

Б. М. Липовецкий

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Руководство для врачей

Санкт-Петербург
СпецЛит
2010

УДК 616.153.915
Л61

Липовецкий Б. М.

Л61 Наследственные дислипидемии : руководство для врачей /
Б. М. Липовецкий. — СПб. : СпецЛит, 2010. — 128 с.
ISBN 978-5-299-00414-4

Краткое руководство по клинической генетике дислипидемий знакомит с патогенезом дислипидемий, диагностикой и современными подходами к их коррекции. Каждый тип нарушения липидного состава крови проиллюстрирован клиническими примерами, что делает представленный материал доступным для всех практикующих врачей.

Особое внимание уделено антиатерогенным липопротеидам, роль которых обычно недооценивается, но часто определяет течение и прогноз дислипидемических состояний.

В руководстве сопоставлено течение моногенных и полигенных гиперхолестеринемий, проанализирован эффект лечения больных в этих двух группах.

Данное руководство пополнит знания врачей по липидологии и позволит более успешно заниматься профилактикой и лечением атеросклероза и его осложнений со стороны сердца, мозга, аорты и артерий нижних конечностей.

Предназначено для практикующих врачей различных специальностей — терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, сосудистых хирургов, эндокринологов, неврологов — и студентов медицинских вузов.

УДК 616.153.915

Оглавление

Список русскоязычных сокращений	5
Список англоязычных сокращений	6
Предисловие	8
Глава 1. Общие вопросы клинической генетики	10
Глава 2. Липопротеиды плазмы крови, их нормальное содержание и некоторые стороны обмена. Понятие об атерогенности	16
Глава 3. Фенотипическая классификация гиперлипидемий с характерными клиническими примерами	23
Глава 4. Антиатерогенные липопротеиды высокой плотности, их генетический контроль и клинические проявления дефицита	37
Глава 5. Молекулярно-генетические методы выявления мутаций	44
Глава 6. Основные генетически установленные клинические варианты семейных дислипидемий	47
6.1. Моногенные формы гиперхолестеринемий	48
6.2. Некоторые другие формы дислипидемий	54
6.3. Особенности семейных гиперхолестеринемий	55
6.4. О дополнительном влиянии на липидный состав крови генов-модификаторов и генов-ингибиторов	57
6.5. Болезнь Альцгеймера	59
6.6. Танжерская болезнь	62
6.7. Злокачественный ксантомаоз	63
Глава 7. Полигенные дислипидемии	65
Глава 8. Сходство и отличие моногенной (семейной) и полигенной гиперхолестеринемии	70
8.1. Клинические примеры семейной и полигенной гиперхолестеринемии	70
8.2. Сравнение групп моногенной (семейной) и полигенной гиперхолестеринемии	73
Глава 9. Особенности липидного состава крови при разных локализациях атеросклероза	78
Глава 10. Распространенность дислипидемий в популяции и связь с атеросклерозом	83
10.1. Эпидемиология дислипидемий, ишемической болезни сердца и мозгового инсульта	83

10.2. Дислипидемии в пожилом и старческом возрасте	86
10.3. Дислипидемии у женщин и детей	87
10.4. Связь дислипидемий с атеросклерозом	90
Глава 11. Коррекция дислипидемических состояний	93
11.1. Диета при дислипидемиях	95
11.2. Лекарственная коррекция дислипидемий	98
11.2.1. Ионообменные смолы, или секвестранты желчных кислот	100
11.2.2. Эзетимиб	100
11.2.3. Никотиновая кислота	101
11.2.4. Фибраты	102
11.2.5. Статины	104
11.2.6. Комбинированное лечение дислипидемий	109
11.3. Экстракорпоральный клиренс крови при гиперхолес- теринемии	111
11.4. Возможен ли регресс атеросклероза?	112
Литература	116

Список русскоязычных сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГЛП	– гиперлипидемия
ГМК	– гладкомышечные клетки
ГТГ	– гипертриглицеридемия
ГХС	– гиперхолестеринемия
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДЛП	– дислипидемия (дислипопропротеидемия)
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭ	– дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КА	– коэффициент атерогенности
ЛП	– липопротеиды
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПЛ	– липопротеидная липаза
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП	– липопротеиды промежуточной плотности
ЛХАТ	– лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
МИ	– мозговой инсульт
Омега-3-ПНЖК	– омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
ПГХС	– полигенная гиперхолестеринемия
ПДРФ	– полиморфизм длины рестрикционных фрагментов ДНК
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РМК	– регионарный мозговой кровоток
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РЭС	– ретикуло-эндотелиальная система
САД	– систолическое артериальное давление
СГХС	– семейная гиперхолестеринемия
ТГ	– триглицериды
ХМ	– хиломикроны
ХС	– холестерин
ЦВП	– цереброваскулярные поражения
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЭХС	– эстерифицированный холестерин

Список англоязычных сокращений

ABCA-1	– Binding Cassete transporter A-1 – транспортный белок, участвующий во внутриклеточном переносе свободного ХС к апоА-1 ЛПВП (на клеточной мембране)
ABCG (5, 8)	– стериновые транспортеры, способствующие выходу стеринов из клетки
Apoproteins (A, B, C, E)	– аполипопротеины (апопротеины) А, В, С, Е (апоА, апоВ и т. д.)
APP (А-бета-PP)	– белок – предшественник амилоида
ARH	– Autosomal Recessive Hypercholesterolemia – ауто-сомно-рецессивная ГХС
ATP	– транспортный белок, переносящий апоА-1
CETP	– Cholesteryl Ester Transfer Protein – транспортный белок, переносящий холестеринэстеры и триглицериды
Cleavage	– Activating Protein – комплекс из двух белков, один из которых частично расщеплен протеазой; комплекс транспортируется в клеточный аппарат Гольджи специализированными белками-транспортерами эндоплазматического ретикулума. Комплекс необходим клетке для метаболизма жирных кислот и стеринов
DNA	– ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
FCH	– Familial Combined Hyperlipidemia – семейная комбинированная ГЛП
FDP	– Familial Defective Protein B-100 – «неклассическая» форма семейной ГХС, связанная с генетическим дефектом белка В-100
LCAT	– ЛХАТ – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
MTHFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
PCSK-9	– Proprotein Convertase Subtilisin Kexin, type 9 – пропротеинконвертаза, при генетическом дефекте которой развивается одна из форм семейной ГХС
PPAR-alpha	– Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor alpha – пероксисам-пролифератор, активирующий (ядерный) рецептор

SCAP	– SREBP-1
SR-B-I	– сквенджер – рецептор класса В, тип I – печеночный рецептор ЛПВП, захватывающий его ЭХС
SREBP (1, 2)	– Sterol Regulation Element Binding Protein – белково-стериновый участник метаболизма жирных кислот и стерина, он же трансмембранный белок эндоплазматического ретикула
SSCP	– Single Strand Conformation Polymorphism – метод, анализирующий конформационный полиморфизм однонитевых фрагментов ДНК
USF	– Upstream Stimulatory Factor – регулятор работы многих генов, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы

ПРЕДИСЛОВИЕ

Генетически обусловленные (наследственные) дислипидемии (ДЛП) — первично возникшие нарушения липидного состава крови, в происхождении которых ведущая роль принадлежит одному или нескольким генетическим дефектам. При этом в их развитии во многих случаях предполагается определенное дополнительное влияние факторов внутренней среды (другие заболевания) или внешней среды (особенности питания, вредности в быту и на производстве, стрессы и др.).

Первичные ДЛП надо отличать от вторичных нарушений липидного состава крови, являющихся симптомами других заболеваний (гипотиреоза, сахарного диабета, билиарного цирроза печени, хронического гломерулонефрита). С учетом такой вероятности, первая задача врача, сталкивающегося с ДЛП, — дифференцировать первичный характер этой патологии от ДЛП как признака какой-то иной самостоятельной болезни.

К сожалению, до настоящего времени многие врачи продолжают ассоциировать нарушения липидного состава крови только с высоким уровнем общего холестерина (ХС), не придавая значения содержанию триглицеридов (ТГ) и антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Такая недооценка может повлечь за собой серьезные последствия, так как больные останутся без мероприятий по первичной и вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений.

В книге Б. М. Липовецкого «Клиническая липидология» (2000) из наследственно обусловленных ДЛП рассматривалась только семейная гиперхолестеринемия (ГХС). С тех пор генетика ушла вперед и проявила целый ряд закономерностей других наследственно обусловленных ДЛП. Как оказалось, эти нарушения гетерогенны и зависят от характера мутации, ее локализации в том или ином гене, от взаимодействия между генами, наличия одной или нескольких нуклеотидных замен — генетических полиморфизмов. По существу все первичные ДЛП можно считать генетически обусловленными.

В последнее время описано много новых моногенных и полигенных ДЛП, которые встречаются довольно часто и занимают центральное место в патогенезе и клинике таких мультифакториальных заболеваний, как атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет II типа.

В 90-х годах XX века в повседневную врачебную практику внедрились мощные лекарственные средства, нормализующие липидный состав крови, но их адекватное применение требует соответствующих знаний.

Глава 1

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Широко известно, что подавляющее большинство психофизических характеристик человека генетически обусловлено, то есть зависит от особенностей, полученных по наследству от родителей, иначе говоря, от генотипа.

Генотип представляет собой полный набор генов, переданный биологическими родителями; он заложен в хромосомах всех клеток новорожденного и материализован в виде дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Этот генетический комплекс, по современным представлениям, состоит примерно из 25 тыс. генов, контролирующих синтез всех белков организма.

Внешняя среда, условия роста, воспитание, образование, профессия, другие жизненные обстоятельства окончательно формируют фенотип индивида, хотя его генотип остается неизменным. Фенотип надо рассматривать как индивидуальную особенность генотипа (Баранов В. С. [и др.], 2000).

ДНК образована из нуклеотидов, состоящих из азотистого основания и аниона фосфорной кислоты. Различают 4 типа нуклеотидов, отличающихся между собой разными азотистыми основаниями; их определяют как аденин (А), тимин (Т), гуанин (G) и цитозин (С). Аденин и гуанин относятся к группе пуринов, тимин и цитозин — к группе пиримидинов (Баранов В. С. [и др.], 2000). Аденин всегда становится в пару с тимином, а цитозин — с гуанином. Эти же буквенные обозначения (А, Т, G, С) используются для идентификации соответствующих нуклеотидов, образующих ДНК.

В пространственном отношении ДНК представляет собой двойную нитевидную спираль, причем одна из двух спиралей имеет отцовское происхождение, другая — материнское. Двойная спираль ДНК разделена на 23 пары фрагментов, распределенных в 46 хромосомах. Только половые клетки содержат половинный набор хромосом, то есть имеют не 46, а 23 хромосомы, поэтому при слиянии сперматозоида и яйцеклетки образуется зигота с обычным для всех других клеток числом хромосом (46).

Спираль ДНК способна легко расходиться наподобие двух половинок застежки-молнии. Важнейшим свойством ДНК является ее способность к саморепликации (удвоению) и транскрипции (копированию). Здесь ДНК выступает как матрица, а ее негативное отражение — комплементарная цепочка нуклеотидов — получила название информационной РНК (рибонуклеиновой кислоты). Процесс перехода информации от ДНК к РНК назван транскрипцией, то есть процессом создания информационной РНК. Дальнейшая передача информации от РНК на белок совершается с помощью небольших молекул транспортной РНК, она обозначается как трансляция (Баранов В. С. [и др.], 2000).

РНК, также состоящая из нуклеотидов, «работает» триплетами, имеющими средство к определенным аминокислотам.

Информационная РНК выходит из ядра клетки в цитоплазму и посредством рибосом синтезирует в клетке белковые структуры, избирая необходимые для этого аминокислоты.

Известно 20 видов аминокислот (серин, валин, лейцин и др.), последовательность которых в белковой цепи контролируется нуклеотидными триплетами РНК. Средство (специфичность) нуклеотидных триплетов к аминокислотам не абсолютное, т. е. захват одной и той же аминокислоты может контролироваться не одним триплетом нуклеотидов, а несколькими. Это означает, что изменение структуры нуклеотидного триплета не каждый раз будет отражаться на аминокислотной последовательности при построении полипептида или белка (Горбунова В. Н., Баранов В. С., 1997).

Существуют 64 возможные комбинации нуклеотидных триплетов РНК, кодирующие порядок выстраивания 20 разных аминокислот с последующим синтезом белка. Итак, место каждой аминокислоты в белковой цепи кодируется определенным нуклеотидным триплетом, от чего и будут зависеть морфофункциональные свойства образовавшегося белка.

Каким образом можно характеризовать современное понятие о гене?

Дадим определение гена по Инге-Вечтомову (1998): *ген — это «картируемый на хромосоме локус, ответственный за тот или иной фенотипический признак».*

Полный набор молекул ДНК или генов, по определению R. Leventin (1993), составляет *генотип*, который формирует в организме все, что генетически обусловлено.

Фенотип, по данным того же источника, характеризует все проявления, свойственные организму в каждый конкретный момент жизни. Фенотип только частичное (индивидуальное) отражение генотипа, он должен рассматриваться как уникальное следствие

генотипа, проявляющееся определенным образом в конкретных условиях.

R. Levontin полагает, что на гены следует смотреть как на «чертежи», а на организм — как на модель, построенную в конкретных условиях среды.

Любой ген состоит из двух родительских половинок или *аллелей*, которые могут быть одинаковыми или разными по своим генетическим характеристикам. Аллели — это альтернативные формы генов. Если родительские гены, контролирующие данный признак, имеют одну и ту же аллельную форму, их носителя называют *гомозиготным*, если же эти гены принадлежат к разным аллельным формам, они должны определяться как *гетерозиготные*.

Гетерозиготные аллели обладают неодинаковой силой воздействия на тот или иной признак. Если доминирует один из аллелей, его называют доминантным. В связи с этим принято различать *доминантное и рецессивное наследование*.

Рецессивное наследование проявляет себя в полную силу только в том случае, если оба рецессивных «родительских» аллеля оказались гомологичными, тогда они будут действовать в одном направлении и наследственный признак проявит себя полностью.

Это касается как «здоровых», так и «патологических» генов, то есть «патологические гены», связанные с передачей генетически детерминированных болезней, тоже могут быть доминантными (семейная ГХС) или рецессивными (муковисцидоз).

Если родители будущего ребенка являются носителями одного и того же рецессивного признака, который у них не проявлялся, так как сами они были гетерозиготами по этому признаку, то вероятность рождения гомозиготного по данному признаку ребенка резко возрастает. Так возникают сравнительно редкие, рецессивно наследуемые болезни. Именно в связи с этим крайне нежелательными являются браки между родственниками, поскольку в этих случаях вероятность проявления «патологических генов» (как доминантных, так и рецессивных) у потомков значительно увеличивается.

Если патологический ген расположен в половой хромосоме, то наследуемое заболевание будет сцеплено с полом, например гемофилия.

Половые клетки у женщин содержат хромосомы XX, половые клетки мужчин — хромосомы XY. Из этих двух хромосом у мужчин наибольшей функциональной активностью обладает X-хромосома. При наличии мутации по гемофилии патологический ген находится в одной из X-хромосом, но девочка не заболевает гемофилией, так как этот патологический ген будет скомпенсирован нормальным геном другой X-хромосомы. Если же такая «мутантная

X-хромосома» (пришедшая от матери) достанется мальчику, у него разовьется гемофилия, поскольку отцовская Y-хромосома не содержит необходимого нормального гена, который кодирует белок, участвующий в процессе свертывания крови. Таким образом, этот мутантный ген может передаваться и мальчикам, и девочкам, но заболевают гемофилией только лица мужского пола; женщины же выступают здесь только как носители и передатчики.

Этническая принадлежность человека тоже должна учитываться при распознавании генетически обусловленной патологии. Так, у афроамериканцев (среди черного населения США) в 8–10 % случаев можно идентифицировать патологический ген серповидноклеточной анемии, завезенный ими из Африки, где это заболевание встречается с частотой 1 на 400 человек.

У выходцев из Голландии, живущих в Южной Африке, чаще, чем в других популяциях, встречается такое серьезное заболевание, как острая перемежающаяся порфирия.

У европейских евреев-ашкенази, когда-то живших на территории Литвы, с частотой 1 на 500 человек можно обнаружить так называемую литовскую мутацию, ответственную за развитие семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Высока частота СГХС также среди франкоканадцев Квебека (Hobbs H. [et al.], 1989) и ливанских христиан финского происхождения.

Такие примеры в генетике называют «эффектом основателя». Под этим подразумевается ситуация, когда у проживающих в данной географической зоне представителей обособленного этноса часто встречается какая-то мутация, ведущая к большому распространению среди этих лиц определенного наследственного заболевания.

Патологические мутации могут не только передаваться от родителей детям, но и возникать первично вследствие экспозиции какого-то вредного фактора (радиоактивного, рентгеновского облучения, другого токсического воздействия), приводящего к сбою процесса копирования ДНК.

Если в структуре ДНК возникли отклонения, они могут закрепиться, воспроизводиться и передаваться потомкам по законам наследования.

Изучение генома практически здоровых индивидов почти во всех случаях позволяет обнаружить ряд генетических аномалий, но они могут никак себя не проявлять, поскольку чаще всего бывают рецессивными или для своей экспрессии им необходимы дополнительные условия. Впрочем, иногда и один патологический аллель (из двух возможных), даже если он является рецессивным, может оказать отрицательное влияние на зависимый признак, например ослабить активность специального фермента, нарушить какое-то

физиологическое звено. Все же экспрессивность (проявляемость) такого аномального гена чаще всего мала. Так, дети одного из родителей — альбиноса — могут частично утратить способность к выработке пигмента.

Генетики дифференцируют разные типы мутаций: точечные замены нуклеотидов — нонсенс-мутации, миссенс-мутации — и делеции (выпадения целых фрагментов ДНК), а также транслокации (перемещения фрагментов ДНК). При нонсенс-мутациях в кодирующей части гена образуется так называемый «стоп-кодон» или образуется триплет нуклеотидов, который прекращает трансляцию на аминокислоты, что останавливает синтез белка. При миссенс-мутациях образуется иной, чем в норме, нуклеотидный триплет, что ведет к встраиванию в полипептидную цепь чуждой аминокислоты, а это может резко изменить свойства синтезированного белка. Описывают также точечные мутации, при которых имеет место выпадение одного из нуклеотидов либо внедрение в цепочку ДНК дополнительного нуклеотида. Это нарушает рамку считывания информации, которую передают ДНК — РНК на белок, что тоже может быть причиной генетического дефекта с развитием наследственно обусловленного заболевания.

Помимо очевидных (относительно «грубых») генетических дефектов (обычно это моногенные мутации — мутации «главных» генов), гораздо чаще встречаются небольшие генные аномалии — однонуклеотидные замены, которых может быть несколько. Это так называемые полигенные нарушения; в совокупности или при взаимодействии с некоторыми вредными факторами среды они тоже способны привести к той или иной наследственно обусловленной патологии (Милунски О., 1981).

При полигенных аномалиях потомкам может передаваться лишь наследственное предрасположение к болезни, так что сама болезнь начинает развиваться под влиянием каких-то внешних или внутренних факторов риска со временем, нередко к 40—50 годам.

По данным Б. В. Ильинского и С. К. Ключевой, среди практически здоровых членов семей с наследственной отягощенностью по ИБС за 7—10 лет наблюдения проявления ИБС появились у 36 % наблюдавшихся; у лиц же из семей без «отягощенного анамнеза» признаки ИБС за такой же период наблюдения были отмечены только в 6 % случаев.

Большое значение в механизме развития подобных мультифакториальных заболеваний приобретают условия жизни индивида, влияние климатических, социальных или иных факторов окружающей среды, а также какие-то приобретенные сопутствующие заболевания. В этих случаях говорят о генах предрасположен-

ности. По-видимому, в первую очередь это касается таких патологических состояний, как атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, злокачественные опухоли, некоторые психические нарушения (Мандельштам М. Ю., Васильев В. Б., 2008). Таким образом, здесь надо рассматривать проблему взаимодействия генетических и средовых факторов риска, когда последние приобретают патологическое значение главным образом у лиц с наследственным предрасположением (Ковалев Ю. Р., Шварц Е. И., 2004).

Нельзя считать, что мутации — это явление с однозначно отрицательным знаком. Благодаря мутациям происходит процесс эволюции всего живого, развивается приспособляемость к новым условиям существования. Вместе с тем, наследуются мутации, несущие патологию. Это «генетический груз», объем которого составляет примерно 5 % в расчете на европейские популяции, из них 1 % — это моногенные болезни и 4 % — мультифакториальные заболевания (Бочков Н. П., 1997).

ЛИПОВЕЦКИЙ Борис Маркович
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Руководство для врачей

Подписано в печать 21.10.2009. Формат $60 \times 88^{1/16}$.
Печ. л. 8.0 + 0,125 печ. л. цв. вкл. Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“». 190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,
тел./фак: (812) 251-66-54, 251-16-94, <http://www.speclit.spb.ru>.

Отпечатано с диапозитивов ООО «Издательство „СпецЛит“»
в ГП ПО «Псковская областная типография».
180004, г. Псков, ул. Ротная, 34

ISBN 978-5-299-00414-4



9 785299 004144