
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

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 ксантоматоз 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).