

## О нетипичных вариантах дислипидемий при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии

Б.М. Липовецкий

Липидный центр Института мозга человека РАН. Санкт-Петербург, Россия

## About atypical dyslipidemia variants in myocardial infarction and unstable angina

B.M. Lipovetsky

Lipid Centre, Human Brain Institute, Russian Academy of Science. St. Petersburg, Russia

**Цель.** Анализ нетипичных вариантов дислипидемий (ДЛП) при ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Обследовались больные реабилитационного отделения стационара, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ). За 5 лет были отобраны 78 больных с резко выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ) или избирательным снижением антиатерогенной фракции липопротеидов. Больные с наиболее типичными для ИБС вариантами ДЛП (IIa, IIb фенотипы) в этом исследовании не участвовали. Средний возраст обследованных –  $46 \pm 1$  лет. Все больные были разделены на три группы: со смешанной гиперлипидемией (ГЛП) за счет холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), но с преобладанием ГТГ – группа I (n=24); с изолированной ГТГ – группа II (n=23); с избирательно низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – группа III (n=31).

**Результаты.** Группа I характеризовалась выраженным повышением уровня ХС и экстремальным подъемом уровня ТГ –  $6,8 \pm 0,5$  ммоль/л; группа II с изолированно высоким содержанием ТГ –  $4,1 \pm 0,4$  ммоль/л. В группе III отмечался избирательно низкий уровень ХС ЛВП –  $0,82 \pm 0,02$  ммоль/л.

**Заключение.** Атеросклероз и его осложнения в ряде случаев могут развиваться не только на основе ГЛП IIa и IIb типов, но и вследствие ГТГ или избирательного снижения антиатерогенной фракции липопротеидов. Все первичные ДЛП наследственно обусловлены, но в большинстве своем связаны не с моногенными, а с полигенными дефектами, т. е. зависят от функционально значимых нуклеотидных полиморфизмов в составе генов-участников регуляции липидного обмена.

**Ключевые слова:** дислипидемия, гипертриглицеридемия, антиатерогенная фракция липопротеидов.

**Aim.** To analyse atypical variants of dyslipidemia (DLP) in coronary heart disease (CHD).

**Material and methods.** The study included rehabilitation unit patients with myocardial infarction (MI). Over 5 years, 78 patients with severe hypertriglyceridemia (HTG) or selective decrease in anti-atherogenic lipoproteins were selected. The patients with the DLP phenotypes most typical for CHD (IIa, IIb) were not included in the study. Mean age of the participants was  $46 \pm 1$  years. All participants were divided into three groups: with combined hyperlipidaemia (HLP) due to increased cholesterol (CH) and triglycerides (TG), but with prevalent HTG – Group I (n=24); with isolated HTG – Group II (n=23); with selective reduction in high-density lipoproteins (HDL) – Group III (n=31).

**Results.** Group I was characterised by substantial increase in the levels of CH and TG ( $6,8 \pm 0,5$  mmol/l); Group II – by isolated increase in TG level ( $4,1 \pm 0,4$  mmol/l); and Group III – by selective reduction in HDL-C/L concentration ( $0,82 \pm 0,02$  mmol/l).

**Conclusion.** Atherosclerosis and its complications might develop not only in HLP IIa and IIb, but also due to HTG or decreased anti-atherogenic lipoprotein levels. All primary DLP are hereditary, but typically they are linked to polygenic defects – i.e., are dependent on functionally important nucleotide polymorphisms in genes regulating lipid metabolism.

**Key words:** Dyslipidemia, hypertriglyceridemia, anti-atherogenic lipoprotein fraction.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: borlip@mail.spbnit.ru

Тел.: (812) 234-13-90, факс: (812) 234-32-47

[Липовецкий Б.М. – главный научный сотрудник].

В сознании современного врача прочно сложилось стереотипное представление о том, что ведущим фактором риска (ФР) подавляющего большинства случаев ишемической болезни сердца (ИБС) является гиперхолестеринемия (ГХС). Это действительно можно считать правилом, но из него, очевидно, есть немало исключений. В самом деле, при исследовании липидного состава крови у больных ИБС чаще всего находят Ia или Ib типы гиперлипидемии (ГЛП) по классификации ВОЗ [6], т. е. изолированную ГХС или ГХС в сочетании с умеренно повышенным уровнем триглицеридов (ТГ).

Не редко приходится лечить больных ИБС, у которых имеет место IV тип ГЛП: значительное повышение содержание ТГ (в пределах 2,8-4,5 ммоль/л) при мало измененной концентрации холестерина (ХС).

Что касается I, III и V типов ГЛП, то они встречаются крайне редко, при этом вопрос о том, возникает ли ИБС при I и V типах ГЛП остается открытым, лишь III тип ГЛП характеризуется распространенным атеросклерозом, но в этом случае наблюдается одинаково высокий уровень как ХС, так и ТГ.

Поскольку многообразие дислипидемий (ДЛП) не исчерпывается типами ГЛП, предусмотренными классификацией ВОЗ, целью этой работы стал анализ тех вариантов ДЛП (кроме Ia и Ib), которые сравнительно часто можно встретить у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

## Материалы и дизайн исследования

На протяжении 5 лет в липидном центре проводилось стандартизованное определение липидного состава крови и последующее консультирование больных, прошедших курс реабилитации после перенесенного ИМ или госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии (НС). За этот период были отобраны 78 больных с ДЛП, которая характеризовалась либо резко выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ) >2,8 ммоль/л, либо отсутствием ГЛП, но наличием выраженного атерогенного сдвига за счет снижения антиатерогенной фракции – ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), т. е. гипоальфа-липопротеидемией (ГипоαЛП).

Из 78 больных (средний возраст 46±1,0 год) были 72 мужчины и только 6 женщин. По характеру липидного состава крови этих больных детерминировали на три группы. В группу I вошли больные со “смешанной” или комбинированной ГЛП за счет ХС – общий ХС (ОХС) >6,7 ммоль/л и ТГ, но в группу были включены только такие больные, у которых доминировал очень высокий

уровень ТГ. По отношению к норме концентрация ТГ у этих больных была повышена значительно больше, чем содержание ОХС. Эта особенность отличала данный вариант ГЛП от ГЛП Ib и III типов.

Следует отметить, что при уровне ТГ > 4,5 ммоль/л расчет ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и коэффициента атерогенности (КА) не проводили, т. к. при этом получаются заведомо ошибочные величины.

В группу II изолированной ГТГ были включены больные с ГТГ (ТГ >2,8 ммоль/л) без ГХС (ОХС <6,4 ммоль/л); это группа изолированной ГТГ.

Группа III включала больных с ГипоαЛП без ГЛП, с содержанием ХС ЛНП < 4,4 ммоль/л, уровнем ТГ < 2,8 ммоль/л и концентрацией ХС ЛВП <1,05 ммоль/л.

КА рассчитывали, когда это было возможно, по методу А.Н. Климова (ОХС – ХС ЛВП) / ХС ЛВП.

## Результаты

В соответствии с указанными критериями отбора в группу I – с комбинированной ГЛП вошли 24 больных, в группу II – с изолированной ГТГ – 23, в группу III – с избирательной ГипоαЛП (без ГЛП) – 31 больной (таблица 1).

Из 24 больных группы I 14 перенесли ИМ, у 10 был синдром НС. В группе II ИМ перенесли 17 больных, 6 были госпитализированы по поводу НС. Группу III составили 24 пациента после ИМ и 7 – с синдромом НС.

Показатели липидного состава крови по группам представлены в таблице 1. Содержание ОХС было значимо повышено только в группе I (7,9±0,24 ммоль/л). В этой же группе самым высоким оказался средний уровень ТГ – 6,8±0,53 ммоль/л. Группа II характеризуется выраженным изолированным повышением уровня ТГ – 4,1±0,35 ммоль/л, хотя ГТГ была здесь менее выражена, чем в группе I, но значительно превышала норму и уровень ТГ в группе III. Еще одно отличие группы II от группы I связано с нормальным уровнем ХС крови у больных группы II. Группа III отличалась от I и II тем, что содержание ОХС и ТГ крови у больных этой группы не было повышенным, т. е. ГЛП отсутствовала, но при этом определялся выраженный атерогенный сдвиг за счет снижения ХС ЛВП – 0,82±0,02 ммоль/л. Это подтверждается высоким КА – 5,4±0,17 ед., который оказался почти таким же высоким, как и в группе II.

Убедительных отличий в тяжести клинического течения ИБС в дифференцированных группах не было, хотя доля больных НС в группе I была

Таблица 1

Липидный состав крови (ммоль/л) в трех группах больных ИБС с разными вариантами ДЛП

№ группы	Кол-во больных, n	ОХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛНП	КА, ед.
I	24	*7,9±0,2	*6,8±0,5	0,87±0,05	-	-
II	23		4,1±0,4	0,85±0,03	3,1±0,15	5,9±0,44
III	31	5,2±0,1	*1,8±0,1	0,82±0,02	3,6±0,08	5,4±0,17

Примечания: \* – достоверные отличия показателей между группами I и II и группами I и III; \*\* – достоверные отличия показателя между группами III и II; I – комбинированная ГЛП; II – изолированная ГТГ; III – избирательная ГипоαЛП без ГЛП.

Сопутствующие ФР (%) в трех группах больных ИБС с разными вариантами ДЛП:  
 I – комбинированная ГЛП; II – изолированная ГТГ; III – избирательная ГипоЛЛП без ГЛП

ФР	Варианты ДЛП		
	I (n=24)	II (n=23)	III (n=31)
Курение	8%	13%	32%
АГ*	33%	48%	23%
СД-2	8%	4%	Нет
Ож	Нет	Нет	6%

Примечание: \* – артериальное давление у больных АГ, за исключением 2, не превышало 150/90 мм рт.ст.

выше. 10 пациентов из 78 перенесли 2 ИМ, из них 2 – из I группы, 3 – из II и 5 из III.

Данные о сопутствующих ДЛП ФР ИБС: курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД-2), ожирение (Ож) представлены в таблице 2. Больше всего куривших сигареты оказалось в группе III (32%), АГ чаще отмечена в группе II, однако только у 2 больных АГ превышала пределы 150/90 мм рт.ст. Что касается СД-2 (который компенсировался диетой) и избыточной массы тела (МТ), то они были отмечены лишь у нескольких больных.

### Обсуждение

Нет никаких сомнений в том, что у всех наблюдавшихся больных ИБС ДЛП имела первичный характер. У тех 5 больных СД-2 или Ож I-II (таблица 2), скорее можно судить о сочетанной патологии.

Все первично возникающие ДЛП с современных позиций рассматриваются как генетически обусловленные, но ни у кого из наблюдавшихся в этом исследовании больных не было характерного семейного анамнеза и таких “специфических” маркеров, как липоидные дуги роговицы, ксантелазмы или ксантомы. Эти генетические детерминанты в основном характерны для моногенных форм ГЛП, в особенности для семейных ГХС, при которых генетический дефект определяется в так называемых главных генах регуляции липидного обмена [5]. Однако большая часть случаев первичных ДЛП – это результат функционально значимых нуклеотидных полиморфизмов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) во “второстепенных” генах, участвующих в регуляции липидного метаболизма. Эти видоизмененные гены называют генами, которые обуславливают подверженность данной патологии [2,3,5]. Это означает, что при определенных экзогенных или эндогенных условиях наличие подобных нуклеотидных полиморфизмов в цепочке ДНК конкретных генов может быть причиной того или иного варианта ДЛП [9].

Моногенные семейные формы ГХС ведут к Ia или Ib типам ГЛП. Такие больные в этом исследовании не участвовали. Для групп I и II в первую очередь была характерна ГТГ. По классификации, разработанной Европейским обществом по изучению атеросклероза [8], больные из группы I соот-

ветствуют смешанной или комбинированной ГЛП; больных из группы II следует отнести к изолированной ГТГ.

В указанной классификации дифференцируют также “ремнантную” ГЛП, которая ближе всего стоит к III фенотипу по классификации ВОЗ и по своим липидным характеристикам резко отличается у обследованных больных.

Нельзя объяснить ГЛП у пациентов и таким генетически обусловленным аутосомно-рецессивным дефектом, который связан с нарушением активности липопротеидной липазы крови. В этом случае ГТГ сопровождается высоким содержанием хиломикрон, которые у больных в плазме крови отсутствовали.

Совсем недавно идентифицирован еще один ген, участвующий в регуляции липидного метаболизма и обозначенный как USF (Upstream Stimulatory Factor). Этот ген был выделен при обследовании финских семей, в которых ИМ развивался в молодом возрасте на фоне комбинированной ГЛП [3]. Нельзя исключить того, что у некоторых больных виновником ГЛП является мутация или функционально значимые полиморфизмы в гене, кодирующем продукцию USF-фактора.

ГипоЛЛП без ГЛП, обнаруженная у больных группы III, достаточно часто служит основой для развития атеросклероза и его осложнений [1]. На это указывают и другие работы [4]. Каковы причины этой патологии?

Давно известна редко встречающаяся Танжерская болезнь – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, для которого характерно очень низкое содержание ХС ЛВП, гиперплазия миндалин, гепато-лиенальный синдром и помутнение роговицы. Установлено, что в основе этой патологии лежит мутация в гене, контролирующем продукцию транспортного белка, переносящего свободный ХС (АВСА-1). Эта мутация локализуется в длинном плече 9-й хромосомы [7] и сопровождается нарушением обратного транспорта ХС с периферии в печень. Это приводит к накоплению ХС в тканях и прогрессирующую атеросклероза. Описанная выше клиническая симптоматика у больных отсутствовала, в Северо-Западном регионе России такое заболевание не встречается. Вместе с тем следует иметь в виду,

что гетерозиготные носители рецессивных дефектных генов подобного типа или носители функционально значимых полиморфизмов в составе таких генов могут привести к низкому содержанию ЛВП (без вышеописанных других развернутых клинических проявлений) с вытекающими последствиями [3].

Еще одна возможная причина низкого уровня ЛВП – генетически обусловленное нарушение продукции лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) – главного энзима, эстерифицирующего свободный ХС, без которого невозможно образование зрелых форм ЛВП. Описаны 30 мутаций контролирующего ЛХАТ гена в длинном плече 16-й хромосомы, что вызывает нарушение функции ЛХАТ [7]. Однако при этой патологии не только снижается содержание ЛВП, но нарастает уровень ТГ, развиваются анемия и протеинурия, возникает сильное помутнение роговицы. Эти проявления у больных отсутствовали.

Наконец, значительная часть случаев низкого содержания ХС ЛВП, встречающихся в популяции, генетически детерминирована за счет дефекта продукции белков, вовлеченных в метаболизм ЛВП – дефицита СЕТР – белка, переносящего холестерин-эстеры, либо зависит от мутаций гена, контролиру-

ющего образование апопротеина А-I [7]. Очевидно, в основе большинства случаев ГипоαЛП лежат нуклеотидные полиморфизмы именно этих генов.

Совместное исследование клиницистов и генетиков, работающих на молекулярном уровне, должно быть продолжено, чтобы успешно решать проблемы клинической генетики, в частности связанные с ДЛП.

## **Выводы**

Атеросклероз и ИБС могут развиваться не только при ГХС, но и при других нарушениях метаболизма липидов – при ГТГ и при ДЛП, протекающих с дефицитом ЛВП.

В основе патогенеза первичных ДЛП лежат не только моногенные дефекты, но чаще всего – функционально значимые нуклеотидные полиморфизмы генов, участвующие в метаболизме липидов, способные вызывать многообразные варианты ДЛП при дополнительном взаимодействии с другими неблагоприятными внешними или внутренними факторами.

Дифференцированная оценка вариантов ДЛП в клинике необходима для адекватного подбора наиболее эффективной терапии ДЛП и вторичной профилактики осложнений ИБС и атеросклероза.

## **Литература**

1. Липовецкий Б.М. О дислипидемических состояниях, свойственных разным формам ИБС и цереброваскулярных поражений. Кардиология 2007; 47(8): 8-11.
2. Мандельштам М.Ю. Что дало изучение семейной гиперхолестеринемии для понимания генетики дислипидемий. Мед генетика 2003; 2(12): 509-19.
3. Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные болезни – недооцененная угроза здоровью населения. Мед академ ж 2008; 8(2): 3-13.
4. Никульчева Н.Г., Перова Н.В. Типы дислипопротеидемии в популяциях мужчин 40-59 лет Москвы и Ленинграда. В кн. Дислипопротеидемии и ишемическая болезнь сердца. Москва 1980; гл.10: 179-92.
5. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. Мед генетика 2003; 2(12): 498-508.
6. Beaumont J, Carlson L, Cooper G, et al. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Bull Wld Hlth Org 1970; 43: 891-915.
7. Betteridge D, Morrell J. Clinicians' guide to lipids and coronary heart disease. London 2003; 368 p.
8. International Task Force for Prevention of CHD (EAS). Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992; 2: 113-56.
9. Miserez A, Miller P, Barella S, et al. Sterol-regulatory element-binding protein-2 contributes to polygenic hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2002; 164(1): 15-26.

Поступила 21/11-2008