

---

---

## В помощь практическому врачу

---

---

УДК 612.123

### АЛЬФА-ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Г. Ю. Стручко, доктор медицинских наук,  
О. Ю. Кострова\*, кандидат медицинских наук,  
Н. Ю. Тимофеева

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», 428015, Россия, г. Чебоксары, Московский просп., д. 15

#### РЕЗЮМЕ

Описаны редко встречающиеся нарушения липидного профиля, обусловленные генетическими факторами: гипер-альфа-липопротеинемия (болезнь Норума), гипо-альфа-липопротеинемия (болезнь острова Танжер, семейный дефицит ЛПВП, дефицит аполипопротеина А-1); даны рекомендации по снижению сердечно-сосудистого риска с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств.

**Ключевые слова:** альфа-дислипопротеинемии, липидный профиль, гипер-альфа-липопротеинемия, болезнь Норума, гипо-альфа-липопротеинемия, болезнь острова Танжер, семейный дефицит ЛПВП, дефицит аполипопротеина А-1.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): [evkbiz@yandex.ru](mailto:evkbiz@yandex.ru)

На сегодняшний день главной причиной смертности во всем мире являются «болезни системы кровообращения», включая атеросклероз и его последствия [10, 12, 13, 17, 25]. Достаточно давно известна тесная взаимосвязь между развитием сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклерозом. Многочисленные исследования показали, что в России атеросклероз развивается у лиц моложе 50 лет, протекает более тяжело, вызывая такие заболевания, как инфаркт миокарда и инсульт [20]. Выявлен целый ряд факторов риска развития атеросклероза, к основным из них относятся нарушение липидного обмена, курение, употребление алкоголя, ожирение, отягощенная наследственность [7, 11, 18, 20]. К сожалению, до сих пор липидный профиль определяется не во всех клиниках, а там, где это делается, врачи плохо интерпретируют полученные результаты и, как следствие, не назначают адекватную терапию.

Липиды – это один из важнейших классов сложных молекул, присутствующих в клетках и тканях животных преимущественно в составе жировой ткани, играющей важную физиологическую роль [4, 22]. В крови содержатся отдельные компоненты липидов (насыщенные, мононенасыщенные полиненасыщенные жирные кислоты), триглицериды (ТГ), холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды [13]. Все эти вещества нераство-

римы в воде, поэтому в организме имеется сложная система транспорта липидов [11]. Свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты переносятся кровью в виде комплексов с альбумином [11, 13]. Триглицериды, холестерин и фосфолипиды транспортируются в форме водорастворимых липопротеидов [11, 13]. Комплексы липопротеинов делятся на пять групп. Это хиломикроны (ХМ) и остатки хиломикронов, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [13].

Дислипопротеинемии классифицируются в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеинов выходит за пределы нормы. Согласно классификации Д. Фредриксона (1967), выделяют 5 фенотипов дислипопротеинемий [3, 11, 21, 26]. Для I типа характерно повышение ХМ и ТГ, для IIa типа – повышение ЛПНП и ХС, для IIb типа – повышение ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ХС, для III типа – ЛППП, ТГ, ХС, для IV типа – повышение ЛПОНП и ТГ, для V типа – повышение ЛПОНП, ХМ, ТГ [11, 13]. К сожалению, данная классификация не разделяет первичные, вторичные и редкие типы дислипопротеинемии, не учитывает уровень ЛПВП и генетические дефекты, лежащие в основе многих нарушений липидного обмена.

Наиболее выраженными антиатерогенными свойствами обладают ЛПВП (альфа-липопротеины) [1, 2, 5, 11]. Их уровень регулируется печеночной липазой. ЛПВП – сложные мицеллы, состоящие из фосфолипидов, специфических белков, синтезируемых в гепатоцитах, – аполипопротеинов (апобелков) и гидрофобных липидов, преимущественно холестерина [8]. Выделяют два подкласса ЛПВП: ЛПВП-2 и ЛПВП-3 [14, 19]. Они выполняют две важные функции. Во-первых, являются источником апопротеинов для ХМ и ЛПОНП. Во-вторых, осуществляют в крови транспорт липидов, включая ХС, от клеток периферических тканей, в том числе кровеносных сосудов сердца, в печень, где они могут выводиться из организма в виде желчных кислот или холестерина. Сниженный уровень ЛПВП рассматривают как фактор риска развития атеросклероза [8].

**Гипер-альфа-липопротеинемия (болезнь Норума)** характеризуется увеличением содержания в крови ЛПВП и холестерина и может быть отнесена к патологиям условно, если не является вторичной, так как альфа-ЛП не обладают атерогенными свойствами [21]. У лиц с данной патологией редко наблюдаются ксантомотоз и поражение сосудов, нет риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Частота выявления гипер-альфа-липопротеинемии составляет менее 1% [21].

Выделяют семейную форму болезни Норума, которая характеризуется отчетливым повышением уровня ЛПВП при нормальном содержании остальных липидов. Уровень общего холестерина, как правило, находится в пределах 5,2–6,4 ммоль/л. При этой форме гиперлипопротеинемии нет клинических проявлений и не бывает осложнений [21], а продолжительность жизни у лиц с этим нарушением чаще увеличена. Семейную гипер-альфа-липопротеинемию следует подозревать у любого мальчика или мужчины с уровнем ЛПВП выше 1,81 ммоль/л, а у девочек и женщин – выше 1,94 ммоль/л, для подтверждения диагноза необходимо исключить другие причины подъема ЛПВП, к которым относят применение некоторых препаратов (циметидин, циклофенил, эстрогены, производные фибриновой кислоты, статины, никотиновая кислота, фенобарбитал) [8], наличие вредных привычек, чрезмерную физическую нагрузку или воздействие гепатотоксических хлорных производных углеводорода. Генетические исследования показали, что семейная гипер-альфа-липопротеинемия наследуется как аутосомно-доминантный признак с полной пенетрантностью у новорожденных и детей [23]. Частота этого состояния в общей популяции неизвестна, но, вероятно, превышает 1:3000. Оно

является доброкачественным и не требует лечения.

К состояниям, при которых наблюдается снижение уровня ЛПВП в крови, относятся атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ожирение, холестаза, хронические заболевания печени, сахарный диабет, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, болезнь острова Танжер. Кроме того, к снижению ЛПВП могут приводить курение, прием некоторых лекарственных препаратов (бета-блокаторы, даназол, интерферон, диуретики, прогестины, андрогены), богатый углеводами рацион питания [8].

**Гипо-альфа-липопротеинемия (болезнь острова Танжер)** – наиболее распространенная форма наследственного дефицита ЛПВП, приводящая к накоплению эфиров холестерина в системе мононуклеарных фагоцитов. Для этой болезни характерно снижение уровня ЛПВП, а также раннее развитие коронарного атеросклероза [21]. Заболевание получило свое наименование по названию острова Танжер (Tangier) у восточного побережья Америки, на котором у потомков переселенцев в 1686 г. были выявлены первые больные. Известно, что заболевание вызывается мутациями гена ABC1 (ATP-binding cassette gene), располагающегося в локусе 9q31 [24]. Полное проявление болезни встречается у лиц, гомозиготных по данному признаку, что соответствует аутосомно-доминантному типу наследования [23]. У гетерозигот часто обнаруживают снижение уровня холестерина ЛПВП (менее 0,64 ммоль/л) и уменьшение концентрации аполипопротеина А-1 (апо-А-1) (менее 50% от нормы) [23]. У больных, являющихся облигатными гетерозиготами, отсутствуют какие-либо признаки, наблюдаемые при гомозиготной форме болезни, и они не предъявляют никаких жалоб. Терапия гипо-альфа-липопротеинемии ограничена и малоэффективна.

Помимо болезни острова Танжер, мутации данного гена вызывают другое заболевание – **семейный дефицит ЛПВП**, который является аллельным болезнью острова Танжер [15]. Ген ABC1 кодирует протеин ATP-binding cassette transporter 1, в норме помогающий клеткам освободиться от избытка холестерина, который затем захватывается ЛПВП крови и с нею переносится в печень. У больных с мутацией гена ABC1 нарушена элиминация из клеток холестерина, что приводит к накоплению эфиров холестерина в системе мононуклеарных фагоцитов. Плазма крови прозрачная или слегка мутная, содержание ЛПВП резко уменьшено, содержание общего холестерина в плазме низкое, концентрация ТГ повышена. Клинически наблюдаются увеличенные миндалины яркого желто-оранжевого цвета (патогномичный признак),

гепато- и спленомегалия, увеличение лимфатических узлов вследствие накопления в них эфиров холестерина [21]. Встречаются расстройства стула, а также ретинит и помутнение роговицы. Могут развиваться полинейропатия (слабость, парестезии, птоз, вегетативная дисфункция), атаксия, но нет признаков атеросклероза. В пунктате костного мозга обнаруживаются пенистые клетки [21]. Диагноз подтверждается обнаружением в крови низких концентраций ЛПВП и апо-А-1 в сочетании с высоким уровнем триглицеридов. На основании обнаружения у большого числа ближайших родственников больных низкого содержания ЛПВП высказывается мнение об аутосомно-рецессивном наследовании этого синдрома.

**Дефицит аполипопротеина А-1** – наследственный дефицит липопротеинов высокой плотности, возникающий вследствие мутации гена апо-А-1, который расположен в локусе 11q23. Популяционная частота заболевания неизвестна. Апо-А-1 в норме содержится в плазме в высокой концентрации 1,0–1,5 мг/мл. Апо-А-1 является кофактором фермента лецитинхолестеролацилтрансферазы, ответственного за формирование большинства эфиров холестерина. Кроме того, апо-А-1 способствует удалению эфиров холестерина из клеток. Местами синтеза апо-А-1 являются печень и тонкий кишечник. Клинические проявления характеризуются ранним развитием атеросклероза, появлением ксантом, помутнением роговицы. Часто патология бывает ассоциирована с семейным амилоидозом. Диагноз подтверждается низким содержанием ЛПВП и апо-А-1 в сыворотке крови. С помощью ДНК-проб обнаруживают мутацию гена апо-А-1. Лечение заключается в применении антиатерогенной диеты, позволяющей уменьшить риск развития атеросклероза [15].

Так как ЛПВП обладают антиатерогенным эффектом, то увеличение уровня ЛПВП в плазме должно привести к снижению сердечно-сосудистого риска. Лечение больных гипо-альфа-липопротеинемией с высоким риском ИБС должно включать борьбу с избыточным весом тела, систематические физические тренировки, уменьшение калоража пищи, отказ от курения и приема алкоголя, ограничение потребления сахара [7, 16]. Исходя из того, что низкий уровень ЛПВП – одно из ключевых звеньев метаболического син-

дрома, борьба с малоподвижным образом жизни и снижение массы тела может благоприятно отразиться на уровне этого липидного показателя. У лиц с изолированной гипо-альфа-липопротеинемией наибольшее значение следует придавать адекватному снижению ЛПНП. Если указанные меры не приводят к увеличению концентрации ЛПВП, следует использовать лекарственные препараты, такие как никотиновая кислота, статины [16, 20], фибраты, секвестранты желчных кислот, ингибитор всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб) и препараты, содержащие омега-3-ПНЖК [7]. С целью повышения низкого уровня ЛПВП можно использовать ниацин [27]. Ниацин сам по себе повышает уровень глюкозы крови, но в то же время может благоприятно модифицировать липидный спектр у больных сахарным диабетом при одновременном использовании гипогликемических препаратов. Эзетимиб при монотерапии снижает уровень ЛПНП в среднем на 20% и немного повышает уровень ЛПВП, существенно увеличивает эффект статинов по снижению ЛПНП. В настоящее время распространение получает комбинированный препарат, содержащий симвастатин и эзетимиб [9, 16]. Возможной терапевтической стратегией для значительного увеличения концентрации ЛПВП является использование ингибиторов белков-переносчиков эфиров холестерина, некоторые из которых (торцетрапиб, анацетрапиб) в предварительных клинических испытаниях продемонстрировали высокую эффективность, но требуют дальнейших исследований [6].

Таким образом, уровень ЛПВП играет важную роль в формировании здоровья человека. Свойство ЛПВП транспортировать избыток холестерина из стенок сосуда (антиатерогенное действие ЛПВП) предотвращает развитие атеросклероза, ишемической болезни и ее осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт. И наоборот, снижение ЛПВП при атеросклерозе и наследственных заболеваниях может вызвать не только поражение сосудов, но и печени, нервной системы. Врачам всех специальностей необходимо помнить о преимуществах назначения развернутого исследования уровня липидов вместо определения отдельно уровня общего холестерина, что может повысить эффективность диагностических мероприятий, и, тем самым, облегчить подбор терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агейкин, А. В. Липопротеиды высокой плотности как главный антиатерогенный фактор развития атеросклероза / А. В. Агейкин, А. Д. Алмакаева // Молодой учёный. – 2015. – № 1 (81). – С. 139–141.
2. Атеросклероз и гиперлипидемии : учеб. пособие / И. В. Опалинская, Е. И. Бусалаева, Н. П. Васильева [и др.]. – Чебоксары, 2005. – 92 с.
3. Белоцерковцева, Л. Д. Состояние липидного обмена у женщин с ранней менопаузой и гипоти-

- реозом / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева // *Лечащий врач*. – 2010. – № 3. – С. 38–41.
4. Биохимия : учебник для вузов / под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е. С. Северина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 768 с.
  5. Гуревич, В. С. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов / В. С. Гуревич, С. А. Уразгильдеева, М. Бутхашвили // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2012. – № 4. – С. 54–62.
  6. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение / под ред. Р. Г. Оганова. – М. : Гэотар-Медиа, 2009. – С. 34–35, 61.
  7. Жмеренецкий, К. В. Клиническая лекция. Атеросклероз: современные представления, принципы диагностики, подходы к лечению дислипидемий / К. В. Жмеренецкий, М. А. Ловрикова // *Здравоохранение Дальнего Востока*. – 2015. – № 2. – С. 90–97.
  8. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство. – М., Гэотар-Медиа», 2012. – Т. 1. – С. 211–214.
  9. Константинов, В. О. Доклинический атеросклероз (диагностика и лечение) / В. О. Константинов. – СПб. : Инкарт, 2006. – С. 41–42, 93–94, 121.
  10. Куимова, Ж. В. Нарушения липидного обмена у пациентов пожилого возраста / Ж. В. Куимова, М. В. Филонова, Т. В. Болотникова // *Тюменский медицинский журн.* – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 21–22.
  11. Литвицкий, П. Ф. Расстройства липидного обмена / П. Ф. Литвицкий // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – № 11 (6). – С. 48–62.
  12. Липопротеиды высокой плотности – наиболее значимый маркер для выявления риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний за 10 лет / Н. С. Мусаева [и др.] // *Научные исследования*. – 2016. – № 4 (5). – С. 64–67.
  13. Неврычева, Е. В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (лекция) / Е. В. Неврычева // *Здравоохранение Дальнего Востока*. – 2015. – № 1. – С. 77–81.
  14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : российские рекомендации. IV пересмотр. – М., 2009. – С. 15–20.
  15. Руководство по педиатрии / под ред. А. А. Баранова, Б. С. Каганова, Р. Р. Шилиева // М. : Династия, 2007. – 544 с.
  16. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) / Российское кардиологическое общество ; Национальное общество по изучению атеросклероза ; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. – М., 2012. – 32 с. – (Российский кардиологический журн. – 2012. – № 4 (96). Приложение 1.).
  17. Сергеева, В. А. Трехлетняя динамика и неразрешенные проблемы гиполипидемической терапии / В. А. Сергеева // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2015. – № 11 (5). – С. 504–509.
  18. Сусликов, В. Л. Геохимическая экология болезней. В 4 т. Т. 4. Атеросклероз / В. Л. Сусликов. – Чебоксары, 2011. – 380 с.
  19. Творогова, М. Г. Выбор метода для определения концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности. / М. Г. Творогова // *Лабораторная медицина*. – 2002. – № 5 : Технологии и методы. – С. 89–91.
  20. Топчий, Н. В. Новые доступные средства в ликвидации нарушений липидного обмена. / Н. В. Топчий, А. С. Топорков // *РМЖ*. – 2011. – № 18 : Кардиология. – С. 1140–1144.
  21. Туркина, Т. И. Нарушения липидного обмена у детей / Т. И. Туркина, С. Н. Щербо, В. В. Талицкий // *Медицинский алфавит*. – 2014. – № 2. – С. 64–67.
  22. Шнайдер, Н. А. Липидный обмен: введение / Н. А. Шнайдер, Е. А. Шаповалова // *Вестник клинической больницы*. – 2008. – № 1-1. – С. 17–26.
  23. Эндокринология и метаболизм / под ред. Ф. Фелига, Дж. Д. Бакстера [и др.]. – М., 1985. – 585 с.
  24. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. / M. Bodzioch, E. Orso, J. Klucken [et al.] // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 22(4). – P. 347–351.
  25. European cardiovascular disease statistics. – European Heart Network, 2008.
  26. Fredrickson D. S. Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidämien // *Hyperlipidämien. Klassifizierung. Untersuchungsmethodik, Therapie, Thieme*. – Stuttgart, 1971, S. 1.
  27. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 24. – P. 2255–2267.

## ALPHA-DYSLIPOPROTEINEMIA

G. Yu. Struchko, O. Yu. Kostrova, N. Yu. Timofeeva

### ABSTRACT

Rarely founded disorders of lipid profile stipulated by genetic factors namely hyper-alpha-lipoproteinemia (Norum disease), hypo-alpha-lipoproteinemia (Tangier island disease, family deficiency of lipoproteins of high density, apolipoprotein A-1 deficiency) are described, some recommendations for cardiovascular risk decrease by drug and drug free preparations are given.

**Key words:** alpha-dyslipoproteinemia, lipid profile, hyper-alpha-lipoproteinemia, Norum disease, hypo-alpha-lipoproteinemia, Tangier island disease, lipoprotein of high density, family deficiency, apolipoprotein A-1 deficiency).