаря развитой системе коллатералей и отсутствию гемодинамически значимого стеноза. Тем не менее без своевременной диагностики и соответствующей терапии это состояние непременно ведет к развитию сердечно-сосудистого события. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий развитие инфаркта миокарда у пациентки с поздней диагностикой данного заболевания.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Спиридонов А.Н., e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Для цитирования: Ложкина Н.Г., Спиридонов А.Н. Клинический случай инфаркта миокарда с неуточненной формой семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 74–78. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-74-78

Clinical case of myocardial infarction with unspecified familial hypercholesterolemia**N.G. Lozhkina¹, A.N. Spiridonov²**

*Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52*

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Familial hypercholesterolemia is a hereditary autosomal dominant disease characterized by a violation of cholesterol metabolism. This nosology was first described in the late 1930s by the Norwegian clinician Karl Moeller, he proposed the idea that hypercholesterolemia and tendon

xanthomas are associated with cardiovascular diseases through the inheritance of a single gene. In 1964, two clinical phenotypes of familial hypercholesterolemia were discovered: heterozygous and homozygous, associated with an unfavorable prognosis. To date, it is known that the long-running process of accumulation of low-density lipoproteins in the intima of blood vessels may not have clinical symptoms for many years due to the developed system of collaterals and the absence of hemodynamically significant stenosis. However, without timely diagnosis and appropriate therapy, this condition inevitably leads to the development of a cardiovascular event. The article presents a clinical case demonstrating the development of myocardial infarction in a patient with a late diagnosis of this disease.

Keywords: familial hypercholesterolemia, myocardial infarction.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Spiridonov A.N., e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Citation: Lozhkina N.G., Spiridonov A.N. Clinical case of myocardial infarction with unspecified familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 74–78. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-74-78

Актуальность. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наследственное заболевание, имеющее широкую распространенность на территории Российской Федерации. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в некоторых регионах нашей страны она достигает 60 % [1], общее количество пациентов с гетерозиготной формой СГХС составляет 300 000, а гомозиготной — 140–280 [2]. Тем не менее низкая скрининговая выявляемость данных пациентов приводит к поздней диагностике и низкой эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в отсутствие которой происходит 100-кратное увеличение риска смерти в возрасте от 20–39 лет и 4-кратное — в возрасте 40–59 лет (регистр Simoon Broome) [3]. В данной статье представлен пример поздней диагностики и отсутствия контроля уровня холестерина (ХС) у пациентки с ранним дебютом ишемической болезни сердца (ИБС) и исходом в инфаркт миокарда.

Клиническое наблюдение. Пациентка В., возраст 62 года, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Региональный сосудистый центр № 1 (г. Новосибирск) 27.04.2021 из г. Болотное с острым инфарктом миокарда от 22.04.2021 и клиникой ранней постинфарктной стенокардии.

Анамнез заболевания. Ишемический анамнез наблюдается в течение последних 10 лет. Пациентка отмечает наличие давящих загрудинных болей без иррадиации при выполнении физической нагрузки. Симптоматика купируется самостоятельно через 5–7 минут после отдыха. Усугубление симптоматики отметила около трех месяцев назад, когда появилась сжимающая боль в средней трети грудины в покое. Последние две недели клиника начала проявляться и в ночное время. Для купирования болей больная использовала валидол.

21.04.2021 пациентка В. обратилась к участковому терапевту и была направлена в стационар общего профиля с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения функционального класса (ФК) III». Проведена терапия: аспирин 125 мг, клопидогрель 75 мг, рамиприл 5 мг, метопролол 50 мг, верошпирон 25 мг, омепразол 20 мг, симvastатин 40 мг, аспаркам внутривенно капельно. На фоне проведенной терапии болевой синдром купирован, но далее, с 23.04.2021, на ЭКГ появился патологический зубец Q по нижней стенке левого желудочка, на эхокардиограмме выявлена зона гипокинеза нижней области, в связи с чем женщина переведена в Региональный сосудистый центр № 1. Инфаркт миокарда подтвержден динамикой маркеров некроза миокарда; выполнена коронарография (многососудистое поражение коронарных артерий) и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием субокклюзии огибающей артерии и ветви тупого края 1-й степени со стентом DES в рамках.

Анамнез жизни. Гиперхолестеринемия (ГХС) неизвестной давности, со слов пациентки, впервые обнаружена при прохождении медицинской комиссии в возрасте 25 лет, лечение не получала. Приблизительно в возрасте 40 лет выявлен уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 15,0 ммоль/л и назначена гиполипидемическая терапия в виде препарата аторвастатин 40 мг/сут. Известно, что пациентка не соблюдала назначенное лечение ввиду возникновения миалгии и ощущения слабости. В последующем проведена замена другими препаратами статинового ряда, но повторялась подобная симптоматика. Семейный анамнез отягощен сосудистыми заболеваниями и смертью отца в возрасте 55 лет. ГХС страдает также сын пациентки 40 лет, имеющий уровень ЛПНП 10 ммоль/л без терапии. Гипертонический анам-

нез более 10 лет, повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст. Пациентка принимает регулярно конкор, эпизодически – лозап.

Объективный статус. Состояние средней степени тяжести, кожные покровы чистые. Тоны сердца приглушены, артериальное давление 130/90, частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 ударов в мин, ритм правильный, границы сердца расширены влево. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, частота дыхательных движений 20 в мин. Живот мягкий безболезненный, печень по реберной дуге, отеков нет.

Данные обследования. По результатам общего анализа крови определяется нормальный уровень эритроцитов и гемоглобина, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула не изменены. СОЭ 3 мм/ч.

По результатам биохимического анализа крови: маркеры гликемии, гепатоцитоза и холестаза в норме. Функция почек не нарушена (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ 127,52 мл/мин). Обращает на себя внимание значительное повышение уровня общего ХС (9,48 ммоль/л) и ХС ЛПНП (8,61 ммоль/л). Содержание триглицеридов превысило норму незначительно (1,98 ммоль/л). Данные показатели – на фоне приема эзетемиба в дозировке 10 мг.

По ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 в мин, подострая стадия крупноочагового нижнего инфаркта миокарда.

По данным коронарографии: стеноз в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии 30 %. Субокклюзия в среднем сегменте *огибающей артерии*, стенозы правой коронарной артерии: в проксимальном сегменте – 40%, в среднем – 40 %, в дистальном – 70%, стеноз в среднем сегменте задней межжелудочковой ветви 80 %.

Окончательный клинический диагноз: ИБС, острый Q-позитивный нижний инфаркт миокарда от 22.04.2021, ранняя постинфарктная стенокардия. *Коронарная ангиография, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием субокклюзии огибающей артерии и ветви тупого края 1-й степени со стентом DES от 27.04.2021. Killip 1. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I, ФК I (NYHA). ГХС.*

На момент нахождения в стационаре пациентка получала двойную антиагрегантную терапию (аспирин + клопидогрель), β-блокаторы (метопролол), антагонист рецепторов ангиотензина 2 (лозартан), антагонист ми-

нералокортикоидных рецепторов (эплеренон), эзетемиб, гастропротектор (омепразол). В динамике рецидива коронарной симптоматики не возникло. Гиполипидемическая терапия эзетемибом выбрана ввиду индивидуальной непереносимости препаратов статинового ряда. После выписки пациентке назначен дополнительно ингибитор PCSK9.

Обсуждение

Диагностика СГХС, как правило, основывается на фенотипических критериях [4]. Генетическое тестирование используется для подтверждения диагноза [5]. В ряде работ установлено, что частота мутаций у пациентов с «возможным» или «определенным» диагнозом по критериям DLCNC (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) составляет 60–80 %, это подтверждает высокую эффективность фенотипической диагностики. Пробандов, согласно российским и европейским рекомендациям по лечению дислипидемий, следует выявлять по следующим критериям [4, 5]: содержание общего ХС > 8 ммоль/л без терапии, ранний дебют ИБС у пациента или члена его семьи, ксантомы сухожилий у пациента или члена его семьи, случай внезапной сердечной смерти члена семьи.

В соответствии с европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий, а также Российскими клиническими рекомендациями, выполнена оценка риска наличия семейной формы ГХС по критериям Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (DLCNC). Данные критерии представляют собой ряд вопросов, ответ на каждый из которых соответствует определенному количеству баллов. Суммируя полученный результат, пациент попадает в одну из четырех категорий: «определенная» (>8 баллов), «вероятная» (6–8 баллов), «возможная» (3–5 баллов), «маловероятная» (0–2 балла). Наблюдаемая нами пациентка попала в категорию «определенная», набрав 9 баллов. Стоит отметить, что существуют и другие критерии оценки вероятности СГХС, такие как критерии Саймона Брума, MEDPED, японские критерии [4]. Однако считается, что критерии DLCNC обладают большей чувствительностью, благодаря чему они получили широкую распространенность на территории большинства стран [5].

После прохождения стационарного лечения пациентке рекомендовано обратиться в липидный центр для прохождения молекулярно-генетического исследования и подтверждения диагноза. Результаты исследования на момент публикации не известны.

Данный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику семейной формы ГХС. В мире насчитывается около 10 млн человек с наличием мутаций в генах белков, регулирующих метаболизм ХС, и проблемы с диагностикой СГХС возникают не только в РФ, но и по всему миру, так как верифицировано лишь 10 % из них [6, 7]. В данном случае причиной поздней диагностики заболевания и отсутствия терапии, вероятно, стало проживание пациентки в отдаленном от специализированных генетических центров месте и низком практическом применении критериев DLCNC для определения вероятности СГХС. Особенностью поражения коронарного русла при СГХС, по данным литературы, является многососудистое образование коронарных бляшек [8, 9]. Данный факт подтвержден результатами коронарографии у наблюдаемой нами пациентки. В нескольких исследованиях с использованием коронарной визуализации [8, 9] отмечен факт большего риска разрыва бляшки у пациентов с СГХС, что в очередной раз напоминает об опасности данного заболевания.

Описанный клинический случай отражает сложный комплаенс среди пациентов, принимающих препараты статинового ряда. Наиболее встречаемым осложнением является статин-ассоциированный мышечный синдром, частота которого варьирует от 7 до 29 % [10, 11]. В соответствии с критериями Европейского общества атеросклероза [10], мышечные симптомы наблюдаемой нами пациентки действительно могли быть связаны с действием статинов, вследствие чего основным гипополипидемическим препаратом был выбран эзетемиб. Тем не менее вопрос «ложных» побочных эффектов, связанных с поражением мышечной ткани при применении данной категории препаратов, остается открытым [12]. Исследование SAMSON, изучавшее побочные эффекты при приеме статинов и плацебо, привело к выводу об одинаковой встречаемости предъявляемых жалоб вне зависимости от приема препарата. Таким образом, эффект плацебо при приеме статинов, действительно имеет место, и его необходимо обговаривать с пациентом [13, 14].

Скрининговая система оценки вероятности семейной формы ГХС, в том числе используемая в Российской Федерации [4], является частью решения проблемы с диагностикой данного заболевания. Одним из способов является каскадный скрининг, предполагающий проведение исследования уровня ХС в определенных возрастных группах [5]. Примером также может послужить документ Национального института сердца, легких и крови США, одобренный

Национальной академией педиатрии, который рекомендует массовое исследование уровня ХС в возрасте 9–12 и 17–21 лет. Необходимо уделять внимание более широкому использованию фенотипической диагностики СГХС с помощью критериев DLCNC, что позволит увеличить эффективность, как оппортунистического, так и каскадного скрининга [15].

Заключение

Представленный клинический случай отражает необходимость своевременной диагностики СГХС, приводящей к таким грозным осложнениям, как инфаркт миокарда. Обнаружение ГХС в раннем возрасте увеличивает эффективность первичной профилактики и снижает вероятность развития ишемической болезни сердца.

Литература

1. Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A., Evstifeeva S.E., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Libis R.A., Minakov A.V., Nevzorova V.A., Nedogoda S.V., Romanchuk S.A., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Shlyakhto E.V., Boitsov S.A. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Профилактическая медицина*, 2016; 19 (1): 15–23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЭ-РФ). *Профилактическая медицина*, 2016; 19 (1): 15–23. doi: 10.17116/profmed201619115-23
2. Ezhov M.V. Results of the Russian research program for the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; (2): 5–15. (In Russ.) Ежов М.В. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; (2): 5–15.
3. Neil A. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (21): 2625–2633. doi: 10.1093/eurheartj/ehn422

4. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейнер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*, 2019; 15 (1): 58–98.
5. Catapano A.L., Graham I., de Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reinher Ž., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglou L., Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (39): 2999–3058.
6. Harada-Shiba M., Ako J., Arai H., Hirayama A., Murakami Y., Nohara A., Nakamura M. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the explore-J study. *Atherosclerosis*, 2018; 277: 362–368. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.856
7. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.*, 2014; 171: 309–324. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
8. Liu Z., Peng J., Wang S., Jiang T., Zhang W., Zhang C., Lin J. Percutaneous coronary intervention for a Chinese familial hypercholesterolemia homozygous under the guidance of optical coherence tomography. *Atherosclerosis Supplements*, 2019; 36: 19–23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.004
9. Píñez de Isla L., Alonso R., Mata N. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*, 2017; 135 (11): 2133–2144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541
10. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.*, 2015; 36 (17): 1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
11. Banach M., Rizzo M., Toth P.P., Farnier M., Davidson M.H., Al-Rasadi K. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.*, 2015; 11 (1): 1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807
12. Wood F.A. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *New Eng. J. Med.*, 2020; 383 (22): 2182–2184. doi: 10.1056/NEJM2031173
13. Tyth P.P., Potter D., Ming E.E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the national health and nutrition examination survey 2003–2006. *J. Clin. Lipidol.*, 2012; 6 (4): 325–330. doi: 10.1016/j.jacl.2012.05.002
14. Langslet G. Long-term follow-up of young adults with familial hypercholesterolemia after participation in clinical trials during childhood. *J. Clin. Lipidol.*, 2015; 9 (6): 778–785. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.008
15. Wang Y. The prevalence and related factors of familial hypercholesterolemia in rural population of China using Chinese modified Dutch lipid clinic network definition. *BMC Public Health*, 2019; 19 (1): 1–7. doi: 10.1186/s12889-019-7212-4

Сведения об авторах:

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра №1, SPIN-код: 5320-7554; ORCID ID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Александр Николаевич Спиридонов, врач-ординатор по специальности «Кардиология», ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Information about the authors:

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Aleksandr N. Spiridonov, doctor-resident in the specialty «Cardiology», ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Статья поступила 18.08.2021
Принята к печати 12.12.2021

Received 18.08.2021
Accepted 12.12.2021

