



## Многообразие клинических проявлений гипертриглицеридемии: серия клинических случаев

Зафираки В. К.<sup>1</sup>, Намитокоев А. М.<sup>1,2</sup>, Гилевич И. В.<sup>1,2</sup>, Градовская М. В.<sup>2</sup>, Маляревская О. В.<sup>2</sup>, Карабахчиева К. В.<sup>1</sup>

На сегодняшний день не вызывает сомнений участие содержащих триглицериды липопротеинов в процессах атерогенеза. Однако многообразие клинических проявлений гипертриглицеридемии (ГТГ) не всегда позволяет вовремя распознать пациентов высокого сердечно-сосудистого риска для своевременного начала терапии. В статье представлены 3 клинических случая — пациента с изолированной ГТГ без клинических проявлений и с хорошим ответом на лечение, пациента с кожными проявлениями ГТГ и пациента с тяжелым мультифокальным атеросклерозом, сахарным диабетом и повторными панкреатитами. Также приведены литературные ссылки по каждому случаю.

**Ключевые слова:** гипертриглицеридемия, атеросклероз, туберозная ксантома, ремнанты холестерина, клинический случай.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено при поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/63.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; <sup>2</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия.

Зафираки В. К. д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-3883-8696, Намитокоев А. М.\* к.м.н., доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, зав. кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Гилевич И. В. к.м.н., ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, зав. лабораторией

разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, ORCID: 0000-0002-9766-1811, Градовская М. В. врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0009-0009-2868-5973, Маляревская О. В. врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-1522-1466, Карабахчиева К. В. ординатор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-1543-2987.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): namitokov.alim@gmail.com

ГТГ — гипертриглицеридемия, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Рукопись получена** 27.07.2023

**Рецензия получена** 03.08.2023

**Принята к публикации** 02.08.2023



**Для цитирования:** Зафираки В. К., Намитокоев А. М., Гилевич И. В., Градовская М. В., Маляревская О. В., Карабахчиева К. В. Многообразие клинических проявлений гипертриглицеридемии: серия клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5545. doi:10.15829/1560-4071-2023-5545. EDN OQJFQW

## Variety of clinical manifestations of hypertriglyceridemia: a case series

Zafiraki V. K.<sup>1</sup>, Namitokov A. M.<sup>1,2</sup>, Gilevich I. V.<sup>1,2</sup>, Gradovskaya M. V.<sup>2</sup>, Malyarevskaya O. V.<sup>2</sup>, Karabakhtsieva K. V.<sup>1</sup>

To date, there is no doubt about the participation of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis. However, the variety of clinical manifestations of hypertriglyceridemia does not always allow timely recognition of patients with high cardiovascular risk for the timely initiation of therapy. The article presents 3 following cases: patient with isolated hypertriglyceridemia without clinical manifestations and with a good response to treatment, a patient with skin manifestations of hypertriglyceridemia and a patient with severe multifocal atherosclerosis, diabetes and recurrent pancreatitis. References are also provided for each case.

**Keywords:** hypertriglyceridemia, atherosclerosis, tuberous xanthoma, cholesterol remnant, case series.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Kuban Science Foundation within the scientific project № MFI-20.1/63.

Гипертриглицеридемия (ГТГ) — широко распространенное в современной человеческой популяции нарушение липидного обмена, которое встречается более чем у четверти населения [1, 2]. Дискуссия о возможной проатерогенной роли ГТГ к настоящему времени может считаться практически завершённой: убедительно доказано участие триглицерид (ТГ)-богатых липопротеинов (липопротеинов очень низ-

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar; <sup>2</sup>Research Institute — S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia.

Zafiraki V. K. ORCID: 0000-0003-3883-8696, Namitokov A. M.\* ORCID: 0000-0002-5866-506X, Gilevich I. V. ORCID: 0000-0002-9766-1811, Gradovskaya M. V. ORCID: 0009-0009-2868-5973, Malyarevskaya O. V. ORCID: 0000-0003-1522-1466, Karabakhtsieva K. V. ORCID: 0000-0002-1543-2987.

\*Corresponding author: namitokov.alim@gmail.com

**Received:** 27.07.2023 **Revision Received:** 03.08.2023 **Accepted:** 08.08.2023

**For citation:** Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Gilevich I. V., Gradovskaya M. V., Malyarevskaya O. V., Karabakhtsieva K. V. Variety of clinical manifestations of hypertriglyceridemia: a case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(3S):5545. doi:10.15829/1560-4071-2023-5545. EDN OQJFQW

кой плотности, а также их ремнантов и ремнантов хиломикрон) в процессе атерогенеза [3]. С другой стороны, тяжелая ГТГ — хорошо известный фактор риска острого панкреатита [4].

Пять из шести типов дислипидемий, описанных в фенотипической классификации Фредриксона, включают повышенный уровень ТГ, и лишь один представляет собой "чистую гиперхолестеринемия".

## Ключевые моменты

- Гипертриглицеридемия (ГТГ) — распространенное в популяции нарушение обмена холестерина, способное протекать как бессимптомно длительное время, так и с тяжелыми проявлениями в виде раннего системного атеросклероза или острого панкреатита.
- Редким и плохо диагностируемым проявлением ГТГ являются кожные симптомы — туберозные ксантомы.
- Современные подходы к коррекции ГТГ включают соблюдение строгой диеты, модификацию образа жизни с повышением интенсивности физических нагрузок и медикаментозную терапию.

## Key messages

- Hypertriglyceridemia is a common cholesterol metabolic disorder in the population, which can proceed both asymptotically for a long time, and with severe manifestations in the form of early systemic atherosclerosis or acute pancreatitis.
- A rare and poorly diagnosed manifestation of hypertriglyceridemia are skin symptoms — tuberous xanthomas.
- Modern hypertriglyceridemia treatment includes strict diet, lifestyle modification with increased intensity of physical activity, and drug therapy.

В то же время наибольшее внимание в медицинских публикациях уделяется прогностической роли и методам коррекции дислипидемии фенотипа ПА, а вопросы, относящиеся к ведению пациентов с различными фенотипами ГТГ, остаются менее известными практическому врачу. Цель настоящей публикации — представить разнообразие клинических ситуаций, сопровождающихся ГТГ, в форме клинических случаев.

## Клинический случай № 1

Мужчина 32 лет обратился к кардиологу в связи с плохо контролируемой артериальной гипертензией: на фоне монотерапии небивололом 5 мг артериальное давление при домашних измерениях находилось в диапазоне 135-150/90-100 мм рт.ст. При росте 170 см масса тела составляла 105 кг, окружность талии — 114 см. В ходе обследования был выполнен ряд биохимических тестов, выявивших резкие нарушения углеводного и липидного обмена: глюкоза 13,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин 9,4%, тиреотропный гормон 4,01 мкМЕ/мл, общий холестерин (ОХС) 25,3 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) 0,4 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) 2,2 ммоль/л, ТГ 46,7 ммоль/л. В лабораторном отчете описан хилез плазмы, в связи с чем было затруднено точное измерение уровня липидных фракций. В моче обнаружена микроальбуминурия 100 мг/л.

Эндокринолог констатировал впервые выявленный сахарный диабет (СД) 2 типа. В анамнезе у пациента не было госпитализаций по поводу острого панкреатита или приступов, которые можно было бы расценить как проявления острого панкреатита. Направлен на консультацию к липидологу в связи с выявленной тяжелой ГТГ. Нарушение липидного обмена было расценено как вторичное, связанное с СД, однако при столь высоких уровнях ТГ (>10 ммоль/л)

высока вероятность сочетания моногенных причин и вторичных факторов, особенно у молодых людей [5]. В описанном случае можно полагать, что у пациента имеется дислипидемия V типа по фенотипической классификации Фредриксона. Данный фенотип представляет собой тяжелую ГТГ, связанную с повышением концентрации липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон. Установлена связь данного нарушения с мутациями генов липопротеинлипазы, аполипопротеинов СII и A5, а также фактора созревания липазы LMF1. Фенотипически (хилезная сыворотка за счет сочетания высоких концентраций хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности) V тип дислипидемии имеет сходство с I типом, встречающимся у детей, однако, в отличие от него, встречается у лиц взрослого возраста. Для точной верификации диагноза было бы предпочтительным выполнение генетического исследования.

В ходе консультации проведена беседа с акцентом на факторы образа жизни, вызывающие или усугубляющие ГТГ. Повторный биохимический анализ крови, выполненный через 3 дня после первого, на фоне исключения алкоголя и снижения потребления легкоусвояемых углеводов, а также продуктов с высоким содержанием жиров, продемонстрировал позитивные сдвиги в липидном профиле: ОХС 20,3 ммоль/л, ХС-ЛВП 0,6 ммоль/л, ХС-ЛНП 4,1 ммоль/л, ТГ 19,4 ммоль/л, что демонстрирует высокую вариабельность уровня ТГ в крови в течение нескольких дней и быстрый ответ на изменения в образе жизни.

Помимо рекомендаций, касающихся образа жизни (питание, контроль массы тела, физические тренировки), пациенту была назначена гипотензивная терапия (фиксированная комбинация телмисартана 80 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг), гиполипидемическая терапия (фиксированная комбинация фенофибрата 145 мг и розувастатина 10 мг), а также, по назначению эндокринолога, метформин продленного действия в дозе 1000 мг/сут.



Рис. 1. Внешний вид больного.

На повторном визите к липидологу через 2 мес.: масса тела 93 кг (снижение на 12 кг), окружность талии 108 см (снижение на 6 см), глюкоза 6,37 ммоль/л, ОХС 2,33 ммоль/л, ХС-ЛВП 0,97 ммоль/л, ХС-ЛНП 1,05 ммоль/л, ТГ 0,69 ммоль/л. Таким образом, уровень ТГ на фоне лечения за 2 мес. снизился в 68 раз от исходного. В большей степени мы относим это на счет кардинальных изменений в образе жизни пациента, нежели эффекта медикаментозной терапии, который, как известно, не превышает обычно двух-трехкратного снижения ТГ. Полный отказ от алкоголя, регулярные физические тренировки (аэробные и тренировки с отягощениями), снижение массы тела, резкое ограничение в пище легкоусвояемых углеводов и значительное ограничение любых жиров, в т.ч. растительных — всё это обеспечило многократное снижение уровня ТГ в крови, а также значительное улучшение гликемического профиля.

#### Клинический случай № 2

В некоторых случаях первыми клиническими проявлением ГТГ, заставляющими пациента обратиться за медицинской помощью, являются кожные симптомы. Нами наблюдается мужчина, 35 лет, кото-

рый обратился изначально к дерматологу по поводу массивных бляшек розоватого цвета в области локтей, на передней поверхности живота, в поясничной области с переходом на ягодичную область, а также в подмышечных областях. Бляшки без признаков шелушения, безболезненные, однако вызывают эстетический дискомфорт (рис. 1). По клиническим признакам у пациента исключены экзема и псориаз, рекомендовано выполнение биопсии.

Результат биопсии — ксантоматоз (туберозная ксантома) (рис. 2)

Туберозные ксантомы представляют собой твердые, безболезненные, красно-желтые узелки, которые развиваются в местах сдавливания, таких как колени, локти и пятки. Они могут соединяться вместе, образуя

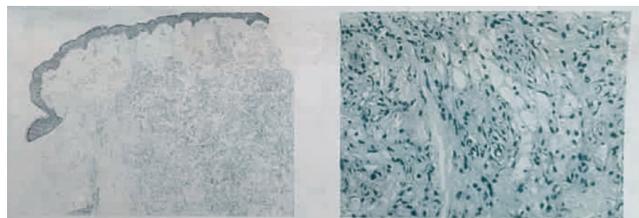


Рис. 2. Электронная микроскопия биоптата ксантомы.

большие многодольчатые массы. Туберозные ксантомы часто связаны с гиперлипопротеинемией III типа [6].

В дальнейшем пациент направлен к врачу-кардиологу.

По данным липидограммы: ОХС — 12,5 ммоль/л, ХС-ЛНП 1,88 ммоль/л, ХС-ЛВП 1,66 ммоль/л, ТГ 10,3 ммоль/л, липопротеин (а) 0,11 мг/дл.

Из факторов риска ишемической болезни сердца у пациента курение 15 пачка/лет, ожирение II степени, неправильное питание с употреблением большого количества жирной пищи.

У пациента нет СД и не было в анамнезе приступов острого панкреатита.

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей признаков атеросклероза не выявлено. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки Ca Score 0, признаков стенозов коронарных артерий не выявлено.

Таким образом, единственным признаком ГТГ у пациента явился туберозный ксантоматоз.

В большинстве случаев ксантомы протекают бессимптомно; если они не увеличиваются в размерах и не вызывают компрессию соседних структур, что может вызвать боль и проблемы с подвижностью. Гистологически туберозная ксантома содержит большое количество ксантомных клеток, располагающихся диффузно или в виде очаговых скоплений, и обилие мелких сосудов, молекулы холестерина [7, 8].

Дифференциально-диагностический ряд при туберозном ксантоматозе должен включать в себя псориаз, ревматоидные узелки, подагрические тофусы и генерализованную кольцевидную гранулему. Повышенный уровень ТГ, а также биопсия кожи являются ключом к постановке правильного диагноза.

Для клиницистов общей практики и дерматологов крайне важно распознать кожные проявления ГТГ для своевременного направления к липидологу и начала лечения, а значит ранней первичной профилактики сосудистых катастроф и снижения риска развития острого панкреатита.

Нормализация липидного профиля может приводить к постепенному разрешению кожных проявлений, однако на это могут уйти месяцы и даже годы.

В приведенном примере туберозный ксантоматоз развился при повышенных, но не критически высоких значениях ТГ крови. Пациенту было назначено лечение гиперлипидемии — розувастатин 10 мг + фенофибрат 145 мг/сут., даны рекомендации по снижению веса и модификации питания, повышения уровня физических нагрузок.

Через 4 мес. пациент снизил вес на 10 кг (со 131 кг до 121 кг). Результаты липидограммы: ОХС: 12,56, ХС-ЛНП: 9,05, ХС-ЛВП: 1,12, ТГ: 4,15.

Кожные проявления на момент контрольного осмотра без существенной динамики.

### Клинический случай № 3

Мужчина, 58 лет, поступил планово в сосудистый центр с клиникой стенокардии III функционального класса. Ранее, в 2017г (в 52 года) у пациента была экстренная реваскуляризация миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства передней нисходящей артерии по поводу нестабильной стенокардии. СД с 42 лет, на момент поступления пациент на комбинированной сахароснижающей терапии — инсулин + метформин 100 мг + эмпаглифлозин 25 мг.

В анамнезе у пациента 3 эпизода острого панкреатита, не связанных со злоупотреблением алкоголем или грубыми нарушениями пищевого поведения.

С 55-летнего возраста происходило постепенное снижение переносимости бытовых физических нагрузок до 300 м ходьбы в умеренном темпе. По данным триплексного сканирования артерий нижних конечностей выявлен гемодинамически значимый атеросклероз с окклюзией передней большеберцовой артерии слева.

При выполнении коронароангиографии выявлен стеноз передней нисходящей артерии до 80%.

При дальнейшем обследовании по данным магнитно-резонансной томографии обнаружен очаг перенесенного инсульта правого полушария мозжечка, свидетельствующий об атеросклерозе церебральных артерий.

По данным липидограммы: ОХС: 10,17 ммоль/л, ХС-ЛНП: 2,35 ммоль/л, ХС-ЛВП: 1,23 ммоль/л, ТГ: 28,16 ммоль/л.

Таким образом, в данном случае у пациента наблюдается часто встречающаяся при тяжелой ГТГ триада нарушений — СД, рецидивирующие панкреатиты и тяжелый системный (коронарный, церебральный, периферический) атеросклероз. По поводу коронарной болезни сердца пациенту было выполнено маммарокоронарное шунтирование.

Еще в работах конца 60-х — начала 70-х годов ХХв была продемонстрирована связь между тяжелой ГТГ и рецидивирующими панкреатитами [9-12]. В современных европейских рекомендациях по лечению дислипидемий указывается, что риск развития панкреатита повышается при значениях ТГ >5 ммоль/л и коррелирует с их дальнейшим повышением в плазме крови [13].

Принято считать, что ГТГ является причиной до 10% панкреатитов [14].

Патогенез острого панкреатита при ГТГ продолжает оставаться предметом дискуссий. Одна из гипотез сводится к микрососудистой ишемии самой ткани поджелудочной железы за счет высокой концентрации хиломикрон. Другой рассматриваемый механизм — повреждение ацинарных клеток и капиллярного эндотелия железы свободными жирными кислотами, образующихся при гидролизе ТГ. Наконец, определенную роль в патогенезе панкреа-

тата может играть дисбаланс тромбоксана и простагландина в пользу вазоконстрикторного эффекта первого из них, что также приводит к ишемии и некрозу поджелудочной железы [15].

### Заключение

Представленные случаи демонстрируют многообразие клинических проявлений ГТГ, что, в свою очередь, формирует разнообразие клинических сценариев ее диагностики. Первоначально, в зависимости от превалирующего симптома в дебюте заболевания, пациент может оказаться в компетенции общего хирурга, гастроэнтеролога, дерматолога, кардиолога, невролога, эндокринолога и других специалистов. При этом важно, чтобы под маской относительно безобидных кожных проявлений ГТГ не упускались потенциально жизнеугрожающие осложнения в виде панкреонекроза и острых сосудистых катастроф.

Фармакотерапия ГТГ в настоящее время остается во многих случаях недостаточно эффективной,

в связи с чем разрабатывается и проходит клинические испытания ряд новых лекарственных препаратов на основе как малых молекул, так и антисмысловых олигонуклеотидов. Терапевтический аферез, как возможный метод коррекции тяжелой ГТГ, остается малодоступным для многих пациентов в России. Тем не менее даже имеющиеся фармакологические агенты в сочетании с модификацией образа жизни позволяют добиваться успешной коррекции ГТГ и предотвращать ее осложнения.

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на размещение информации в публикации.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено при поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/63.

### Литература/References

- Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2.
- Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, López-Uriarte B, et al. Prevalence of hypertriglyceridemia in adults and related cardiometabolic factors. SIMETAP-HTG study. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(6):242-55. English, Spanish. doi:10.1016/j.arteri.2020.04.001.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4791-806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551.
- Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *J Clin Lipidol.* 2012;6:409-12. doi:10.1016/j.jacl.2012.06.005.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):655-66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- Flynn PD. Xanthomas and abnormalities of lipid metabolism and storage. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D (eds). *Rook's Textbook of Dermatology* [4 volumes], 9th edn. Wiley Blackwell. 2016:62.2-6.
- Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: Clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:181-8. doi:10.5507/bp.2014.016.
- Parker F, Odland GF. Ultrastructural and lipid biochemical comparisons of human eruptive, tuberous and planar xanthomas. *Isr J Med Sci.* 1973;9(4):395-423.
- Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med.* 1969;15:117-54.
- Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1973;86:245-54.
- Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ. Suppression of amylase activity by hypertriglyceridemia. *JAMA.* 1973;225(11):1331-4.
- Viikari J, Ruuskanen O, Nikkari T, Kouvalainen K. Hypertriglyceridemia ja pankreatiitti [Hypertriglyceridemia and pancreatitis]. *Duodecim.* 1974;90(18):1235-41. Finnish.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J.* 2020;41:99-109c. doi:10.1093/eurheartj/ehz785.
- Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(1):54-62. doi:10.1097/00004836-200301000-00016.