

# О развитии атеросклероза и его осложнений у больных с высоким уровнем триглицеридов или низким уровнем липопротеидов высокой плотности

Б.М. Липовецкий

ФГБУРФ Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН, СПб

## Абстракт

**Цель работы.** Обследовать две группы лиц среднего возраста на наличие атеросклеротических поражений, из которых одна группа с очень высоким уровнем триглицеридов (ТГ), другая – с резко сниженным содержанием антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при отсутствии гиперлипидемии (ГЛП).

**Материалы и методы.** Обследовано 30 человек с гипертриглицеридемией (ГТГ)  $>410$  мг/дл ( $>4,6$  ммоль/л) и 25 человек с низким уровнем ЛПВП ( $<35$  мг/дл или  $<0,90$  ммоль/л) при липопротеидах низкой плотности (ЛПНП)  $<3,6$  ммоль/л ( $<140$  мг/дл) и ТГ  $<2,6$  ммоль/л ( $<230$  мг/дл).

**Результаты.** Группа 1 – 30 человек с ГТГ (средний возраст 47 лет) были разделены на две подгруппы: с клиническими проявлениями атеросклероза (подгруппа А – 20 человек с уровнем ТГ  $=15,2 \pm 2,4$  ммоль/л) и подгруппа Б – без признаков атеросклероза, с уровнем ТГ  $=19,0 \pm 3,8$  ммоль/л). Группа 2 – 25 больных (средний возраст 46 лет) с низким уровнем ЛПВП ( $0,76 \pm 0,02$  ммоль/л) – во всех случаях характеризовалась осложнениями атеросклероза, хотя ГЛП у них не было.

**Заключение.** Атеросклероз может развиваться не только на основе гиперхолестеринемии (ГХС), но и при других вариантах дислипидемии (ДЛП).

**Ключевые слова:** дислипидемия, атеросклероз, гипертриглицеридемия, липопротеиды высокой плотности.

## The development of atherosclerosis and its complications in patients with high levels of triglycerides or low HDL

B.M. Lipovetsky

Institute of Human Brain them. N.P.Behterevoy Academy of Sciences, St. Petersburg

### Abstract

**The aim** of this work is to demonstrate patients with dyslipidemia (DLP) and atherosclerosis who have a high level of blood triglycerides (TG) or a very low content of antiatherogenic high density lipoproteins (HDL) in the absence of hyperlipidemia (HLP).

**Material and methods.** There were examined 30 patients with hypertriglyceridemia (HTG) who had TG level  $>4,0$  mmol/l and 25 patients with a low HDL content ( $<0,90$  mmol/l) in the absence of HLP. In all cases blood lipid spectrum was examined twice. Clinical investigation was aimed at the revealing of atherosclerosis in different vascular beds.

**Results.** 30 patients with HTG (average age 47 years old) were divided into two groups: 20 persons with TG level  $=15,2 \pm 2,4$  mmol/l and clinical manifestations of atherosclerosis and 10 persons with TG level  $=19,0 \pm 3,8$  mmol/l without clinical manifestations of atherosclerosis. All 25 patients with a low HDL content ( $0,76 \pm 0,02$  mmol/l) and average age of 46 years old had atherosclerosis of coronary or cerebral vessels although they had not HLP as itself. The data show that a complicated atherosclerosis can develop mainly in men after 40-45 years of age not only with hypercholesterolemia but also with other dyslipidemic states.

**Keywords:** dyslipidemia, atherosclerosis, hypertriglyceridemia, high density lipoproteins.

Практика последних десятилетий показала, что классификация Фредриксона [1] не исчерпывает всего многообразия часто встречающихся ДЛП и поэтому применяется все реже. Рассмотрим две группы больных, находившихся под нашим наблюдением: группу 1 с высоким уровнем ТГ (30 человек), и группу 2 с низким содержанием

антиатерогенных липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (25 человек).

В группу с ГТГ были отобраны лица с уровнем ТГ крови от 4,6 до 44,9 ммоль/л (400-4000 мг/дл). Что касается уровня общего ХС у этих больных, то он варьировал от 4,5 до 36,7 ммоль/л, но во всех случаях был отчетливо ниже, чем уровень ТГ. Здесь

уместно заметить, что провести расчет ХС липопротеидов низкой плотности при уровне ТГ > 400 мг/дл не возможно, так как он будет ошибочным. в этих условиях нельзя также определить ХС ЛПВП, так как отдельно осадить эту фракцию не удастся.

Давно отмечено, что между фракцией липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – главным носителем ТГ и фракцией ЛПВП существуют реципрокные соотношения: при высоких ТГ крови уровень ЛПВП обычно бывает низким.

Из 30 наблюдавшихся нами пациентов с высоким уровнем ТГ у 20 человек (подгруппа А) отмечены те или иные серьезные осложнения атеросклероза: 9 больных перенесли инфаркт миокарда, из них в 4-х случаях инфаркты были повторными; 4 больных пережили ишемические

мозговые инсульты; 3 больных страдали синдромом перемежающейся хромоты. у четырех больных из подгруппы А был диагностирован сахарный диабет II типа. 10 человек из 30 (с ГТГ) составили подгруппу Б. Это были практически здоровые люди, у которых ГТГ была обнаружена случайно; они были полностью трудоспособны и жалоб на здоровье не предъявляли, хотя в 2-х случаях при обследовании было выявлено нарушение толерантности к углеводам и в 2-х случаях – умеренная артериальная гипертензия. Представляем эту группу в таблице 1 с указанием пола и возраста обследованных и среднего уровня ТГ и ХС.

Как видно из таблицы 1, различий в возрасте между подгруппами А и Б нет, нет также статистически достоверных различий ни по уровню общего ХС,

**Таблица 1.** Группа обследованных с Г.

Подгруппы	Число лиц	Муж.	Жен.	Возраст	ХС (ммоль)	ТГ(ммоль)
<b>А</b>	20	15	5	47 ± 1.5	11.4 ± 1.9	15.2 ± 2.4
<b>Б</b>	10	8	2	48 ± 3.4	9.8 ± 1.5	19.0 ± 3.8

ни по уровню ТГ. При этом ГТГ в обеих подгруппах достигает высоких значений, впрочем, как и уровень ХС, хотя и в меньшей степени. При этом 1/3 этих лиц чувствует себя вполне здоровыми. Темп развития атеросклероза у разных людей может быть не одинаковым, но при сходном липидном составе крови атерогенного типа и наличии других факторов риска в среднем к 45-50 годам у мужчин те или иные клинические проявления атеросклероза обычно дают себя знать. Может быть, ГТГ в ряде случаев протекает более доброкачественно, чем другие виды ДЛП.

Нельзя не учитывать того, что ГТГ, с характерным для нее повышенным содержанием ЛПОНП, всегда сопутствует ГХС, поскольку в каждой частице ЛПОНП содержится не только до 65 % ТГ, но 10-14 % холестерина-эстеров и до 7 % свободного ХС (в целом около 20 % ХС). Таким образом, высокий уровень ТГ крови, как правило, приводит также и к ГХС. Все же не все согласны с тем, что ГТГ является атерогенной формой ДЛП.

Если наших больных делить в соответствии с классификацией Фредриксона, то лишь 2-х больных из 30 можно отнести к V типу, так как у них определялся слой хиломикрон (ХМ) в пробирке с плазмой крови и отмечено умеренное увеличение печени и селезенки. Другие примеры не укладываются в «прокрустово» ложе этой классификации, поскольку комбинированная ГЛП предусматривается там только при очень редком III типе, при котором в равной степени наблюдается значительное повышение, как ТГ, так и ХС. в наших же случаях подъем уровня ТГ намного превышал степень подъема ХС.

Что касается IV типа ГЛП по Фредриксону, то там идет речь об умеренном повышении уровня ТГ и об очень небольшом повышении содержания ХС.

Чтобы представить себе патогенез ГЛП с преимущественной ГТГ у наших больных, приходится предположить какую-то генетическую аномалию, но не моногенную, а полигенную, когда в результате некоторых нуклеотидных полиморфизмов в отдельных специализированных генах тормозится функция или возникает дефицит липопротеидлипазы крови (ЛПЛ), функция которой заключается в расщеплении ХМ и ЛПОНП. Известно, что стимуляторами ЛПЛ являются апопротеины СII и СIII, активность которых контролируется упомянутыми специализированными генами. Еще одна возможная причина ГТГ – следствие аномальной формы апопротеина Е, при котором сродство этого апопротеина ухудшается к его печеночным рецепторам. Печень содержит специальные рецепторы апоЕ [2], хотя известно, что апоЕ могут связываться и с рецепторами апоВ100.

Установлено [3], что существуют разные аллели апоЕ: Е2, Е3, Е4. Это обуславливает формирование разных форм апоЕ. Нормальной (физиологической) изоформой считается гомозиготная форма Е3/Е3. При других комбинациях сродство апоЕ к рецепторам снижается, так что в ряде таких случаев развивается ГТГ [4]. Полагают, что изоформы апоЕ2 и апоЕ4 несут в себе какой-то патологический потенциал, хотя для его реализации требуются дополнительные неблагоприятные условия, например, сахарный диабет, гипотиреоз, избыточное поступление животных жиров и пр.

Есть точка зрения [5], что семейная комбинированная ГЛП связана с мутацией гена, контролирующего продукцию особого транскрипционного фактора – Upstream Stimulatory Factor-1 (USF-1). Он взаимодействует с рядом других генов, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы. Если количество этого фактора недостаточно, то нарушается работа генов, ответственных за продукцию белков, способных транспортировать некоторые липиды

(ABCA-1), и они не могут подвергаться в организме дальнейшим превращениям.

Рассмотрим вторую группу больных с ДЛП: это 35 обследованных с избирательно низким уровнем ХС ЛПВП и отсутствием ГЛП. Они представлены в таблице 2.

Все 25 больных этой группы имели те или иные клинические проявления атеросклероза. 19 обследованных страдали ишемической болезнью сердца

**Таблица 2.** Характеристика группы больных с низким уровнем ХС ЛПВП.

Число обл.	муж	жен	возраст	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ТГ	КА**
25	23	2	46 ± 3	0,76 ± 0.02	3.1 ± 0.12	1.8 ± 0.08	5.4 ± 0.34

*Примечание.* Липиды даны в ммоль/л. \*\*КА — коэффициент атерогенности в единицах (расчет по А.Н.Климову)

(ИБС), из них 10 перенесли инфаркт миокарда, у 9 была клиника стенокардии напряжения и коронарной недостаточности на ЭКГ, 4 больных перенесли ишемический мозговой инсульт, в одном случае выявилась аневризма брюшной аорты (при отсутствии артериальной гипертензии), у одного больного диагностировали атеросклеротический стеноз почечной артерии.

В литературе давно описана Танжерская болезнь – эндемичное заболевание, распространенное на одном из островов Западной Атлантики. Это аутосомно-рецессивное (гомозиготное) заболевание, наступающее в результате мутации гена, управляющего синтезом одного из транспортных белков, переносящего свободный ХС (ABCA-1) к апоА1. Это нарушает образование зрелых форм ЛПВП и препятствует обратному транспорту ХС, то есть способствует его задержке в тканях на периферии и создает условия для развития атеросклероза. Помимо этого, для данной патологии характерна такая симптоматика, как гепато-лиенальный синдром, гиперплазия миндалин, периферическая нейропатия, помутнение роговицы глаза. У гетерозиготных носителей этого патологического гена нет клиники Танжерской болезни, но имеется избирательно низкое содержание ЛПВП, то есть тоже повышена склонность к развитию атеросклероза [6,7]. Надо подчеркнуть, что дефицит ЛПВП свойствен не только Танжерской болезни, но способен проявляться и при других генетических дефектах, например, он развивается при нуклеотидных по-

лиморфизмах в генах, контролирующих синтез лецитин-холестерин-ацил-трансферазы (ЛХАТ) и апопротеина А1. Благодаря ЛХАТ происходит эстерификация свободного ХС в составе ЛПВП, что превращает незрелые дисковидные формы ЛПВП в функционально полноценные сферические формы. Очевидно, в этом процессе участвуют также апоА1 и апоС. Надо полагать, что в наших широтах дефицит ЛПВП, выявляющийся у ряда больных, имеет именно этот генез. Мы наблюдали в Санкт-Петербурге семью с низким уровнем ЛПВП [8] в 2001 г. Пробандом в этой семье был больной С., 38 лет, перенесший инфаркт миокарда. При исследовании липидного спектра крови общий ХС 114 мг/дл, ХС ЛПНП 71 мг/дл, ТГ 133 мг/дл, ХС ЛПВП 14 мг/дл. Отец больного умер внезапно в возрасте 50 лет. Обследование 14-летнего сына пробанда также выявило у него низкий уровень ЛПВП: при общем ХС 172 мг/дл и ТГ 122 мг/дл ХС ЛПВП равен 34 мг/дл. Семейный дефицит ЛПВП описывал Н. Funke в 1998 г. [9]. В литературе можно найти материалы, прямо указывающие на атеропротективные свойства ЛПВП [10].

Таким образом, не следует ограничивать внимание врача, занимающегося первичной или вторичной профилактикой атеросклероза, только на показателях общего ХС или ХС ЛПНП, необходимо должное внимание уделять ГТГ и низкому содержанию ЛПВП.

**Список литературы.**

1. Fredrickson D., Lees R. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia//*Circulation*.- 1965.-v31: 321-327
  2. Mabley R. Apoprotein E: cholesterol transport path with expanding role in cell biology//*Science*.-1988.-v240:615-630
  3. Мальшиев П.П., Стамбольский Д.В., Мешиков А.Н. и др. Множественные молекулярно-генетические дефекты у женщины со смешанной формой гиперлипотеидемии и ранней ИБС// *Терап. Архив*.-2003.-№10:71-74
  4. Schneider W., Kovanen P., Brown M. et al. Abnormal binding of mutant apoE to LDLR//*J. Clin. Invest*.- 1981.-v68:1075-1085
  5. Peltonen L., Perola M., Naukkarinen J., Palotie A. Lessons from studying monogenic disease for common disease// *Hum. Mol. Genet*.- 2006.-v15- Rev. Issue 1: R67-R74
  6. Brooks-Wilson A., Marcil M., Clee S. et al. Mutations in ABC-1 in Tangier disease and Familial HDL deficiency//*Nat. Genet*.-1999.-v22: 336-345
  7. Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные болезни — недооцененная угроза здоровью населения// *Мед. Акад. Журнал*.-2008.-т.8.-№2:3-13
  8. Липовецкий Б.М., Чураков Г.А. Клиническая оценка пониженного и повышенного уровня липопротеидов высокой плотности в плазме крови// *Кардиология*.-2001.0-№3: 33-35
  9. Funke H. Familial HDL deficiency syndromes// *Atherosclerosis*.-1998-XI: 713-731
  10. Stein O., Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL// *Atherosclerosis*.-1999. v.144 : 285-301
-