Ревматические проявления семейной гиперхолестеринемии

Л.В. Теплова[1], П.П. Малышев[2]

[1]Филиал №6 ФБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневского МО РФ»;
[2]НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

[1]Branch Six, A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital Three, Ministry of Defense of the Russian Federation;
[2]A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Moscow

Контакты: Людмила Валерьевна Теплова **teploval@mail.ru**

Contact: Lyudmila Valeryevna Teplova **teploval@mail.ru**

Поступила 05.06.12

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – нарушение метаболизма липопротеинов, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, которое характеризуется высоким содержанием в плазме крови общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тенденцией к развитию в молодом возрасте признаков и симптомов системного атеросклероза, а также отложением ХС в экстраваскулярных тканях (в виде кожных и сухожильных ксантом, периорбитальных ксантелазм, липоидной дуги роговицы) и поражением суставов. СГХС может быть обусловлена мутациями разных генов: рецептора ЛПНП (*LDLR*), аполипопротеина (апо) B-100 (*APOB*), *PCSK9* (кодирующего пропротеиновую конвертазу 9-го типа). Изменения (мутации) этих генов наследуются по доминантному типу и клинически проявляются как в гетеро-, так и в гомозиготной формах [1, 2].

У больных с гомозиготной формой СГХС клинические изменения возникают раньше и выражены в значительно большей степени, чем у больных с гетерозиготной формой заболевания. Гомозиготная форма СГХС является не только более тяжелой, но и значительно более редкой – 1 случай на 1 млн населения, тогда как гетерозиготная форма СГХС считается довольно распространенным наследственным заболеванием человека с частотой 1 на 500 в общей популяции. У гомозиготных больных развивается резко выраженная гиперхолестеринемия (ГХС), при этом концентрация ХС ЛПНП превышает аналогичный показатель здоровых сверстников в 6–10 раз, достигая 15–20 ммоль/л. Уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) обычно снижен. У гетерозиготных больных уровень общего ХС примерно вдвое выше, чем у здоровых людей, и чаще всего составляет 9–14 ммоль/л, концентрация триглицеридов (ТГ) не повышена, а уровень ХС ЛПВП снижен (2-й тип гиперлипопротеинемии по классификации Fredrickson). Поскольку СГХС обусловлена генетическим дефектом/дефектами, ГХС присутствует с рождения и приводит к раннему развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Без специфического лечения у гетерозиготных мужчин ИБС манифестирует в среднем в возрасте 40 лет, а у женщин – на 10–15 лет позже. У многих гомозиготных больных еще в детстве развивается стенокардия напряжения. Продолжительность жизни нелеченых гомозиготных пациентов обычно не превышает 25–30 лет [2].

В настоящее время не существует единых международных критериев клинической диагностики СГХС, однако за рубежом разработаны диагностические признаки, которые можно использовать в научных целях и которые удобны для практического применения [3]. Критерии учитывают клинико-лабораторные данные, а также результаты анализа ДНК (см. таблицу).

Специфическим диагностическим признаком СГХС считаются ксантомы сухожилий, так как эти изменения практически не встречаются при других заболеваниях (гипотиреоз, билиарный цирроз и др.), связанных с развитием ГХС. Сухожильные ксантомы – плотные, медленно растущие опухолевидные образования размером от булавочной головки до куриного яйца, располагающиеся в области сухожилий, не связанные с кожей и часто не вызывающие субъективных расстройств. В этом случае отложение эфиров ХС происходит в соединительной ткани внутри и вокруг сухожилий, а большую часть припухлости составляет фиброзная ткань, в результате чего ксантомы при пальпации ощущаются твердыми. Они чаще всего выявляются в области ахилловых сухожилий, сухожилий разгибателей пальцев кистей (в районе пястно-фаланговых суставов), в фасциях околосуставных тканей, реже в сухожилиях мышц – разгибателей нижних конечностей. При осмотре нужно учитывать, что ксантомы лучше заметны при сгибании суставов и проявляются в виде неровности, несимметричности, бугристости контуров сухожилий, при этом кожные покровы обычно имеют нормальный цвет. Ксантомы небольших размеров можно обнаружить при пальпации. Они способны смещаться вместе с сухожилием во время движений в суставе. Отложения эфиров ХС в сухожилиях могут затруднять движения или вызывать симптомы тендинита, что нередко выявляется у больных в анамнезе при более тщательном расспросе [4, 5]. Наиболее часто отмечаются рецидивирующие тендиниты ахилловых сухожилий, частота возникновения которых у гетерозиготных больных достигает 11% [6].

Наряду с воспалительными изменениями сухожилий ревматические проявления

СГХС включают поражение суставов [6, 7]. У части больных в патологический процесс вовлекаются крупные периферические суставы, реже – мелкие суставы кистей. Проявления суставного синдрома варьируют от артралгии до ярких клинических признаков артрита. Чаще всего возникает острый моно- или олигоартрит, напоминающий приступ подагры. При этом воспалительные изменения в суставе достигают своего максимума в течение первых суток, сопровождаются выраженной припухлостью периартикулярных тканей, выпотом в суставную полость, гиперемией и гипертермией покрывающей кожи. У меньшей части больных описывается полиартрит мигрирующего характера, который чаще и в более тяжелой форме встречается у гомозиготных пациентов [8, 9]. По данным зарубежных авторов, у 7% гетерозиготных больных в анамнезе отмечался по крайней мере один эпизод олигоартрита, у 4% – полиартрита [6]. Артикулярные приступы имеют непостоянную продолжительность, интенсивность и частоту. В большинстве случаев артрит проходит самопроизвольно в течение 2–3 дней, однако может сохраняться до 3–4 нед. Артрит рецидивирует несколько раз в течение года или может не возобновляться в течение ряда лет. Повторяющиеся приступы не вызывают деформации суставов или потери их функции [10, 11].

Механизм развития суставного синдрома при СГХС до конца не ясен. Полагают, что в основе поражения суставов лежит синовит, обусловленный выходом в суставную полость большого количества кристаллов ХС из отложений липидов в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях. Это подтверждается обнаружением кристаллов ХС в синовиальной жидкости больных СГХС, а также уменьшением длительности и частоты эпизодов артрита благодаря гиполипидемической терапии [4, 12].

Диагноз артрита, обусловленного нарушениями липидного обмена, основан на выявлении характерных изменений кожи, сухожилий и роговицы, определении уровня липидов сыворотки крови, а также обнаружении кристаллов ХС в синовиальном выпоте и отложений липидов в синовиальной оболочке при артроскопии. При СГХС суставные признаки могут предшествовать заболеванию или быть одними из его первых клинических проявлений [4, 6], что может приводить к диагностическим трудностям. Мигрирующий полиартрит при СГХС может быть ошибочно принят за ревматоидный артрит. Тендиниты, сочетающиеся с артритами при СГХС, напоминают подагрические приступы. Заблуждение может усиливать то, что у значительной доли пациентов с СГХС имеется гиперурикемия [10, 13]. Таким образом, в случае возникновения артрита неясной этиологии в дифференциально-диагностический поиск следует включать СГХС. Для правильного распознавания болезни большое значение имеет констатация факта ГХС [14].

Основу немедикаментозного лечения больных СГХС составляет соблюдение гиполипидемической диеты, регулярная физическая нагрузка, прекращение курения, поддержание массы тела на оптимальном уровне. Большинство больных нуждаются в приеме лекарственных препаратов, корригирующих нарушения липидного обмена (статины, секвестранты желчных кислот, ингибиторы абсорбции ХС). В тех случаях, когда статины неэффективны или противопоказаны, применяются экстракорпоральные методы терапии – плазмаферез или ЛПНП-аферез (селективное удаление ЛПНП из плазмы). Для купирования суставных проявлений назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Приводим клиническое наблюдение.

***Больной М.**, 30 лет, обратился к ревматологу с жалобами на наличие множественных подкожных безболезненных образований в области мелких суставов кистей, локтевых, коленных, голеностопных суставов, периодически возникающие боли и припухлость коленных суставов.*

В 15-летнем возрасте заметил появление подкожных образований на разгибательных поверхностях мелких суставов кистей, локтевых суставов, около 2 лет назад – в области коленных и голеностопных суставов. Воспалительные изменения коленных суставов возникают также с 15-летнего возраста с частотой приблизительно 1–2 раза в год, быстро купируются приемом НПВП в течение 4–5 дней, последние 3 года не рецидивировали. В 1998 и 2010 гг. проводилось хирургическое удаление подкожных образований в районе локтевых суставов с последующим гистологическим исследованием, которое не внесло диагностической ясности (медицинская документация потеряна). Высокий уровень ХС (15–16 ммоль/л) в анализах крови впервые отмечен в 2003 г., однако связь ГХС с клиническими проявлениями врачами не была установлена. Осенью 2010 г. по рекомендации терапевта по месту жительства проведен короткий курс приема симгала, но уровень ХС крови оставался на прежнем уровне.

Клинические критерии диагностики СГХС [3]

Критерии	Баллы
1. Семейный анамнез – имеется родственник первой степени родства с:	
а) ранней (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением	1
б) уровнем ХС ЛПНП >95-го перцентиля для данного пола и возраста:	
I) если взрослый	1
II) если <18 лет	2
в) с сухожильными ксантомами и/или липоидной дугой роговицы	2
2. История заболевания – у пациента имеется раннее развитие:	
а) ИБС	2
б) цереброваскулярного заболевания или поражения периферических сосудов	1
3. Физикальное обследование пациента:	
а) ксантомы сухожилий	6
б) липоидная дуга роговицы в возрасте <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л:	
а) ≥8,5	8
б) 6,5–8,4	5
в) 5–6,4	3
г) 4,0–4,9	1
5. Анализ ДНК, выявляющий функциональную мутацию гена рецептора ЛПНП или другого гена, связанного с возникновением СГХС	8
Диагноз СГХС:	
определенный	>8
вероятный	6–8
возможный	3–5

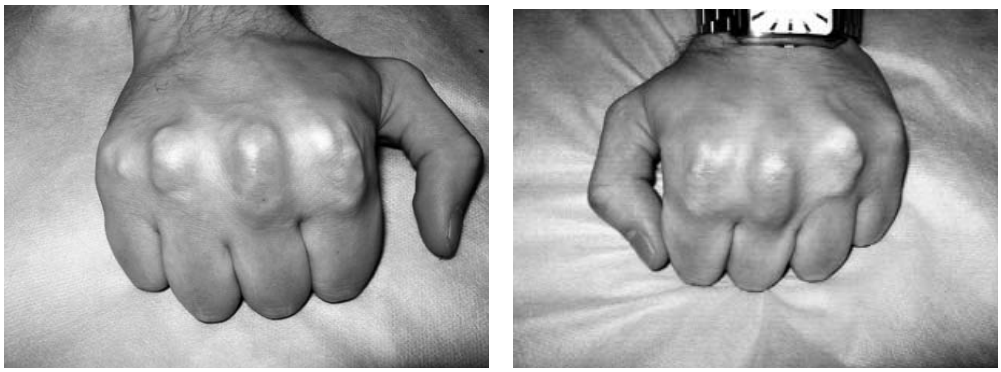

Рис. 1. Ксантомы сухожилий разгибателей пальцев кистей в области пястно-фаланговых суставов

Семейный анамнез: отец – 57 лет, сердечно-сосудистых катастроф не было, уровень общего ХС – 10 ммоль/л; мать – 59 лет, уровень общего ХС – 9 ммоль/л; брат – 33 года, уровень общего ХС в норме. Детей у пробанда нет.

При осмотре больного: кожные покровы, слизистые оболочки обычной окраски, чистые, достаточной влажности. На разгибательных поверхностях пястно-фаланговых и локтевых суставов, в области ахилловых сухожилий, бугристости большеберцовой кости со стороны прикрепления сухожилия надколенника, а также на тыле стоп определяются множественные опухолевидные безболезненные образования размером 0,5–3 см, возвышающиеся над поверхностью кожи (рис. 1, 2). Воспалительных явлений со стороны сухожилий, суставов, а также структурных и функциональных изменений суставов не выявлено. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 115/75 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

При обследовании: клинический анализ крови, общий анализ мочи – без особенностей. Биохимический анализ крови: содержание общего белка, общего/прямого билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы – в пределах нормы; уровень мочевой кислоты несколько повышен – 449,4 мкмоль/л (норма 200–428). Липидный профиль (в ммоль/л): общий ХС – 18,1 (норма <5), ТГ – 1 ммоль/л (норма <1,7), ХС ЛПВП – 1 (норма для лиц мужского пола >1,03), ХС ЛПНП – 16,65 (норма <3). Антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не обнаружены. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: костно-деструктивные изменения не выявлены. Ультразвуковое исследование коленных, голеностопных суставов: структура суставов не изменена, в проекции пальпируемых образований в мягких тканях на глубине 4 мм лоцируются гипоэхогенные неоднородные образования с четкими контурами диаметром от 18 до 30 мм, без видимого кровотока. Учитывая высокий уровень липидов и характерную клиническую картину, установлен диагноз гомозиготной формы СГХС. Исследование содержания апобелков плазмы: апоА1 – 117 мг/дл, апоВ – 360 мг/дл (норма 49–173). Уровень липопротеина (а) – 81,2 мг/дл (норма <30).

По данным эхокардиографии, размеры камер сердца не увеличены, отмечается незначительное краевое уплотнение створок аортального клапана, аортальная регургитация 0–1-й степени. Тредмил-тест: проба отрицательная, толерантность к физической нагрузке средняя. При дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выявлены стенозы в устье правой и левой внутренних сонных артерий до 40–45 и 35–40% соответственно.

У данного пациента не обнаружено мутации R3500Q гена APOB, являющейся одной из основных причин развития СГХС, в связи с чем с большой долей вероятности можно предполагать наличие у пациента мутации(-ий) гена LDLR.

Пациенту было рекомендовано соблюдение диеты с ограничением жиров животного происхождения и увеличением доли продуктов растительного происхождения, физические нагрузки средней интенсивности, назначен крестор 20 мг/сут в сочетании с эзетролом 10 мг/сут. На фоне комбинированной гиполипидемической терапии уровень общего ХС и ХС ЛПНП плазмы снизился до 8 и 6,6 ммоль/л соответственно.

СГХС представляет собой важную проблему для здравоохранения, поскольку без своевременного лечения большинство пациентов трудоспособного возраста становятся инвалидами или умирают вследствие сердечно-сосудистых катастроф. В то же время при раннем распозна-

Рис. 2. Ксантомы в области прикрепления сухожилия надколенника к бугристости большеберцовой кости

вании болезни и адекватно назначенной терапии прогноз для жизни благоприятный. Так как гетерозиготная форма СГХС является довольно распространенным заболеванием, то и ревматические проявления данной патологии могут встречаться достаточно часто. Поэтому важно помнить о связи нарушения липидного метаболизма с воспалительными изменениями в сухожилиях, суставах и учитывать СГХС при проведении дифференциальной диагностики у больных с теносиновитом и артритом неясной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология 2009;49(1):76–83.
2. Goldstein J., Hobbs H., Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: The metabolic and molecular dases of inherited disease. Ed. by C. Scriver, A. Beaudet, W.V.D. Sly. NewYork: McGraw-Hill, 2001:2863–913.
3. Fouchier S.W., Defesche J.C., Umans-Eckenhausen M.W. et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Netherlands. Hum Genet 2001;109(6):602–15.
4. Klemp P., Halland A.M., Majoos F.L. et al. Musculoskeletal manifestations in hyperlipidaemia: a controlled study. Ann Rheum Dis 1993;52(1):44–8.
5. Beeharry D., Coupe B., Benbow E.W. et al. Familial hypercholesterolaemia commonly presents with Achilles tenosynovitis. Ann Rheum Dis 2006;65(3):312–5.
6. Mathon G., Gagne C., Brun D. et al. Articular manifestations of familial hypercholesterolaemia. Ann Rheum Dis 1985;44(9):599–602.
7. Rondier J., Cayla J., Roux H. et al. Hyperlipemias and their manifestations in the rheumatological sphere. Sem Hop 1977;53(14–15):813–22.
8. Rimon D., Cohen L. Hypercholesterolemic (type II hyperlipoproteinemic) arthritis. J Rheumatol 1989;16(5):703–5.
9. Chakraborty P.P., Mukhopadhyay S., Achar A. et al. Migratory polyarthritis in familial hypercholesterolemia (type IIa hyperlipoproteinemia). Indian J Pediatr 2010;77(3):329–31.
10. Шуцяну Шт., Ионеску-Блажа В., Моангэ М. Клиника и лечение ревматических заболеваний. Бухарест: Мед. изд-во, 1983;509–11.
11. Handel M.L., Simons L. Rheumatic manifestations of hyperlipidaemia. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000;14(3):595–8.
12. Carroll G.J., Bayliss C.E. Treatment of the arthropathy of familial hypercholesterolaemia. Ann Rheum Dis 1983;42(2):206–9.
13. Zdrenghea D., Marta D., Constantinescu M. et al. Behaviour of uricemia in hyperlipoproteinemic subjects. Med Interne 1980;18(4):385–90.
14. Fishel B., Rosenbach T.O., Yaron M. et al. Hyperlipidemias and rheumatic manifestations. Clin Rheumatol 1986;5(1):75–9.