

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Н.А. Шнайдер, д.м.н., проф; Е.А. Шаповалова.

ГОУ ВПО "Красноярская государственная медицинская академия им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования; ФГУЗ "Клиническая больница №51 Федерального медико-биологического агентства", научный отдел, г. Железногорск Красноярского края.

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГОУ ВПО "КрасГМА им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздрава". E.mail:naschnaider@yandex.ru. 662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д. 5, ФГУЗ "КБ №51 ФМБА России". E.mail:kb:51@med26.krasnoyarsk.ru.

Резюме: в лекции изложены современные сведения о наследственных заболеваниях, возникающих при нарушении липидного обмена у детей и подростков.

Ключевые слова: липидный обмен, наследственные заболевания.

Нарушения липидного обмена у детей и подростков в подавляющем большинстве случаев обусловлены наследственной патологией: моногенными заболеваниями, хромосомными заболеваниями и болезнями наследственной предрасположенности (мультифакториальные) [1,4]. Клиническая диагностика наследственных болезней липидного обмена основывается на данных клинического, генеалогического и параклинического обследования. Следует помнить, что наследственные болезни могут протекать сходно с ненаследственными. В некоторых случаях наследственная патология может сопутствовать основному, ненаследственному, заболеванию. Поэтому постановка диагноза должна быть двухэтапной: 1 - общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями; 2 - при подозрении на конкретную наследственную болезнь необходимо специализированное медико-генетическое обследование [1,2,7].

Наследственные заболевания, возникающие при нарушении липидного обмена у детей и подростков (МКБ. E78) Нарушения обмена липопротеидов и других липидов, М1М 1A 238600, 1B 207750, 1C 118830, 1I144400, 1IA143890, 1P 144300, 1P107741, 1V144600, 1V144650, 238400 VI238500). Наследственные болезни обмена липидов - обширная группа различных по генезу состояний, патогенетически связанных с нарушением липидного обмена, в том числе плазматические липидозы, для которых характерно накопление липидных субстанций внутри клеток (болезнь Ниманна- Пика и др.), нарушения обмена липопротеидов (а - и а -липопротеинемии и др.) [11].

Гликолипидозы - группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением распада гликолипидов (жироподобных веществ, содержащих углеводы). Заболевания, в основном, наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Фабри при котором дефект связан с X-хромосомой. [3,4] Гликолипидозы подразделяются на:

* церебролипидозы (болезнь Гоше, болезнь Краббе);

* сульфатидозы (метахроматическая лейкодистрофия);
* церамидолигозидозы (церамидлактозидлипоидоз, синдром Фабри);
* ганглиозидозы (болезнь Тея-Сакса, болезнь Зандгоффа-Яцкевича-Пильца, болезнь Бернгеймера-Зайтльберга, инфантильный ганглиозидоз IV типа; болезнь Норманна-Ландинга, болезнь Дерри). Болезнь Гоше. Заболевание впервые описал в 1882 году французский студент-медик Филипп Шарль Эрнст Гоше, который обнаружил характерные клетки, накапливающие нерасщепленные жиры, у больного с увеличенной селезенкой. Позднее эти клетки были названы клетками Гоше, а заболевание - в честь описавшего.

Болезнь Гоше характеризуется дефицитом фермента глюкоцереброзидазы, необходимого для расщепления жирового вещества глюкоцереброзида, что приводит к накоплению в микрофагах лизосом, называемых «клетками Гоше». Накопления гликолипидов вытесняют здоровые клетки печени, селезенки и костной ткани [8,9,10].

Выделяют три типа болезни:

-детский (инфантильный) тип: с выраженными расстройствами нервной системы: (повышением тонуса мышц, приводящем в поздних стадиях к сокращению мышц спины и шеи с запрокидыванием головы и вытягиванием конечностей, неритмичным судорогам в течение нескольких минут, судорогам жевательных мышц), развивается в возрасте около 6 мес.;

- хронический или тип 1: с нарушениями со стороны нервной системы;

-юношеский тип: по тяжести течения занимает промежуточное положение.

Не-нейронопатический (тип 1) - самый распространенный тип заболевания (1 на 50000-100000), высокая распространенность у евреев Ашкенази (1 на 450), дебютирует заболевание в любом возрасте, большое разнообразие фенотипических проявлений, у большинства детей и взрослых наблюдается прогрессирование, нервная система в процесс не вовлекается, продолжительность жизни от нескольких лет до 80 и более лет.

Острый нейронопатический (тип 2) - редкий тип заболевания (< 1:100000), дебютирует в раннем возрасте, наблюдается быстрое прогрессирование неврологических поражений и системных проявлений, продолжительность жизни около 2 лет.

Хронический нейронопатический (тип 3) - нечастый тип заболевания (<1:100000), дебютирует в детском или подростковом возрасте, наблюдается клиническое разнообразие от преимущественного поражения нервной системы со слабым вовлечением внутренних органов до маловыраженных неврологических аномалий до тяжелого системного поражения, продолжительность жизни от 2 до 60 лет [13]. Основными симптомами заболевания являются отставание в физическом развитии, инфантилизм, гепатоспленомегалия. Селезенка достигает огромных размеров, занимая почти всю брюшную полость. Почти у всех больных отмечаются проявления гиперспленизма в виде анемии, лейкопении, тромбоцитопении. Наблюдаются также склонность к кровотечениям, кожные геморрагические высыпания, обильные маточные кровотечения, так же отмечаются проявления повреждения скелета. Заболевание является хроническим, мультисистемным, прогрессирующим с непредсказуемым ухудшением состояния. При отсутствии лечения может привести к необратимым патологическим изменениям [19].

Лейкодистрофия (leucodystrophia) - общее название наследственных болезней, характеризующихся нарушением метаболизма миелина, вследствие генетически обусловленного энзимного дефекта, в результате чего происходит нарушение процесса миелинизации в белом веществе головного и спинного мозга, проявляющееся

разнообразными симптомами поражения ЦНС (органическая деменция, судороги, центральные параличи, расстройства координации движений, атрофия зрительных нервов). Основным типом наследования является аутосомно-рецессивный, но может быть и рецессивный сцепленный с полом. Для всей группы лейкодистрофии характерно начало в детском, реже в юношеском возрасте и прогрессирующее течение [14,20].

Метахроматическая лейкодистрофия (лейкодистрофия Шольца-Гринфилда)-наследственная болезнь накопления (продукты распада липидов окрашиваются метахроматически). Это лейкоэнцефалопатия в сочетании с диффузной демиелинизацией ЦНС. Аутосомно-рецессивное заболевание чаще начинается в раннем детском возрасте (75% случаев), но существуют и более поздние формы (25% случаев). Болезнь начинается постепенно, течение прогрессирующее. В зависимости от характера генетического дефекта, клинической картины и времени манифестации выделяют несколько форм заболевания.

Генетические дефекты:

- недостаточность арилсульфатазы Д (250100, КФ 3.1.6.8, цереброзид сульфатаза, 22q13, ген ARSA, не менее 40 дефектных аллелей, р) - преобладающая причина развития метахроматической лейкодистрофии; характерны распад миелина, накопление метахроматически окрашивающихся липидов (галактозилсульфатиды) в белом веществе ЦНС и на периферии, а также избыток сульфатидов в белом веществе и появление их в моче, прогрессирующие параличи и слабоумие;

- дефекты сапозинов (176801, просапозин, 10q22.1, ген PSAP, известно около 10 дефектов, R); просапозин - гликопротеин, предшественник сапозинов А, В, С, D. Сапозины активируют ряд ферментов обмена липидов в ЦНС, включая арилсульфатазу А [3,5].

Клинические формы:

- детская форма: начинается на втором году жизни с появления слепоты, двигательных расстройств и умственной отсталости; клиническая картина: двигательные расстройства, ригидность мышц, отставание в умственном развитии, психозы, судорожные припадки, шаткая походка, хореоатетоз, невропатии, миопатии, мегаколон, артропатии; течение обычно прогрессирующее, смерть в возрасте около 5 лет; лабораторные данные: белок СМЖ >100 мг%, мозг, почки, моча - метахроматическое окрашивание;

- детская поздняя форма: начало после 3 лет;

- ювенильная форма: начало в возрасте от 4 до 16 лет;

- поздняя (взрослая) форма обычно начинается с психиатрической симптоматики, двигательные расстройства присоединяются позднее.

- поздняя метахроматическая лейкодистрофия (156310, R) без недостаточности арилсульфатазы А: автономная невропатия, артериальная гипотензия;

- псевдонедостаточность арилсульфатазы А: форма заболевания без неврологической симптоматики; клинические проявления при дефектах сапозинов сходны с таковыми при недостаточности арилсульфатазы А, дополнительно характерны гепатоспленомегалия, гиперкинезы, дыхательная недостаточность [3,6,11].

Болезнь Фабри - наследственное, прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, обусловленное дефицитом лизисомального фермента α -галактозидазы (известная также как А или α -ГАЛ). Дефицит α -ГАЛ приводит к развитию прогрессирующего накопления гликофинголипидов, в особенности глоботриаозилцерамида (ГЛ-3), в висцеральных тканях и сосудистом эндотелии во всем организме. Накопление ГЛ-3 рассматривается в качестве ведущего механизма прогрессирования патологического процесса у пациентов с

болезнью Фабри. Тип наследования заболевания рецессивный, Х-сцепленный (дефектный ген локализуется в Х-хромосоме). Данное заболевание передается по мужской линии, так как мужчины передают Х-хромосому только своим дочерям. Мужчины, страдающие болезнью Фабри, передают дефектный признак своим дочерям, которые являются носителями заболевания. У женщин - носительниц при каждом зачатии риск передачи дефектного гена составляет 50%. Заболевание развивается практически у всех мужчин с дефектным геном. У большинства женщин развивается ряд симптомов и признаков болезни Фабри (вследствие инактивации разных Х-хромосом в клетках) [3,4,7].

Клиническая картина:

- ранние проявления (такие как, боли в конечностях, гипогидроз и ангиокератома) прогрессируют с развитием более серьезных осложнений со стороны сердца, почек и нервной системы на третьей-четвертой декаде жизни;
- неврологические проявления: акропарестезия, характеризуется хроническими ноющими, колющими, жгучими болями и дискомфортом в ладонях и стопах ног; «кризы Фабри», характеризуются эпизодами острых и мучительных болей, обычно возникающих в конечностях, которые иррадиируют во внутренние органы, длятся от нескольких минут до нескольких недель; непереносимость холода, жары, физических нагрузок; снижение слуха и шум в ушах;
- дерматологические проявления: ангиокератома (участки кожных поражений красного цвета, не бледнеющие при надавливании, локализуются преимущественно на ягодицах, в паху, на пупке, в верхней части бедер), гипогидроз или агидроз;
- желудочно-кишечные проявления: постпрандиальные боли, спастические боли в животе, тошнота, диарея;
- глазные симптомы: кольцевидное помутнение роговицы, не влияющее на остроту зрения; сосудистые поражения конъюнктивы и сетчатки, помутнение хрусталика;
- цереброваскулярные осложнения: ишемический инсульт в молодом возрасте; тромбозы; транзиторные ишемические атаки; гемипарез; головокружения или обмороки;
- сердечно-сосудистые осложнения: гипертрофия левого желудочка; сердечная недостаточность; заболевания клапанов сердца (особенно митральная недостаточность); поражение коронарных сосудов; нарушения проводимости; нарушения ритма;
- почечные проявления: почечная недостаточность; протеинурия, изостенурия, азотемия; нарушение канальцевой реабсорбции, секреции и экскреции [13,19].

Смерть наступает в большинстве случаев в 40-50 лет вследствие осложнений со стороны почек, сердца, цереброваскулярных осложнений.

Инфантильный t2G ганглиозидоз (болезнь Тея - Сакса). В основе заболевания лежит нарушение обмена ганглиозидов, сопровождающееся повышением их уровня в сером веществе мозга в 100-300 раз.

Ганглиозиды накапливаются также в печени, селезенке. При болезни Тея-Сакса определяется дефицит гексозамининазы А - одной из форм лизосомального

фермента. Тип наследования аутосомно-рецессивный, локализация гена - на 15-й хромосоме (15q22- q25.1). Частота заболевания 1: 250 000, среди евреев Ашкенази - 1: 4000. При рождении и в первые 3-4 месяца жизни дети не отличаются от здоровых сверстников. Заболевание развивается медленно, ребенок становится менее активным, теряет приобретенные навыки, утрачивает интерес к игрушкам. Психомоторные нарушения начинают развиваться у детей с 4-6 месяцев. Дети становятся апатичными, перестают интересоваться окружающим, у них наблюдается мышечная гипотония. К концу 1-го года жизни развивается слепота, обусловленная атрофией зрительных нервов; интеллект снижается до уровня идиотии. Постепенно развивается полная обездвиженность, наблюдаются судороги, не поддающиеся терапии. Смерть обычно наступает в возрасте 2-4 года [14,20].

Сфингомиелиноз (болезнь Ниманна Пика) - внутриклеточный липидоз, характеризующийся накоплением в клетках ретикулоэндотелия фосфолипида сфингомиелина из-за нарушения активности сфингомиелиназы. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Частота заболевания составляет 1:10 000. Болезнь генетически гетерогенна: выделяются 4 варианта - А, В, С, D. При вариантах А и В отмечается дефицит сфингомиелиназы, при вариантах С и D активность энзима нормальная.

Заболевание встречается только в раннем детском возрасте и характеризуется злокачественным течением. Начало заболевания сопровождается отказом от еды, срыгиваниями и рвотой. Затем выявляются задержка психомоторного развития и прогрессирующая гепатоспленомегалия. В дальнейшем развиваются спастический тетрапарез, глухота и слепота. Наблюдается умеренное генерализованное увеличение лимфатических узлов. Кожа приобретает коричневый оттенок. На глазном дне обнаруживается вишнево-красное пятно. При варианте болезни А (классическая форма) имеются тяжелые поражения нервной системы, которые сочетаются с выраженной гепатоспленомегалией. Вариант В отличается более поздними сроками манифестации (2-6 лет), отсутствием неврологической симптоматики и хроническим течением. Чрезвычайной вариабельностью начала характеризуется вариант болезни С, при котором у 40% больных отмечается пролонгированная желтуха, исчезающая к 2-4 месяцам жизни, типична гепатоспленомегалия. Вариант D по клинической картине сходен с вариантом С, у больных часто наблюдаются миоклонические судороги [3,19].

Болезнь Вольмана - наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи. Её относят к довольно редким липидозам. В основе болезни лежит дефицит кислой лизосомной липазы. Этот фермент обеспечивает гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов. Его дефицит приводит к накоплению холестерина в клетках макрофагальной системы. Массивные отложения липидов отмечают в слизистой оболочке и в межмышечном нервном сплетении тонкой кишки, в брыжеечных и перипортальных лимфатических узлах, в гепатоцитах и ретикулоэндотелиоцитах, в селезенке, костном мозгу, почках и надпочечниках. В последних - в сетчатой зоне и мозговом слое возникают фокусы некроза и множественные петрификаты различной величины.

Клиническая картина:

- симптомы появляются рано (в первые месяцы жизни) в виде рецидивирующей рвоты и поноса, гипотрофии, дистрофии, выраженной задержки физического развития, гепатоспленомегалии, вызывающей значительное увеличение живота, множественных ксантом кожи, нарастающей нормохромной анемии;
- протеинограмма: увеличение α -глобулиновой фракции до 30%;

- биохимия крови: уровень холестерина и липопротеидов сыворотки крови остаётся в пределах нормы; тимоловая проба и аминотрансферазы в норме.

В виду многообразия симптомов, точнее, сложных симптомокомплексов (нарастающая дистрофия, гепатоспленомегалия, анемия, рвота и диарея и т.д.) и быстро нарастающей тяжести состояния, дифференциальная диагностика представляет большие трудности, и в подавляющем большинстве случаев причину болезни устанавливают на аутопсии.

Основные направления дифференциальной диагностики: онкологическое (нарастающая кахексия), лимфопролиферативное (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия), эндокринологическое (явно эндогенный характер постнатальной гипотрофии), энзимопатологическое (ксантоматоз кожи). Усложняют дифференциальную диагностику клинические симптомы интеркуррентного заболевания (пневмония, кишечная инфекция), часто возникающие при этой болезни. Поэтому признаки болезни Вольмана чаще всего расценивают как фоновое заболевание или состояние. При этом выявляют несоответствие между тяжестью состояния и диагнозом интеркуррентного заболевания. В этом одна из особенностей дифференциально-диагностического алгоритма болезни Вольмана. Другая особенность заключается в том, что верифицирующая процедура для ряда диагностических версий может оказаться одна и та же и привести к выявлению специфического признака - обызвествление надпочечников, в том числе и тогда, когда эта процедура предпринималась в расчёте на другие находки.

Болезнь протекает крайне тяжело и заканчивается летальным исходом на первом году жизни [3,6].

Болезнь Хэнда Шюллера Кристиана - наследственное заболевание из групп гистиоцитозов. Описана русским врачом Н.И. Таратыновым в 1913 г., американским педиатром А. Hand в 1893 г., австрийским рентгенологом А. Schuller в 1915 г., американским врачом Н. Christian в 1920 г. Чаще болеют дети дошкольного возраста. Болезнь выражается сочетанием множественных костных очагов и общих явлений, развивающихся в связи с поражением гипоталамической области, сопровождающимся раздражением передней доли гипофиза. Вначале заболевание течет бессимптомно. Затем, проявляется образованием в костях, коже, лимфатических узлах, костном мозге и внутренних органах очагов пролиферации клеток (предположительно оседлых макрофагов), в цитоплазме которых значительно увеличено содержание липидов; клинически проявляется несахарным диабетом, экзофтальмом, очагами деструкции костей (особенно черепа), боль и припухлость в области костного очага, повышение температуры и эозинофилия в крови. При данном заболевании присутствует триада Крисчена, множественные дефекты, поражающие кости черепа, экзофтальмомы и несахарный диабет. Параллельно с этим клиническим проявлениям происходит поражение кожи, на которой проявляются себорейные высыпания. А в костях, лимфоузлах и таких органах, как печень, селезенка, происходит образование гранулем, которые состоят из ксантомных клеток. Эозинофильная гранулема может иметь монооссальную и полиоссальную формы. Характерным ранним рентгенологическим признаком эозинофильной гранулемы является овальное или яйцевидное просветление, края которого иногда напоминают кружева. В этом просветлении видны псевдокистозные очаги. Болезнь Хэнда-Шюллера- Кристиана легко диагностируется с помощью пункционной биопсии. В мазках обнаруживают большое количество эозинофильных гранулоцитов как зрелых, так и молодых на стадии миелоцитов, встречаются пенистые клетки.

При диагностировании и лечении данного заболевания проводится симптоматическое лечение, рентгенотерапия, а также используются методы гормональной терапии, осуществляется прием цитостатиков.

Прогноз считается неблагоприятным. Около 20% детей с костным ксантоматозом погибают от недостаточности дыхания и кровообращения вследствие нарушения функций гипоталамической или диэнцефальной области мозга.

Нарушения липидного обмена можно сгруппировать в соответствии с преимущественным биохимическим фенотипом: гиперхолестеринемии, комбинированные повышения холестерина и триглицеридов, гипертриглицеридемия, гиполипидемия, вторичные дислипидемии [3,6].

Наследственная гиперхолестеринемия – аутосомно-доминантное моногенное заболевание, причиной развития которого является нарушение структуры или функции рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на соматических клетках (печёночных и других) и/или их количества [5,13] (классическая форма НГХС), или нарушения в структуре молекулы аполипопротеинов В-100 и С (апо В-100 и С, белковых компонентов липопротеинов). Нарушение рецепторов определяется наличием мутированного гена в локусе ЛПНП на коротком плече 19-й аутосомной хромосомы или «апо В-3500 мутацией» - нарушение структуры апо В-100 в положении 3500: Arg3500- >Gli (2 хромосома); апо-С мутации (19 хромосома) с аутосомно-доминантным типом наследования. Наличие мутаций в локусе ЛПНП-рецептора встречается у 0,1 % лиц в общей популяции и 1 % больных с преждевременной ишемической болезнью сердца (ИБС). При этом распространённость в популяции гетерозиготных форм, когда ребёнок получает мутантные гены от одного из родителей, (1:500) гораздо выше гомозиготных (1:106) [10,16].

Классификация липидных нарушений, основанная на изменении профиля липопротеинов плазмы при их электрофоретическом разделении или ультрацентрифугировании, была разработана Дональдом Фредриксоном в 1965 году. Классификация Фредриксона принята Всемирной организацией здравоохранения в качестве международной номенклатуры гиперлипидемий (табл. 1) [21].

Семейная гиперхолестеринемия - наиболее распространенная форма наследуемой гиперлипидемии детского возраста, передается по аутосомнодоминантному типу частота встречаемости 1:500. При ней выявляется повышение общего холестерина и холестерина ЛПНП при нормальном содержании триглицеридов. При гетерозиготном состоянии уровень общего холестерина более 8 ммоль/л, при гомозиготном - до 18-20 ммоль/л (риск развития ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда) соответственно в возрасте 30-40 лет и в первом десятилетии жизни). При этом заболевании в результате мутации нарушается функционирование мембранного белка-рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-рецептора). Этот наследственный дефект приводит к снижению клиренса липопротеидных частиц и вследствие этого к резкому повышению уровня холестерина в плазме крови [15].

Семейная комбинированная гиперлипидемия - гипертриглицеридемия, ассоциированная с гиперхолестеринемией, чаще всего связана с совокупным увеличением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Распространённость в популяции 1:50 - 1:300. Частота встречаемости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 15-30%. В одной семье встречаются различные типы гиперлипидемий. Часто сопровождается снижением холестерина липопротеидов

высокой плотности (ХС ЛПВП). Тип наследования –аутосомно-доминантный. Семейная гиперлипидемия объединяет несколько видов генетических нарушений. Наиболее распространено заболевание, связанное с избыточным синтезом печёночных триглицеридов (ТГ). Тип наследования аутосомно-доминантный, встречается у 15% с преждевременной ИБС, часто сопровождается компонентами метаболического синдрома (ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, гиперурикемией). Более тяжёлая форма семейной гипертриглицеридемии, связанная с дефицитом липопротеидлипазы и аполипопротеина С II, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и встречается достаточно редко (менее 1: 10000). Уровень ТГ повышается до 10,0 ммоль/л, повышен риск рецидивирующего панкреатита.

Понимание метаболической основы гиперхолестеринемии основывается на знаниях типа генетической мутации рецептора ЛПНП. В зависимости от природы генетического дефекта это заболевание классифицируется как рецептор-негативная, рецептор-дефективная или рецептор-интернационализационная формы [15]. Основными нарушениями являются нарушенный катаболизм ЛПНП печенью и другими тканями через ЛПНП-рецепторы, которые связываются с апо В. При патологии ЛПНП-рецепторов это вызывает повышение уровня ЛПНП в крови и увеличение времени циркуляции данного вида липопротеинов, что в конце концов ведёт к образованию изменённых, модифицированных форм ЛПНП, обладающих высокой атерогенностью. Гомозиготные формы НГХС отличаются от гетерозиготных полным отсутствием ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток и удаления ЛПНП из кровотока данным путём, и более длительной циркуляцией их периферическом кровяном русле в результате данных изменений (захват ЛПНП клетками происходит нерепиторным способом), тогда как при гетерозиготных формах число рецепторов снижено примерно наполовину.

При наличии мутации «апо В-3500» белок апо В-100 не связывается с рецептором. Эта мутация встречается с частотой приблизительно 1 на 600 в общей популяции, хотя обычно это не вызывает особенно тяжелой гиперлипидемии [21]. У почти 4% лиц с клинической семейной гиперхолестеринемией может иметься дефект аполипопротеина В. Это приводит к развитию схожих нарушений и повышению уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина ЛПНП в крови, в конечном итоге способствует активации атеросклеротических изменений сердечно-сосудистой системы. Гистологическими проявлениями данного процесса в аорте и крупных артериях будут: липидное пропитывание стенки сосуда, липоидоз *vasa vasorum*, обилие пенистых клеток и кристаллов холестерина в интима и меди. При дальнейшем прогрессировании данные нарушения приводят к формированию и росту атеросклеротических бляшек. Атеросклероз развивается, когда уровни холестерина в крови превышают способность организма выводить холестерин из кровотока, таким образом, приводя к отложениям жира в стенке сосудов. Клинические проявления соответствуют уровню и распространенности патологических нарушений. Наиболее ярким примером раннего возникновения атеросклероза является его развитие у детей с гомозиготной НГХС.

Гиперлипопротеидемии обусловлены нарушениями обмена липидов плазмы крови вследствие дефектов ферментов или клеточных рецепторов. Липиды плазмы крови представляют собой большую группу соединений, в основном жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Повышенное содержание липидов в плазме крови может быть мультифакториальным или моногенно обусловленным дефектом. Частота гетерозигот моногенно обусловленных гиперлипопротеинемии в различных популяциях составляет от 1:100 до 1:500 (в большинстве европейских стран).

Первичные гиперлипидемии - гетерогенная группа наследуемых заболеваний. Описано пять отдельных подтипов гиперлипидемии (I, II, III, IV и V) [15,17].

Комбинированная семейная гиперлипидемия - повышение уровней холестерина и триглицеридов. Встречается чаще, чем предыдущий вариант. Во взрослом возрасте рано возникает атеросклероз коронарных и периферических сосудов.

Семейная гиперлипидемия I типа характеризуется увеличением количества хиломикронов и триглицеридов, низким уровнем липопротеидов, снижением постгепариновой липолитической активности плазмы. Клинически заболевание характеризуется болями в животе, гепатоспленомегалией, ксантомами.

Семейная гиперлипидемия II типа обусловлена повышением в плазме крови уровней липопротеидов, холестерина, фосфолипидов при нормальном содержании триглицеридов. Тип II А обусловлен дефектом гена рецепторов ЛПНП, возможна также модификация аполипопротеина В-100 и апопротеина ЛПОНП, у больных резко увеличено содержание ЛПНП. Тип II В характеризуется увеличением содержания ЛПНП и триглицеридов. При гомозиготном состоянии наблюдается раннее развитие атеросклероза с тяжелым поражением коронарных сосудов, при гетерозиготном - умеренное изменение липидов и развитие атеросклероза в возрасте 30-40 лет.

Семейная гиперлипидемия III типа характеризуется повышенным содержанием в крови ЛПНП, липопротеидов, прелипидов, холестерина, фосфолипидов и триглицеридов. Гипертриглицеридемия наблюдается при диете с высоким содержанием углеводов (нарушение толерантности к глюкозе). Клинически рано выявляются ксантомы, атероматоз, выраженная коронарная болезнь.

Семейная гиперлипидемия IV типа обусловлена высоким уровнем ЛПОНП, прелипидов и триглицеридов, триглицеридемия наблюдается при повышенном содержании углеводов в диете. Клинически выявляются нарушения толерантности к глюкозе, ишемическая болезнь.

Семейная гиперлипидемия V типа обусловлена повышенным содержанием хиломикронов, ЛПОНП, прелипидов и триглицеридов, несколько увеличен уровень холестерина. Клинически характеризуется приступами болей в животе, гепатоспленомегалией, развитием атеросклероза и ИБС, нарушением толерантности к глюкозе [16,18].

У взрослых гиперлипопротеидемию определяют, когда содержание холестерина в плазме крови превышает 5,2 ммоль/л или содержание триглицеридов выше 2,2 ммоль/л. Изолированное повышение в плазме крови концентрации триглицеридов свидетельствует о повышении количества хиломикронов, ЛПОНП и их остатков. Изолированная гиперхолестеринемия указывает на повышение ЛПНП. Повышение содержания как триглицеридов, так и холестерина вызвано увеличением хиломикронов или ЛПОНП, при этом отношение триглицериды/холестерин выше 5:1. С другой стороны, одновременное увеличение ЛПОНП и ЛПНП сопровождается отношением триглицериды/холестерин ниже 5:1 (табл. 2).

Семейный дефицит липопротеидлипазы - редкое нарушение, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, возникающее при отсутствии или дефиците липопротеидлипазы, что замедляет метаболизм хиломикронов. Накопление хиломикронов в плазме крови вызывает рецидивирующие приступы панкреатита обычно еще в детстве. Ксантоматозные

высыпания появляются на ягодицах, туловище и конечностях. Плазма крови имеет молочный вид (липемическая, хилезная). Проявления исчезают, когда больной получает диету, с резким ограничением жиров (не более 20 грамм в день). Ускорение атеросклероза не происходит.

Семейный дефицит апопротеина СП. Редкое нарушение, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, вызвано отсутствием апопротеина СП, эссенциального кофактора липопротеидлипазы. В результате накапливаются хиломикроны и триглицериды, вызывающие такие же нарушения, как и дефицит липопротеидлипазы. Диагностика требует установления отсутствия апопротеина СП с помощью электрофореза белков. Лечение требует диеты, свободной от жиров.

Семейная дисалипопротеидемия передается как мутация одного гена, но экспрессия требует дополнительного воздействия генетических и (или) факторов внешней среды. Повышение содержания холестерина и триглицеридов в плазме крови обусловлено накоплением частиц, подобных остаткам ЛПОНП. В выраженный атеросклеротический процесс вовлечены коронарные, внутренние сонные артерии и абдоминальный отдел аорты; рано возникает инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота и гангрена. Выражены ксантомы кожи, полосатые ксантомы ладоней, а также узловатые или узловатоэруптивные ксантомы. Содержание триглицеридов и холестерина повышено в одинаковой степени.

Концентрация холестерина крови при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии увеличивается с детства. При уровне ОХС больше 7,8 ммоль/л в детском возрасте необходимо исключить НГХС, а по данным зарубежных авторов при наблюдении и дообследовании детей с показателями ОХС более 6,7 ммоль/л в большом проценте случаев позволяет выявить наследственные нарушения обмена липидов. Гиперхолестеринемия у детей может отмечаться с момента рождения и на протяжении всей дальнейшей жизни, показатели ОХС повышаются обычно от 8,0 до 12,0 ммоль/л. Повышенная концентрация ОХС может быть выявлена даже при исследовании крови новорожденного (у больного НГХС она будет значительно превышать нормальную концентрацию холестерина в сыворотке крови пупочного канатика 1,7-2,0 ммоль/ литр. Однако скрининг на общий холестерин крови в этом возрасте проводить не рекомендуется, так как, ЛПНП, являющиеся доминирующими липопротеидами в крови плода, могут вызывать повышение концентрации холестерина гораздо более часто, чем семейная гиперхолестеринемия. Холестерин сыворотки крови у здоровых детей в Великобритании и США, по данным зарубежных авторов, возрастает на первом году жизни до среднего значения 4,1 ммоль/л (95 перцентиль - 5,2 ммоль/л) и на данном уровне сохраняется до начала второго десятка лет жизни. Причём показатели до пубертата у девочек и мальчиков существенно не различаются. Именно этим аргументируется снижение диагностического порога детской НГХС по общему холестерину сыворотки крови выше 6,7 ммоль/л. В дальнейшем, диагноз НГХС подтверждается в 95% случаях. Уровень холестерина крови у людей больных семейной гиперхолестеринемией, как и в общей популяции, увеличивается с возрастом. Обычно при гетерозиготной семейной холестеролемии значения в два раза превышают таковые при отсутствии мутации рецептора ЛПНП. У взрослых с гетерозиготной НГХС холестерин обычно в пределах 9,0-14,0 ммоль/л [15,22,23].

Таким образом, рекомендуемые критерии гетерозиготной формы НГХС: концентрация холестерина сыворотки выше 6,7 ммоль/л у детей младше 16 лет или более 7,5 ммоль/л у взрослых, плюс сухожильная ксантома у пациента или родственника первой или

второй степени родства. У небольшого количества пациентов также отмечается повышение уровня триглицеридов крови, хотя редко более 4,0 ммоль/л. Наличие повышения триглицеридов утяжеляет течение заболевания и ухудшает прогноз.

Семейная гипертриглицеридемия. Передается по аутосомно-доминантному типу, при этом увеличение ЛПОНП в плазме крови повышает содержание триглицеридов от 2,2 до 5,5 ммоль/л. Характерны ожирение, гипергликемия и гиперинсулинемия.

Сахарный диабет, употребление алкоголя, оральных контрацептивов, а также гипотиреоз ухудшают состояние. Ввиду ускорения атеросклеротического процесса следует предпринять энергичное устранение всех способствующих факторов, в том числе, резко снизить потребление насыщенных жиров [23]. Гипертриглицеридемия часто наблюдается у больных НГХС с избыточной массой тела. Уровень ОХС при этом часто превышает 20,0 ммоль/л. Ожирение обычно встречается редко при семейной гиперхолестеринемии по сравнению с почти всеми другими гиперлипидемиями, гипертензия и сахарный диабет также относительно не часты при НГХС по сравнению с почти всеми другими гиперлипидемиями. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии - одно из самых тяжелых моногенных расстройств липидного обмена. У детей с гомозиготными формами НГХС повышение уровня ОХС крови более выражено и превышает 15,0-18,0 ммоль/л, в отдельных случаях может достигать 25,0 ммоль/л и даже 40,0 ммоль/л. Клиническим проявлением также будет массивный кожный и сухожильный ксантоматоз. Ксантомы могут выявляться и на первом году жизни. Уровень триглицеридов нормальный или снижен. Кроме выраженных сухожильных ксантом появляются оранжево-желтые кожные плоские ксантомы в области ягодиц, в межпальцевой ткани, ладонях и коленях. Часто наблюдаются полиартралгии.

Выявление каждого нового случая семейной гиперхолестеринемии дает возможность выявить пораженных родственников. Такой подход, известный как каскадный семейный скрининг, оказывается лучше, чем общий или селективный скрининг [18].

Таким образом, даже сравнительно небольшой перечень наследственных болезней липидного обмена, из установленных на сегодняшний день, указывает на их многочисленность, разнообразие течения и различный прогноз. Для их выявления требуется кропотливая работа практикующих врачей различных специальностей по тщательному изучению семейного анамнеза, целенаправленное углубленное клинико-лабораторное обследование. Важна ранняя диагностика этих заболеваний. Существует ряд учреждений, в задачу которых входит выяснение частоты распространения тех или иных наследственных заболеваний, а также прогноз потомства, если в семье выявлен ребенок с тем или иным наследственным заболеванием липидного обмена. Наследственные заболевания липидного обмена не так редки, как принято считать, однако многие из них можно предупредить путем научно обоснованных мероприятий.

Литература

1. Алиханян С.И. Общая генетика. - М.: Высшая школа, 1985. - С. 448.
2. Астауров Б.Л. Наследственность и развитие. М.: Наука, 1974.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - С. 600.
4. Гуттман Б., Гриффитс Э. Генетика. - М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. - С. 448.
5. Кольман Я., Рем К.=Г. Наглядная биохимия. - М.: Мир, 2000. - С. 164-167, 272-273.
6. Артаманов Р.Г. Болезнь Вольмана // Редкие заболевания детского возраста. - 2004. - №37. - С. 152-155.
7. Мотульски А., Фогель Ф. Генетика человека. Проблемы и подходы. - М.: Мир, 1989.

8. Патологическая физиология. Учебник для студентов мед. вузов. // Под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атамана и др. - К.: Логос, 1996.
9. Стивенсон А., Деви́тсон Б. Медико-генетическое консультирование. - М.: Мир, 1972. С488.
10. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. -MSD, 1990.
11. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека. - М.: ВЛАДОС, 2004. - С. 240.
12. Asbury A.K. Harrison "s Principles of Internal Medicine. Update IV, McGraw-Hitt // New York, 1983. - P. 211-239.
13. Beutler E., Kuhl W., Trinidad F. et al. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes from Gaucher's disease.// Am. J. Hum. Genet. -1971. - P.23-62.
14. Blake W.J., Каer M., Cantor C.R. et al. Noise in eukaryotic gene expression // Nature. - 2003. - Vol. 422. - P. 633-637.
15. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // Science.- 1986.- Vol. 232. -P. 34-47.
16. Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R. et. al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia // J. Clin. Invest. - 1973. - Vol. 52. - P. 1544-1568.
17. Hobbs H.H., Russell D.W., Brown M.S et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein // Ann. Rev. Genet. - 1990. -Vol. 240. - P. 133 -170.
18. Hokanson J.E. et al. LDL physical and chemical properties in familial combined hyperlipidemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio. - 1995. -Vol. 15. - P. 452-459.
19. Koprivica V., Stone D.L., Park J.K et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 3 Gaucher disease // Am. J. Hum. Genet. - 2000. - P. 66-86.
20. Paulsson J. Summing up the noise in gene networks // Nature. - 2004. -Vol. 427. - P. 415-418.
21. Rebeks G.W, Ladu M.J, Estus S. et al. The generation and function of soluble apo E receptors in the CNS // Mol. Neurogener. - 2006. - Vol. 24. - P. 33-38.
22. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // N. Engl. J. Med. - 1995 - Vol. 333. - P. 1301-1307.
23. Umans-Eckenhause M.A., Defesche J.C., Scheerder R.L. et al. Tracing of patients with familial hypercholesterolemia in the Netherlands // Ned. Tijdschr. Geneesk. -1999. - Vol.143. -P. 1157-1161.

Статья поступила в редакцию 24.07.2008г.