

Клинико-генетические аспекты первичных дислипидемий

Липовецкий Б.М.

Институт мозга человека им. Бехтерева Н.П. РАН, Санкт-Петербург

Clinical and genetic aspects of primary dyslipidemia

Lipovetsky B.M.

Institute of Human Brain named Bekhtereva N.P., St. Petersburg

Практикующий врач нередко встречается с первичными гиперлипидемиями (ГЛП) или дислипидемиями. К вторичным или симптоматическим ГЛП относятся случаи повышенного уровня холестерина (ХС) или триглицеридов (ТГ), связанные с некоторыми заболеваниями, например, с билиарным циррозом печени, хроническим гломерулонефритом, сахарным диабетом, гипотиреозом. В остальных случаях ГЛП, как правило, генетически обусловлены, т. е. являются первичными. Даже алиментарная ГЛП, вызванная приемом жирной пищи, связана с генетическими нарушениями нормальной регуляции липидного обмена. У здорового человека с хорошо отрегулированным обменом липидов после еды, содержащей умеренное количество животных жиров и ХС, высокий подъем уровня липидов крови не наступает.

Эпидемиологические исследования, проводившиеся почти во всех регионах мира во второй половине XX века, в том числе в России, показали, что в Европе и США около 20% взрослого населения имеет повышенный уровень липидов крови натощак, т. е. характеризуется первичной ГЛП.

Основные варианты ГЛП – это гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ) или их сочетание. Однако нередко (в 15-20% случаев с нарушением липидного состава крови) встречаются индивиды со сниженным содержанием антиатерогенной фракции ХС, т. е. с избирательной гипоальфа-липопротеидемией или низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛВП), у которых общий уровень ХС (и ТГ) не изменен. Эта особенность липидного состава крови так же чревата развитием атеросклероза разной локализации, как и ГЛП.

Поскольку ХС и ТГ – жирорастворимые соединения, а кровь – это водная среда, в организме выработался механизм переноса ХС и ТГ к периферическим клеткам путем включения их в специальные, легко транспортируемые кровью частицы – липопротеиды, состоящие из липидов и специализированных белков. В зависимости от того, как липопротеиды (ЛП) ведут себя в условиях ультрацентрифугирования в растворе определенной плотности, их удалось разделить на несколько классов: липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), низкой плотности (ЛНП) и высокой плот-

ности (ЛВП). Оказалось, что они отличаются между собой не только диаметром, но и содержанием апобелков и липидов. ЛОНП – основные переносчики ТГ, ЛНП – главный транспортер ХС с ведущим апопротеином – апоВ-100 (переносчик ХС на периферию). Высокое содержание ЛНП в плазме крови считают одним из главных факторов риска атеросклероза. ЛВП – самые мелкие ЛП, содержащие много белка (наиболее характерный для них белок – апоА-I). В противоположность ЛНП они переносят ХС с поверхности периферических клеток в печень, т. е. осуществляют обратный транспорт ХС и выполняют ряд других функций, противостоящих развитию атеросклероза. ЛВП рассматриваются как антиатерогенная фракция ХС. Для оценки обмена липидов принято определять общий ХС крови, ХС ЛНП и ХС ЛВП. Содержание ХС ЛНП легко вычислить, если биохимическими методами определено значение общего ХС и ХС ЛВП. Отдельно исследуется уровень ТГ. Исходя из этих данных, можно рассчитать содержание ЛОНП, а также значение ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС-не-ЛПВП).

Для общего ХС принято считать нормой уровень до 180-200 мг/дл, что соответствует 4,6 – 5,2 ммоль/л. ХС ЛНП желательно иметь в пределах 80-100 мг/дл (2,1 – 2,6 ммоль/л). Что касается ХС ЛВП, то он должен быть не ниже 40 – 41 мг/дл (1,02 – 1,05 ммоль/л) у мужчин и не меньше 43 мг/л (1,1 – 1,2 ммоль/л) у женщин. Уровень ТГ можно считать нормальным, если он не превышает 150 – 180 мг/дл (до 2,0 ммоль/л). Следует уточнить, что при наличии клинических проявлений атеросклероза или таких факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, нормативы липидов крови ужесточаются; при отсутствии этих факторов риска указанные границы могут быть смягчены.

Поскольку задача этой лекции – осветить генетические аспекты ДЛП, необходимо остановиться на некоторых основополагающих моментах генетики. Что такое генотип? Это комплекс генов, который новорожденный получает от своих родителей, он состоит примерно из 25 тысяч генов.

Гены материализованы в двойной спирали дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в которую входит 40-45 тысяч нуклеотидов, образующих

длинную цепь. Каждый нуклеотид этой цепи состоит из азотистого основания (аденина, гуанина, тимина или цитозина), аниона фосфорной кислоты и остатка сахара – дезоксирибозы.

Весь набор генов распределен в 46 хромосомах, содержащихся в каждой соматической клетке, лишь половые клетки имеют половинный набор хромосом. Таким образом, любой отцовский ген дублируется материнским геном, т. е. каждый ген представлен в двух экземплярах.

Функция генов – управление синтезом белков, которое осуществляется нуклеотидными тройками или триплетами. Нуклеотидный триплет указывает, какая именно аминокислота (одна из 20) должна быть встроена в данный локус синтезирующейся белковой цепи в строго определенной последовательности. Эти «указания» ДНК дает, не выходя из ядра клетки, путем транскрипции, через своих посредников, которыми являются рибонуклеиновые кислоты (РНК). РНК – это зеркальные «слежки» с матричной ДНК, которые дифференцируются на информационную, транспортную и рибосомную. РНК выходят из ядра в протоплазму клетки, достигают рибосом, где «под диктовку» РНК осуществляется синтез белковых структур.

Если строение ДНК (гена) отклоняется от «стандарта», можно говорить о его мутации. Это почти всегда найдет отражение в структуре и функции белка, которым данный ген управляет. В случае, когда синтезированный под управлением дефектного гена измененный белок играет ключевую роль в том или ином обменном процессе, например, является ферментом, может развиваться генетически детерминированная болезнь.

Ребенок может наследовать дефектный ген от одного из родителей, что случается сравнительно часто (гетерозиготное наследование), в более редких случаях однотипной мутацией обладают оба родительских гена (гомозиготное наследование), так что их потомок может унаследовать патологический ген и от отца, и от матери.

Важнейшей характеристикой мутантного гена является его способность или неспособность к доминированию. Соответственно различают доминантные и рецессивные гены. Если ген доминантный, то контролируемый им признак (болезнь) обязательно проявится не только при гомозиготном, но и при гетерозиготном наследовании. Если ген рецессивный, то, как правило, при гетерозиготном наследовании он не сможет себя проявить. В полную силу рецессивные гены выявляют себя только при гомозиготном наследовании. В случае рецессивного гетерозиготного наследования индивид является его носителем и передатчиком. В отдельных случаях гетерозиготы – носители рецессивного мутантного гена – все-таки могут иметь слабо выраженные патологические признаки, которые у гомозигот рецессивного гена выражены вполне определенно.

Не все гены обладают «равными правами»: одни

гены могут считаться главными (для данного признака), другие – второстепенными. Большинство признаков, свойственных организму, регулируется целым «ансамблем» генов, но среди них можно выявить главные – моногены и второстепенные – полигены. Мутация в главном гене (если он доминантный) приведет к определенному дефекту, который проявится заболеванием, независимо от других обстоятельств. Изменения в структуре полигенов чаще определяют не как мутации, а как нуклеотидные полиморфизмы, связанные с заменой или утратой какого-то одного нуклеотида (однонуклеотидные замены). В этих случаях обычно возникает не заболевание, а лишь предрасположение к болезни, которое может трансформироваться в заболевание со временем, при наличии дополнительных факторов риска. Недаром эти полигены получили название генов предрасположенности. Вместе с тем, допустимо предположить, что несколько однонуклеотидных замен в полигенах, т. е. некая комбинация нуклеотидных полиморфизмов, и без дополнительных факторов риска способна привести к болезни.

После работ нобелевских лауреатов, американских ученых J. Goldstein и M. Brown (1974-1977 гг.), многое в обмене липопротеидов прояснилось, поскольку впервые были описаны клеточные рецепторы ЛНП (р. ЛПНП) и их функция.

С конца XX века до настоящего времени выявлено 4 моногенных формы семейной гиперхолестеринемии (СГХС). В наших широтах чаще всего встречается классическая форма СГХС, в основе которой лежит нехватка рецепторов ЛНП в печеночных и других соматических клетках или изъясн в их работе. Если рецепторов ЛНП недостаточно, то ЛНП плохо захватываются печеночными клетками, накапливаются в циркулирующей крови, что ведет к ГХС со всеми вытекающими отсюда последствиями. Причина этой семейной формы ГХС – мутация в одном из моногенов 19-й хромосомы, контролирующем синтез рецепторов ЛНП. Эта моногенная, гетерозиготная, доминантная мутация, распространена в Восточной Европе с частотой 1 на 500 человек. Ее гомозиготный вариант встречается с частотой 1 на 1 млн. К настоящему времени описано около 2000 разновидностей этой мутации. Это не удивительно, поскольку нуклеотидная цепь данного гена насчитывает, как указывалось, 45 тысяч единиц, так что возможности для «ошибки» при построении такой цепи достаточно велики.

Вторая известная мутация, приводящая к моногенной СГХС, – дефект синтеза апопротеина В100 – основной белковой частицы ЛНП. Неверное построение этого белка, который является лигандом (связующим мостиком с рецептором ЛНП в печеночной клетке) для ЛНП, затрудняет захват этих частиц, они дольше циркулируют в крови и накапливаются там в избыточном количестве. В этом случае количество рецепторов ЛНП достаточно, но они не могут нормально работать, поскольку

апопротеин В100 имеет неправильную структуру и плохо с ними связывается. Эта мутация, известная как FDP (семейный дефект белка), локализуется в одном из генов хромосомы 2 и характеризуется как гетерозиготная доминантная мутация. Она больше распространена в Западной Европе.

Третий вид моногенной мутации, проявляющейся СГХС, – аутомно-рецессивная ГХС (ARH) – редкая гомозиготная мутация, получившая название ливанской, поскольку впервые была найдена в одной ливанской семье. При этой мутации нарушен синтез транспортного белка, функция которого заключается в переносе комплексов «рецептор ЛНП + ЛНП» с поверхности печеночной клетки внутрь. Дефицит данного белкового транспортера приводит к тому, что описанные выше комплексы оседают на мембране печеночных клеток и блокируют дальнейший захват ЛНП. Иначе говоря, и рецепторы ЛНП, и сами ЛНП нормально структурированы, но ЛНП не могут свободно проникнуть внутрь печеночной клетки и длительно циркулируют в крови, приводя к ГХС. Главный ген, ответственный за синтез указанного транспортного белка, локализуется в хромосоме 1.

Сравнительно недавно описан 4-й вид моногенной СГХС – аутомно-доминантная гетерозиготная мутация гена, управляющего синтезом фермента – регулятора работы рецепторов ЛНП. Этот фермент – пропротеин-конвертаза субтилизин-кексинного типа 9 – PCSK-9 может как стимулировать, так и тормозить работу рецепторов ЛНП. Ген, контролирующий синтез этого фермента, расположен на коротком плече хромосомы 1. В случаях, когда синтезируется PCSK-9 с повышенным сродством к рецепторам ЛНП, их работа тормозится, развивается ГХС. Если будет синтезироваться PCSK-9 с низким сродством к рецепторам ЛНП, они начнут функционировать более активно, что приведет к низкому содержанию ЛНП и ХС в циркулирующей крови и сделает такого индивида резистентным к атеросклерозу. Это пример мутации с положительным знаком. Такие мутации встречаются в популяциях чернокожих в Африке.

Редкий (эндемичный) вид генетически обусловленного нарушения липидного обмена, осложняющегося распространенным атеросклерозом – Танжерская болезнь. Такой наследственно обусловленный дефицит ЛВП развивается в результате гомозиготной мутации гена, кодирующего синтез транспортного белка ABCA-1. При недостатке ABCA-1 нарушается образование ЛВП, что резко отрицательно сказывается на обратном транспорте ХС с мембран периферических клеток в печень. Локус этого гена – длинное плечо 9-й хромосомы.

Имеются основания считать, что гетерозиготный вариант этой мутации отражается на содержании ЛВП, хотя настоящая клиническая картина Танжерской болезни у таких индивидов не развивается.

Надо полагать, что встречаются индивиды с ге-

нетически детерминированным низким уровнем ЛВП в результате комбинации нескольких функционально значимых нуклеотидных полиморфизмов – однонуклеотидных замен в полигенах, участвующих в регуляции синтеза ЛВП. Как выше указывалось, в нашем регионе примерно 20% лиц с дислипидемией характеризуется избирательно низким содержанием ЛВП при отсутствии выраженной ГХС или ГТГ (надо заметить, что при высоком уровне ТГ содержание ЛВП, как правило, бывает снижено).

Еще одним (казуистическим) примером генетически обусловленных ДЛП является мутация, приводящая к дефициту специализированных печеночных сквенджер-рецепторов, предназначенных для захвата ЛВП. В этих случаях ЛВП плохо захватываются печенью, длительно циркулируют в крови, перегружаются ХС и перестают забирать его из клеток на периферии. Таким образом, частиц ЛВП в плазме крови много, их концентрация высока, но они функционально «парализованы». Уровень общего ХС в этих случаях повышен, но атеросклероз развивается, главным образом, в связи с тем, что ЛВП перестают выполнять свою антиатерогенную роль.

Известна моногенная семейная форма комбинированной ГЛП, протекающая с высоким уровнем ТГ. Это результат мутации гена, контролирующего синтез транскрипционного фактора ДНК, известного под названием Upstream Stimulatory Factor – USF-1. Дефект USF-1 приводит к нарушению элиминации ЛОНП и ТГ из циркулирующей крови, что проявляется высокой концентрацией ТГ. Эта генетически детерминированная форма ГЛП выявлена в Финляндии и считается характерной для метаболического синдрома.

Описана также полигенная мутация, вызывающая ГТГ, которую связывают с функционально значимыми полиморфизмами в нескольких «второстепенных» генах, локализующихся в 11 хромосоме. Эти нарушения в структуре генов приводят к усилению продукции апобелка С-III, который является ингибитором липопротеидной липазы, расщепляющей ЛОНП. Результат недостаточности действия этого фермента – ухудшение утилизации ЛОНП, повышение концентрации этих частиц в периферической крови, т. е. развитие ГТГ. Полагают, что проявляется этот генетический дефект только при наличии каких-либо дополнительных факторов риска – алиментарного фактора, сахарного диабета, гиподисфункции щитовидной железы.

Еще одна полигенная комбинированная ГЛП связана с особенностями структуры апобелка Е. Установлено несколько изоформ этого апобелка: Е2, Е3, Е4. Если апобелок Е построен из таких двух изоформ, как Е2/Е3, Е3/Е3, Е3/Е4, то обмен ЛНП и ЛОНП обычно не нарушается. Если же апобелок Е состоит из двух одинаковых изоформ, то при наличии каких-либо дополнительных факторов риска, может развиваться резко выраженная комбиниро-



ванная ГЛП (ГХС+ГТГ).

Какие другие дополнительные факторы могут способствовать ГЛП при наличии наследственного предрасположения?

Нельзя не сказать об этническом факторе. Среди европейских евреев (ветвь «ашкенази») с частотой 25% встречается так называемый «литовский» вариант СГХС. Другой вариант СГХС широко распространен среди франко-канадцев Квебека. Моногенная мутация СГХС, связанная с усиленной активностью фермента PCSK-9, встречается, как указывалось, в основном среди чернокожего населения Африки.

Тяжесть клинических проявлений ГЛП в значительной мере зависит от пола: у мужчин ГХС протекает значительно тяжелее, чем у женщин. Несомненное влияние на течение и появление осложнений ДЛП имеет возраст. После 45 лет у мужчин и после 55 лет у женщин частота осложнений ДЛП резко возрастает.

Летальность у нелеченных или нерегулярно лечившихся лиц, как с моногенной, так и с полиген-

ной ГХС, за 10 лет наблюдения составила у мужчин (по нашим данным) 40%, у женщин – 18%. У лечившихся статинами мужчин в течение нескольких лет летальность снижалась в два раза.

Несомненно, что гомозиготные формы моногенных ДЛП проявляются с раннего детского возраста и протекают особенно тяжело.

Что касается лечения детей с ДЛП, то до 8-10 лет давать детям статины не рекомендуется. Лишь после 10 лет можно назначать наиболее щадящие статины (флувастатин) с осторожностью на фоне соответствующей диеты. У детей нет противопоказаний к использованию эзетимиба (эзетрола), тормозящего всасывание ХС в кишечнике. В хорошо оснащенных клиниках могут использоваться экстракорпоральные методы гемокоррекции, в частности, аферез ЛНП на колонках с иммуносорбентами.

В перспективе, которую сейчас трудно определить во времени, детям с тяжелыми ДЛП смогут помочь генетики, если будет разработан и внедрен метод генной инженерии.