

Ю.М. ПАНЧИШИН

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНИХ ГІПОБЕТА-ЛІПО-ПРОТЕЇНЕМІЇ ТА ГІПОХОЛЕСТЕРОЛЕМІЇ

Про глибину змін у внутрішніх органах і тканинах, зумовлених гіпохолестеролемією (гіпоХС), можна судити на основі спадкових гіпоХС. Вивчення генетичних мутацій показує, що при гіпоХС можуть бути порушення різних ланок обміну ХС. До таких спадкових патологій належать хвороби Танжерська, Вольмана, Німанна-Піка, Гавчера, гомо- та гетерозиготна гіпобеталіпопротеїнемії (ГБЛП), абеталіпопротеїнемія (АБЛП). Виникненню та розвитку Танжерської хвороби сприяє мутація гену, що кодує синтез апопротеїну А (відповідає за акцепцію ХС з тканин і ліпопротеїнів). Її клінічними ознаками є рецидивуюча полінейропатія, помутніння кришталика, в крові гіпоХС та значне зниження ліпопротеїнів високої густини [30]. Хвороби Німанна-Піка й Гавчера супроводжуються нагромадженням в органах і тканинах ліпідів та утворенням пінистих клітин. У таких пацієнтів визначаються сповільнений розумовий розвиток, гепатоспленомегалія, гіпоХС [32]. Хвороба Вольмана асоціюється з низьким рівнем ХС, його ефірів і тригліцеридів. Її клінічними критеріями є ментальні розлади, сповільнений розумовий розвиток, психози, розлади шлунково-кишкового тракту, гепатоспленомегалія, кахексія [13].

Дефект мікросомального тригліцеридтранспортного білка (МТТБ), який є в основі АБЛП, веде до порушення утворення ліпопротеїнів дуже низької густини та порушення метаболізму ліпопротеїнів низької густини. Основними клінічними проявами цієї патології в гомозигот є прогресуюча атаксія, деформації скелетної мускулатури, сколіоз, ураження серця, ментальні розлади, нейропатія, пігментна ретинопатія. Гістологічно в таких осіб знаходять дегенерацію мозочково-спінальних і бокових кортико-спінальних трактів; у корі лобних часток – зменшення гігантських клітин Беца; з боку серця – міоцитопатію з плейоморфією ядра, вогнищеву фібромускулярну дисплазію з субінтимальними депозитами PAS-позитивного матеріалу, вогнищеву дегенерацію нервів і серцевих гангліїв [20,12].

Родинна ГБЛП розвивається внаслідок мутації генів, які кодують синтез апопротеїну В (*apoB*), і залежно від важкості мутації в гомозигот клінічно подібна до АБЛП [26]. Частота генетично детермінованої ГБЛП серед осіб з рівнем ХС менше 140 мг/дл складає 1,8-2% [32]. Якщо у пацієнта концентрація ХС крові складає менше 50% рівня ХС в популяції, то можемо запідозрити родинну ГБЛП [26,32].

Недавно відкрито ген PCSK9, який регулює величину ХС крові у фізіологічних умовах, різні варіанти мутацій якого причетні і до спадкової гіпоХС [5]. Білок, який кодується названим вище геном, регулює число *apo B*-рецепторів (*apoB-R*) на поверхні клітини та швидкість кліренсу ліпопротеїнів низької густини [21,17]. Клінічно така гіпоХС подібна до гетерозиготної ГБЛП, але при ній не розвивається стеатоз печінки [14]. Перші роботи, присвячені вивченню ГБЛП та АБЛП датуються 1963р. Тоді дослідники звернули увагу на важкий синдром мальабсорбції, акантоцитоз в крові та пігментну дегенерацію сітківки у пацієнтів з дуже низьким рівнем ХС.

Синдром Bassen-Kornzweig (АБЛП) асоціюється з повною відсутністю бета-ліпопротеїнів у сироватці, зниженим вмістом ХС і фосfolіпідів, акантоцитозом, прогресуючою атаксією та арефлексією, дегенерацією м'язів, порушеним всмоктуванням жиророзчинних вітамінів та розумовою відсталістю [6, 28]. В. Jeren-Strujić et al. [15] описують ще один стан – синдром McLeod, як X-зчеплену рецесивну патологію, що проявляється пошкодженням клубочкового апарату нирок з раннім розвитком ниркової недостатності, гемолітичною анемією з акантоцитозом еритроцитів, пігментним ретинітом, прогресуючою нейропатією та кортикальною атрофією, дилатаційною кардіоміопатією та дуже низьким вмістом ХС і тригліцеридів у крові. Концентрацію ХС та ЛНГ < 50% від норми описують D.M. Brosnahan et al. [9] при спадковій дегенерації сітківки. Ще одна патологія, яка пов'язана з спадковою гіпоХС, хвороба Anderson'a, [10]. Проявами її є постійна діарея, стеаторея, недостатність розвитку, зумовлені недостатністю *apo B*48-вмісних ліпопротеїнів. Розвиток синдрому Smith-Lemli-Opitz (SLOS) пов'язаний з порушеним синтезом ХС [17]. Клінічними ознаками є мікроцефалія, птоз, деформації кісток черепа, полідактилія та деформація третього пальця на нозі; псевдогермафродитизм у хлопчиків. Акантоцитоз еритроцитів часто супроводжує АБЛП та поєднується з дефіцитом вітаміну Е, периферичною нейропатією,

пігментним ретинітом [29]. Описана абеталіпопротеїнемія у вагітної, яка супроводжувалася вираженим порушенням коагуляції в час родів [24].

У 2006 р. японськими вченими вивчена історія хвороби 79-річної жінки з двобічною пневмонією, синдромом Dubin-Johnson, фенотипом АБЛП та акантоцитозом, яка померла [16]. При огляді пацієнтки звертала на себе увагу кахексія, концентрація ХС 89 мг/дл, ХС-ЛНГ 5 мг/дл і тригліцеридів 6 мг/дл. В крові виявлялися акантоцити; нерізко виражений синдром запалення та ознаки незначно порушеної функції печінки.

Описані випадки криптогенного цирозу печінки в осіб, які не надуживали алкоголь, не мали вірусних уражень печінки та ознак портосистемної енцефалопатії, але мали фенотип ГБЛП і гіпотригліцеридемію [11,8]. Стеатоз печінки у пацієнтів з НСV-гепатитом та ознаками ГБЛП описаний в роботах [35,20,27].

В літературі є дані про частоту спадкових ГБЛП та АБЛП в окремих популяціях. В Ізраїлі (популяція євреїв Ashkenazi) ідентифікована мутація р.G865X, яка пов'язана з мутаціями гену МТТБ; її частота 1:131 [7]. Описане зниження продукції прогестерону та лептину в гречанок з фенотипом АБЛП [31]. Досліджена мутація Y1220X *apoB*-гену, яка сприяє утворенню коротких *apoB* 26,87, які не секретуються в кров [18]. Її наявність супроводжувалася в гетерозиготній родині жовчнокам'яною хворобою у доньки і важким стегогепатитом в матері. Утворення конкрементів автори пояснюють можливим збільшенням секреції ХС жовчю як компенсаторний механізм зниженої здатності печінки виводити ХС *apoB*-вмісних ліпопротеїнів.

За нашими даними, фенотип ГБЛП у пацієнтів з негоспітальною пневмонією зустрічався в 4 рази частіше, ніж у хворих з різною патологією та в 5 раз частіше порівняно зі здоровими [1]. Зазначимо, що таку високу частоту дуже низького ХС (менше 100 мг/дл) спостерігали у хворих на хронічні вірусні гепатити [2, 3]. У пацієнтів із запаленням інфекційної природи істотно частіше, ніж серед здорових, діагностується ХС крові менше 140 мг/дл. За даними Ю. Панчишин і співавт. [4] в групі пацієнтів з ІХС і ХС менше 180 мг/дл з однаковою частотою (6%) зустрічалися концентрації ХС крові менше 100, 101-120 і 121-140 мг/дл. Пацієнти з ХС менше 100 мг/дл мали вищий артеріальний тиск, в них частіше діагностувалися тахікардія, рівні гемоглобіну менше 100 і 101-120 г/л, підвищений рівень білірубину, значно знижена клубочкова фільтрація збільшене ліве передсердя та систолічна дисфункція міокарда за даними ЕхоКГ. Але для діагностики спадкових ГБЛП потрібні генетичні дослідження, які на цьому етапі роботи зробити було неможливо.

Ми не знайшли даних про частоту, клінічні особливості ГБЛП та АБЛП в Україні. Але вважаємо, що наведені дані дають підставу думати, що дуже низькі рівні ХС, ХС-ЛНГ та апопротеїну В не є рідкою патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Панчишин М.В., Комариця О.Й., Гук-Лешневська З.О. та ін. Рівень холестеролу крові та віремія при хронічних вірусних гепатитах // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – №1/1. – С. 170-171.
2. Панчишин Ю.М., Кодратюк М.О., Якубенко Ю.П. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з дуже низьким та дуже високим рівнями холестеролу крові // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. пр. ЗМАПО. – Запоріжжя, 2008. – Ст. 104-111.
3. Панчишин Ю.М., Сорокопуд О.О. Гіпобеталіпопротеїнемія у хворих на негоспітальну пневмонію // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2006. – № 3. – С. 75-86.
4. Панчишин Ю.М., Сорокопуд О.О., Жакун І.Б., та ін. Спектр холестеролу крові у хворих з гострим та хронічним запаленням інфекційної етіології // Лікарська справа. – 2006. – № 8. – С. 70-78.
5. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // Nat. Genet. – 2003. – V.34. – P.154-156.
6. Akamatsu K, Sakaue H., Tada K., et al. A case report of abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome)--the first case in Japan // Jpn. J. Med. – 1983. – V.22. – P.231-236
7. Benayoun L., Granot E., Rizel L., et al. Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient // Mol. Genet. Metab. – 2007. – V.90. – P.453-457.
8. Bonnefont-Rousselot D., Condat B., Sassolas A., et al. Cryptogenic cirrhosis in a patient with familial hypocholesterolemia due to a new truncated form of apolipoprotein B // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – V.21. – P.104-108.
9. Brosnahan D.M., Kennedy S.M., Converse C.A., et al. Pathology of hereditary retinal degeneration associated with hypobetalipoproteinemia. // Ophthalmology. – 1994. – V.10. – P.38-45.
10. Dannoura A.H., Berriot-Varoqueaux N., Amati P., et al. Anderson's disease: exclusion of apolipoprotein and intracellular lipid transport genes // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – V.19. – P.2494-2508.
11. Di Piazza V., Sacitti M. Cryptogenetic liver cirrhosis with hypobetalipoproteinemia. Typing of the HLA histocompatibility system // Minerva. Med. – 1992. – V.83. – P.197-200.
12. Glueck C.J., Kelley N., Gupta A., et al. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1 479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I // Metabolism. – 1997. – V.46. – P.625-633.
13. Hoeg J.M., Demosky S.J. Jr., Pescovitz O.H., et al. Cholesteryl ester storage disease and Wolman disease: phenotypic variants of lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase deficiency // Am. J. Hum. Genet. – 1984. – V.36. – P.1190-1203.
14. Hooper A.J., van Bockxmeer F.M., Burnett J.R. Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2005. – V.42. – P.515-545.

15. Jeren-Strujić B., Jeren T., Thaller N. et al. A case of McLeod syndrome with chronic renal failure // *Blood. Purif.* – 1998. – V.16. – P.336-340.
16. Kaneko M., Ohni M., Sugiyama Y., et al. Autopsy case of Dubin-Johnson syndrome with pneumonia and abetalipoproteinemia-like lipid profile // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2006. – V.13. – P.158-161.
17. Lalanne F., Lambert G., Amar M.J., et al. Wild-type PCSK9 inhibits LDL clearance but does not affect apoB-containing lipoprotein production in mouse and cultured cells // *J. Lipid Res.* – 2005. – V.46. – P.1312-1319.
18. Lancellotti S., Zaffanello M., Di Leo E., et al. Pediatric gallstone disease in familial hypobetalipoproteinemia // *J. Hepatol.* – 2005. – V.43. – P.188-191.
19. Levy E., Roy C. C., Thibault L., et al. Variable expression of familial heterozygous hypobetalipoproteinemia: transient malabsorption during infancy // *J. Lip. Res.* – 1994. – V.35. – P.2170-2177.
20. Lonardo A., Loria P., Adinolfi L.E., et al. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal // *J. Viral. Hepat.* – 2006. – V.13. – P.73-80.
21. Maxwell K.N., Breslow J.L. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype // *PNAS.* – 2004. V.101. – P.7100-7105.
22. Nakane T., Hayashibe H., Nakazawa S. An MCA/MR syndrome with hypocholesterolemia due to familial hypobetalipoproteinemia: report of a second patient with Nguyen syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2005. – V.137. – P.305-307.
23. Nguyen K., Sigaudy S., Philip N. MCA/MR syndrome with hypocholesterolemia related to familial dominant hypobetalipoproteinemia // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2003. – V.121A. – P.109-112.
24. Palmer A.B., Knudtson E.J. Abetalipoproteinemia complicating the puerperium // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – V.111. – P.575-577.
25. Petit J.M., Benichou M., Duvillard L., et al. Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – V.98. – P.1150-1154.
26. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review // *J. Lipid. Research.* – 2003. – V. 44. – P.878-883.
27. Sen D., Dagdelen S., Erbas T. Hepatosteatorosis with hypobetalipoproteinemia // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2007. – V.99. – P.284-286.
28. Soejima N., Ohyagi Y., Kikuchi H., et al. An adult case of probable Bassen-Kornzweig syndrome, presenting resting tremor // *Rinsho. Shinkeigaku.* – 2006. – V.46. – P.702-706.
29. Stevenson V.L., Hardie R.J. Acanthocytosis and neurological disorders // *J. Neurol.* – 2001. – V.248. – P.87-94
30. Tall A. R., Jiang X.-C., Luo Y. et al. 1999 George Lyman Duff Memorial Lecture: Lipid Transfer Proteins, HDL Metabolism, and Atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – V.20. – P.1185-1188.
31. Triantafyllidis J.K., Kottaras G., Peros G., et al. Endocrine function in abetalipoproteinemia: a study of a female patient of Greek origin // *Ann. Ital. Chir.* – 2004. – V.75. – P.683-690.
32. Welty F. K. , Lahoz C., Tucker K. L., et al. Frequency of ApoB and ApoE Gene Mutations as Causes of Hypobetalipoproteinemia in the Framingham Offspring Population // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* –1998. – V.18. – P.1745-1751.
33. Xie C., Turley S.D., Dietschy J.M. Centripetal cholesterol flow from the extrahepatic organs through the liver in normal in mice with mutated Niemann-Pick type C protein (NPC1) // *J. Lipid. Res.* – 2000. – V.41. – P.1278-1289.

J. PANCHYSHYN INHERITED HYPOBETALIPOPROTEINEMIA AND HYPOCHOLESTEROLEMIA: CLINICAL FEATURES

Familial hypobetalipoproteinemia (FHBL) is an autosomal dominant disorder of lipid metabolism characterized by extremely low plasma levels of apolipoprotein B, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. Heterozygotes for FHBL are often asymptomatic. Clinical features of homozygous FHBL can include acanthocytosis, deficiencies in fat-soluble vitamins secondary to malabsorption, atypical retinitis pigmentosa and neuromuscular abnormalities

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №2

e-mail juliya.panchyshyn@rambler.ru

Дата поступлення: 10.08.2009 р.