

Генетические аспекты предрасположенности к атеросклерозу в детском и подростковом возрасте

Данный обзор литературы посвящен генетическим аспектам атерогенеза, проявление которых отмечено в детском и подростковом возрасте. Рассмотрены направления научного поиска предрасположенности к атеросклерозу: патология рецепторного аппарата ЛПНП (липопротеида низкой плотности), генетически обусловленные нарушения аполипопротеидной структуры липопротеидов, нарушения синтеза и метаболизма гомоцистеина, состояние свертывающей системы крови, структуры HLA-антигенов. Приводятся возможные направления профилактики атерогенеза и выявленных нарушений среди детей и подростков. Ключевые слова: атеросклероз, дети и подростки, дислипидемия, гомоцистеинемия, апопротеиды, ЛПНП-рецептор.

Атеросклероз (А), согласно определению ВОЗ, - это переменная комбинация изменений интимы артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения меди в артериальной стенке. Стенозирующий А и последующая эмболизация сосудистого русла, сопровождаемая ишемией тканей, является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран. Среди причин, способствующих его развитию, выступают на первый план социально-экономические, урбанизационные факторы: характер питания (потребление рафинированной, высокоочищенной пищи, как сахар, мука высшего сорта, рафинированное масло, употребление большого количества простых углеводов, мононенасыщенных жиров); низкая физическая активность; состояние хронического стресса, а также - генетическая предрасположенность.

Последний фактор предрасположенности к А. доказан выявленными морфологическими изменениями на стенках крупных артериальных сосудов в подростковом и молодом возрасте, схожими с атеросклеротическим процессом у взрослых больных А. Данное исследование PDAY (The pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Young), проведено среди 3000 человек в возрасте 15-34 года [35]. Выявлена связь с традиционными факторами риска и морфологическими изменениями артериальных стенок уже в подростковом возрасте.

Рассматривая генетическую составляющую А. в отношении детей и подростков, следует учитывать в подавляющем большинстве случаев первостепенное влияние внешней среды, а именно воспитательных моментов, характера питания и уровня физической активности родителей, т.е. состояние среды в которой проживает и учится ребенок, его взаимоотношения в коллективе, отношение к курению, пищевые привычки в семье. Иногда эти внешнесредовые, ненаследуемые факторы выступают на передний план среди причин, способствующих А. и могут быть недооценены при беглом анализе истоков атерогенеза.

К генетически детерминированным факторам относят: пол, тип телосложения (конституции), личностные особенности, определенное строение коронарных сосудов и аорты, а также нарушения в свертывающей системе (склонность к

гиперкоагуляции), артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, а также нарушения липидного обмена в виде повышения уровней холестерина, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), нарушения строения и функционирования рецепторного аппарата ЛПНП.

Уместно будет вспомнить процесс обмена холестерина для понимания возможных механизмов нарушений и последующего развития гиперлипотеидемии (ГЛП) [3].

Поступившие с пищей экзогенные триглицериды (ТГ) и холестерин (ХС) (примерно 100 мг и 1 г в сутки у взрослого человека, соответственно) в энтероцитах инкорпорируются в хиломикроны (ХМ) и с током лимфы попадают в кровь, откуда поступают к клеткам жировой ткани и по капиллярам к мышечным клеткам. В результате последующего гидролиза под воздействием липопротеидлипазы и посредством распознавания апопротеида С II, содержащихся на поверхности хиломикронов, освобождаются жирные кислоты и моноглицериды, а ХМ превращаются в «осколки» (ремнанты), богатые ХС и бедные ТГ. Они захватываются печенью посредством распознавания входящего в них апопротеида Е и поступают внутрь гепатоцита, где затем ХС превращается в конечный продукт своего метаболизма – желчные кислоты и в последующем выделяется в просвет duodenum. Часть его удаляется, а часть обратно всасывается и вновь включается в метаболизм.

Таблица 1

Химическая характеристика состава основных классов липопротеидов

	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	Лп (а)	ЛПВП ₁	ЛПВП ₂
Белок (% содержания)	B48, C, C2, C3, A1, A2 (2%)	B100, E, C2, C3 (10%)	B100, E (18%)	B100 (25%)	Apo(a)-B100 (30%)	A1, A2, C3, E (55%)	
Триглицериды	85%	50%	26%	10%	6%	4%	
Холестерин	1%	7%	12%	8%	8%	2%	
Эфиры ХС	3%	13%	12%	37%	36%	15%	
Фосфолипиды	9%	20%	22%	20%	20%	24%	

Эндогенные триглицериды синтезируются в печени из поступающих извне жирных кислот, глицерина и ХС, а затем выбрасываются в кровь в составе ЛПОНП. Так же, как и при метаболизме экзогенных ТГ в капиллярах мышечной и жировой ткани под действием липопротеидлипазы происходит гидролиз ТГ, после чего ЛПОНП превращаются в короткоживущие липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП). Затем они метаболизируются: 1) печенью, через распознавание содержащихся в них апопротеидов Е и В100, 2) с образованием ЛПНП при участии печеночной липазы, основной функцией которых является транспорт ХС к внепеченочным клеткам. Катаболизм ЛПНП осуществляется несколькими путями: 1) внепеченочными паренхиматозными клетками посредством взаимодействия с ЛПНП-рецептором (основной путь); 2) системой фагоцитирующих макрофагов-«скевенджеров» (мусорщиков), которые связавшись с ЛПНП превращаются в пенистые клетки и, как известно, играют ключевую роль в атерогенезе; 3) печенью – с образованием желчных кислот.

Избыток накопившегося в периферических клетках ХС удаляют ЛПВП посредством связывания с рецептором, узнающим содержащийся в них апопротеид А I, которые транспортируют частично ХС в печень, где из него образуются желчные кислоты, а частично передают его ЛПОНП [1].

Таким образом, группу риска угрожаемых по развитию А составляют дети, у которых имеет место повышение уровня ХС, ЛПНП, его апопротеида В, а также сочетанное повышение уровня ТГ и снижение ЛПВП.

Среди различных наследственно обусловленных генетических причин А., выделяют моногенные формы, представляющие наследственные формы ГЛП для которых характерно раннее развитие ИБС и А.

С учетом классификации гиперлипидемий (по Фридериксону, 1967; ВОЗ, 1970) выделяют ряд форм семейных гиперлипидемий: I, II А, III, IV типов. Они характеризуются различным соотношением содержания холестерина, его фракций и ТГ.

I тип гиперлипопротеидемии (ГЛП) обусловлен нарушением лизиса хиломикрон (основная транспортная форма пищевых ТГ, всосавшихся в кишечнике (90,0%) и ХС (10,0%) в капиллярах жировой ткани и мышцах в результате отсутствия и/или дефицита липопротеидлипазы, либо генетического дефекта апопротеида, связанного аутосомно-рецессивным типом наследования. Диагностируется данный тип ГЛП у детей на основании снижения уровня липопротеидлипазы, выраженной гиперлипопротеидемией, а также коликами в верхних отделах живота, гепатолиенальным синдромом, панкреатитом. Сыворотка крови *ad oculus* имеет молочно-мутный цвет (взятая натошак!) за счет значительного увеличения ТГ. Данный тип ГЛП встречается довольно редко (1:10000). Риск А не выше, чем в популяции.

Наиболее часто встречаемой и хорошо изученной является ГЛП II А типа, возникающая вследствие замедления распада ЛПНП (транспортная форма, доставляющая Х. органам и тканям) и вследствие этого-замедления элиминации ХС [5]. Маркером данного нарушения является патология рецепторного аппарата ЛПНП, расположенного на поверхности цитоплазматической мембраны клеток. Данное нарушение биохимически проявляется повышением уровня ЛПНП и ХС, а клинически – ксантомами, преждевременным развитием ИБС и А. Во многих странах установлено несколько разновидностей изменений гена, кодирующего синтез рецептора для ЛПНП [11,16,26]:

-так называемые нулевые аллели, когда полностью отсутствует рецепторный белок, т.е. нет ЛПНП – рецептора;

-синтезируется дефектный белок, имеющий замедленный транспорт к мембране клеток и разрушающийся преждевременно в эндоплазматическом ретикулуме клетки;

-синтезируется рецептор к ЛПНП с пониженной способностью связывать ЛПНП;

-образуется дефектный рецептор с последующим препятствием для поступления внутрь клетки связанных ЛПНП;

-образуется дефектный, укороченный белок рецептора, при котором происходит ускоренная дегградация самого рецептора.

Как отмечает К.С.Коейвоетс et al. [19] дети с нулевыми аллелями рецептора ЛПНП имеют значительно большее повышение уровня ЛПНП, чем носители других дефектов, это связано с высоким риском сердечно-сосудистой патологии их родителей. В данной работе авторы идентифицировали у 75 детей и подростков различные мутации гена, кодирующего синтез рецептора ЛПНП среди 645 пациентов с гиперхолестеринемией. Семейная отягощенность прослежена у 50,4 %

обследованных детей с нулевыми аллелями. Риск развития сердечно-сосудистой патологии их родителей значительно отличался при дефектной мутации гена ЛПНП рецептора (N543H/2393de19). В 2004 г. D.Y.Tai et al. описана мутация E207K в гене синтеза рецепторного белка ЛПНП [30], выявленная в детском и подростковом возрасте.

Кроме аномалий ЛПНП-рецепторного аппарата, приводящей к развитию А., в странах Западной Европы и США распространена с частотой 1:500 мутация самого апопротеида В, входящего в состав белковой части преимущественно ЛПНП [21]. При этом отмечена мутация в положении 3500 (замена аргинина на глутаминовую кислоту). О мутации гена, ответственного за синтез апопротеида В на 2 хромосоме у детей сообщает и A.J.Whitfield et al. [31]. Такой ЛПНП, в состав которого входит дефектный апо-В белок, уже не способен связываться с рецептором, и в результате чего развивается гиперхолестеринемия. В общей популяции встречаются гомозиготные (1:1000000) и гетерозиготные формы (с частотой 1:200-500), что соответствует распространенности наиболее частых наследственных болезней человека. Клинически у гетерозигот отмечается умеренная гиперхолестеринемия, увеличение фракции ЛПНП, ксантомаз сухожилий, ИМ в 35-45 лет. Наиболее тяжела гомозиготная форма, протекающая с выраженной гиперхолестеринемией и ГЛП липопротеидов низкой плотности, отложением липидов в коже, сухожилиях, роговице, развитием ИБС до 20 лет. Уровень ХС и ЛПНП уже в пупочной вене новорожденного выше нормы, сыворотка прозрачна, уровень ТГ – в норме.

Если ГЛП – II А сопровождается триглицеридемией, то это свидетельствует о ГЛП-II Б типе. Причина её происхождения не известна. Клинически она схожа с вышеописанным типом ГЛП II А, но при этом нередко отмечается непереносимость глюкозы.

Семейная гиперлипидемия III типа характеризуется аутосомно-рецессивным или доминантным типом наследования, наличием в плазме повышенного уровня ХС, ТГ, ЛПОНП, вследствие замедленного распада аномальных липопротеидов низкой плотности. Как полагают, дефект сопряжен с мутацией не только апопротеида В, но и апопротеида Е, входящего в состав белковой структуры липопротеида очень низкой и промежуточной плотности, являющихся ведущей транспортной формой эндогенного ТГ. Одним из «опознавательных знаков» данной липопротеидемии является лабильность показателей ХС и ТГ плазмы крови при ограничении углеводов в пищевом рационе. Частым спутником при этом являются ожирение, сахарный диабет, подагра. Заболевание проявляется довольно рано, ещё в подростковом возрасте и сопровождается ксантомами в области ягодиц, в складках суставов, ладоней, в интимах периферических и коронарных сосудов.

Семейная гипертриглицеридемия IV типа и её гетерозиготная форма характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и довольно высокой частотой встречаемости 1:100, гомозиготы не обнаружены. Она характеризуется умеренно высоким (10-15 ммоль/л) содержанием ТГ и избытком ЛПОНП на фоне нормальных или слегка повышенных значений ХС. Сравнительно легко диагностируется, т.к. является спутником ожирения и инсулинорезистентности. Сопровождается гиперинсулинизмом, а избыточное потребление углеводов приводит к усиленному синтезу эндогенных ТГ в печени. Данная гиперлипидемия является основой формирования метаболического синдрома и сопровождается

нередко гиперурикемией, ранним А, ксантоматозом, панкреатитом, артериальной гипертензией, а в последующем и сахарным диабетом 2 типа.

V тип ГЛП, как недавно установлено, возникает вследствие дефицита апопротеина класса С II, входящего в состав ХМ. Она практически не встречается в детской и подростковой популяции. В отличие от I типа, ей сопутствуют сахарный диабет, подагра, артериальная гипертензия. Риск развития А при этом не выше, чем в общей популяции. Она носит семейный характер, имеет аутосомный тип наследования.

Таким образом, гиперлипидемии I типа обусловлены хиломикронемией, II типа – увеличением концентрации липопротеидов низкой плотности, III типа – увеличением содержания липопротеидов очень низкой плотности, IV типа – отмечен гипертриглицеридемией.

Описанные моногенные формы ГЛП должны привлекать внимание клиницистов, в виду того, что для них характерно:

1. Раннее начало;
2. Сочетание с ожирением, гиперинсулинизмом;
3. Клинические проявления в виде ксантоматоза;
4. Отягощенная наследственность по раннему развитию АС.

Фенокопии гиперлипидемий могут быть обусловлены воздействием внешних факторов или их сочетанным действием, а именно: курением, нарушениями в пищевом рационе, низкой физической активностью, приемом контрацептивов, отрицательным воздействием травмирующих социальных факторов. Как правило, все вышеперечисленные причины, зачастую имеют начало формирования в семье, в детском и подростковом возрасте. Нередко приходится сталкиваться и с другими причинами инфаркта миокарда (ИМ) в возрасте до 40 лет. При этом имеет место так называемый коронаростастический вариант генеза ИМ нередко на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани, гиперстенического типа телосложения. Поэтому исследование липидного спектра крови следует проводить и среди родителей, перенесших ИМ. Подавляющее большинство форм ИБС представляет мультифакториальную патологию, т.е. для проявления генетического предрасположения необходимо неблагоприятное воздействие вышеуказанных средовых причин и, как правило, их совокупности.

Многочисленными исследованиями, проводимыми на популяционном уровне в 60-70 г.г. XX века доказано влияние такого генетического фактора, как пол пробанда. Известно, что начало атеросклеротического процесса у женщин происходит на 10-15 лет позже, чем у мужчин, что обусловлено не только гормональным фоном, но и гистологическими особенностями – более выраженной коронарной коллатеральной сетью сосудов, менее тонкой интимой артериальных сосудов у женщин, а также особенностями гистохимического строения стенок аорты и коронарных сосудов. Отмечается тесная связь между генетической детерминированностью конституции пробанда и частотой ИМ. Доказано, что чаще и раньше (примерно на 20 лет) ИМ отмечается у лиц с гиперстеническим, пикническим типом телосложения, что может быть обусловлено более высоким уровнем ХС в крови, особенностями строения крупных сосудов и аорты, изменениями в липидном и углеводном видах обмена, склонностью к артериальной гипертензии.

Определенный интерес представляет исследование риска развития А. среди моно-и дизиготных близнецов, недавно проведенное в Швеции [4]. Конкордантность по ИБС (когда оба близнеца страдают ИБС) среди монозиготных близнецов намного выше, чем среди дизиготных (75 и 30 %, соответственно). Относительный риск смерти от ИБС у мужчин, по данным тех же авторов, составляет 8,1 для монозиготных и 3,8 для дизиготных близнецов, а у женщин – 15,0 и 5,6, соответственно.

Генетические факторы риска ИБС, не связанные с липидным обменом, привлекают внимание в качестве маркеров предрасположенности к А. В 1996 г. на 27-й конференции (Bethesda, USA), посвященной проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, повышение в крови уровня гомоцистеина (ГЦ) названо одним из факторов риска [25]. К. McCully доказал связь между повышенным уровнем гомоцистеина в крови, нарушением метаболизма или недостатком фолиевой кислоты, и ранним развитием атеросклероза. Впоследствии во многих исследованиях была доказана роль повышения ГЦ [9] в патогенезе раннего инфаркта миокарда и тромбоваскулярной болезни, развитии тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпилепсия) и др.

Гомоцистеин – это аминокислота, содержащая сульфгидрильную группу, которая является продуктом метаболизма (деметиляции) пищевого метионина. ГЦ метаболизируется путем реметиляции или транссульфурации. Процесс метаболизма происходит с участием витаминов – фолиевой кислоты и её производных – фолатов в качестве кофакторов, а так же витаминов В2, В6, В12 и других. Нормальное содержание ГЦ в крови составляет 5-15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия могут вызывать многие факторы: различные заболевания и лекарственные препараты приводящие к снижению фолатов в плазме крови, генетические аномалии (мутации в генах таких важных ферментов, как цистатион-В-синтетазы (CBS), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), пищевой дефицит фолатов и витаминов группы В) [12].

Особого внимания заслуживают генетические дефекты. Наиболее частой генетической причиной тяжелой гипергомоцистеинемии и классической гомоцистеинурии (врожденной) является гомозиготная мутация CBS. Частота встречаемости этой патологии в общей популяции 1 на 300 тысяч, а результатом является увеличение уровня ГЦ натошак вплоть до 40 – кратного от нормы. Такой дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клинические проявления включают дислокацию хрусталика и другие глазные осложнения, задержку умственного развития, примерно в 50% случаев, деформации скелета, ранний атеросклероз и атеротромботические (сосудистые) осложнения. Примерно у половины нелеченных гомозигот сосудистые осложнения наблюдаются до 30-летнего возраста. Гетерозиготная форма проявляется гипергомоцистеинемией средней степенью тяжести, встречается чаще и составляет 0,3-1% в общей популяции [8].

Наиболее частым ферментным дефектом, который связан с умеренным повышением уровня ГЦ, является мутация в гене, кодирующем синтез фермента метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), который катализирует переход фолиевой кислоты в её активную форму. На сегодняшний день описано 9 мутаций гена MTHFR, расположенного в локусе 1p36.3. Самой частой из них является замена

C677T (в белке MTHFR – замещение аланина на валин), которая проявляется термолабильностью и снижением активности фермента MTHFR. При этом повышение содержания фолатов в пище способно предотвратить повышение концентрации ГЦ в плазме [23].

Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови напрямую коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, понижением активности антитромбина-III и эндогенного гепарина, а также с активацией выработки тромбоксана A2 [20]. В дальнейшем, подобные изменения вызывают микротромбообразование и нарушения микроциркуляции.

Поражение сосудов может быть обусловлено и иными эффектами ГЦ. Он может способствовать нарушению функции эндотелия [32], повреждению эндотелиальных клеток, пролиферации гладких мышечных клеток. Установлено, что ГЦ усиливает синтез тромбоксана A2 и агрегацию тромбоцитов, снижает защитное действие эндотелийзависимого релаксирующего фактора, повышает связывание липопротеида (а) с фибрином и обладает прокоагулянтной активностью. В ходе недавно проведенных исследований [24] была выявлена независимая связь между наличием легкой или умеренно выраженной гипергомоцистеинемии и развитием ИБС, ИМ, заболеваний периферических сосудов и сосудов мозга, инсульта, васкулопатии сердечного аллотрансплантата и смертностью от ИБС. Предполагается, что уровень ГЦ прямо коррелирует с частотой поражения сосудов. Повышение уровня ГЦ в крови натошак на каждые 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ИБС в 1,6 — 1,8 раза.

Изучению активности ГЦ, в т.ч. и у детей, посвящен ряд работ. При этом оценено состояние наследственной вариации белков, участвующих в коагуляции и в дальнейших тромботических осложнениях. В этом плане наиболее исследованной является однонуклеотидная замена C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, приводящая к снижению её содержания и повышению уровня ГЦ, способствующего повреждению эндотелия. Szamosi T et al. [29] выявили гипергомоцистеинемию у 32 детей и подростков среди 105 обследованных в возрасте 4-18 лет, родители которых имели признаки А. до 45-летнего возраста (частота составила – 30,5%, в группе контроля – 5,4%); причем повышение уровня ГЦ обнаружено почти у всех гомозигот, имеющих мутацию C677T гена, кодирующего синтез MTHFR. Гетерозиготные состояния сопровождались нормальными значениями ГЦ. При этом выявляется выраженная корреляционная зависимость между значениями этого показателя у детей и их родителей. Однако, Zak J. et al. [34] демонстрируют, что пациенты с ИБС имеют выраженную связь с мутацией в гене, ответственным за синтез ангиотензин I превращающего фермента, а не с мутацией C677T гена, кодирующего синтез MTHFR.

Доказано влияние генетически запрограммированных нарушений свертывающей системе крови: увеличение содержания фибриногена, снижение активности фибринолитической системы свертывания. Ещё одним предполагаемым фактором риска развития А является полиморфизм R353Q в гене, кодирующим синтез VII фактора свертывания крови, что обуславливает снижение его концентрации [10]. Генетические нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза, как установлено в последние годы, формируют предрасположенность к А., а именно полиморфизм C1565T в гене, кодирующем синтез гликопротеина IIIa (GPIIIa) –

интегрин, входящего в состав рецептора фибриногена на тромбоцитах [7]. О влиянии генотипа и его взаимосвязи с характером питания и содержанием фибриногена в крови, свидетельствует экспериментальная работа F.Rezaee et al.[7], в которой авторы предполагают определенную взаимосвязь с чувствительностью к А.

Остается неясным: как и посредством чего, наследственная предрасположенность реализуется на практике. Как установлено, к определенному ряду заболеваний (особенно аутоиммунных, что и не исключает и А. [2]) предрасполагает наличие определенных генных локусов, расположенных на коротком плече 6 хромосомы и образующих так называемую систему HLA (Human Leukocyte Antigens). Эти белки, синтезируемые генными локусами, обнаруживаются на поверхности ряда клеток и позволяют иммунной системе отличать свои и чужеродные структуры. Данные о связи показателей системы HLA с ИБС и А. весьма немногочисленны. Установлена ассоциация преждевременного коронарного А. и ИБС в сочетании с антигенами: A10; B35; DR2; возможно DR3 и DR5. Лица с семейным анамнезом ИБС, у которых был обнаружен A10, отличались от сверстников без этого антигена, более высокими значениями иммунореактивного инсулина. Наличие B35 ассоциировалось с увеличением активности фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена. У лиц с DR2, по сравнению с теми, у кого данный антиген отсутствовал, - оказался ниже уровень фракции ЛПВП и выше уровень тощачковой глюкозы [4].

Известна определенная роль воспалительного процесса на месте формирования атеросклеротической бляшки. Как установлено V.H.Sankar et.al. [28], полиморфизм гена, кодирующего синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухолей – 2, способствует развитию ИБС, что еще раз доказывает воспалительный характер заболевания. Среди 179 здоровых семей (STANISLAS cohort; [14]) выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями цитокинов TNF-а и IL-6 с одной стороны и apo-AI и ЛПВП с другой. Ранее установлена такая же роль и ряда других цитокинов: интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-а.

Полиморфизм в составе апополипротеидов и их ассоциаций выявлен у детей, родители которых перенесли инфаркт миокарда, страдают ИБС. Так в исследовании «Cardiovascular Risk in Young Finns», проведенном среди 2000 детей и подростков Финляндии, определено влияние полиморфизма апопротеидов А-I/ С-III/ А-IV Sst I и их ассоциаций на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, выявляемых при доплеровском УЗ-исследовании в М-режиме [17] и на концентрацию «опасного» ЛПНП, при этом установлено, полиморфизм апополипротеида В X ba I не оказывает влияния на толщину интимы артериальных сосудов.

Также к важным генетическим предикторам развития А. среди детей и подростков Hubacek J.A. et al. [15] относят мутацию гена, ответственного за синтез апополипротеида С I, входящего в состав триглицеридов. Как утверждает Garces C. et al. [13] к факторам, определяющим уровни холестерина, ЛПНП и апопротеида В являются низкий вес новорожденного и наличие мутаций апопротеида Е. Участие апопротеида Е в совокупности генетических маркеров предрасположенности к А., доказывают работы Malloy S.I. et al. [22]. Как известно, апопротеид Е ответственен за удаление холестерина. Ген, кодирующий его синтез-полиморфен и имеет 3 аллеля (ApoE-II, III, IV). Эти изоформы отличаются расположением аминокислот в положениях 112 и 158. Авторами выявлено вредное воздействие повышенной

экспрессии ЛПНП при наличии Apo E IV. Экспериментально установлено положительное действие диеты при наличии данной изоформы при гиперхолестеринемии.

По данным Jip A.G. et al. [33] на основании результатов длительно проводимого Фрамингемского исследования установлено наличие хромосомных мутаций 1q31, 3q29, 10q26, 14p12, 14p13, 16q24, 18p11, 19q13 среди лиц, имеющихотягощенную наследственность по развитию атерогенных дислипидемий. Указанные мутации приводят к изменениям в синтезе апопротеидов.

Таким образом, основными современными направлениями научного поиска генетических маркеров А. являются: исследование аполипопротеидного состава липопротеидов, изучение обмена и повреждающего воздействия гомоцистеина, состояние свертывающей системы, системы HLA.

Профилактика А должна быть первичной среди лиц с повышенным генетическим риском. Формирование таких групп необходимо начинать со здоровых, имеющих в анамнезе двух ближайших родственников (1 степень родства) в возрасте до 60 лет с нарушением коронарного, мозгового и/или периферического кровообращения или одного родственника моложе 35-40 лет с подобными заболеваниями [6].

При обнаружении моногенного дефекта необходимо поставить на диспансерный учет родственников пробанда и в последующем провести комплекс профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития А и его форм.

При выявлении детей и подростков, имеющих моногенные дефекты липидного обмена, необходимо учитывать: данные семейного анамнеза, т.е. наличие в родословной пробанда данных о заболевании родственников в возрасте до 20, а также до 40-50 лет случаев ИМ, ИБС, острой коронарной недостаточности, внезапной смерти, сердечной недостаточности неревматического происхождения, аритмии, наличие перемежающейся хромоты, нарушений мозгового и периферического кровообращения. Следует обратить особое внимание на заболеваемость ближайших родственников сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ожирением. При этом необходимо исключить причины вторичных ГЛП (коллагенозы, гепатит, нефротический синдром, эндокринную патологию).

Профилактические мероприятия проводятся в комплексе [31]. Акцент при этом делается на немедикаментозный характер, прежде всего с помощью диетотерапии: уменьшении поступления пищи, богатой ХС, дополнительном введении полиненасыщенных жирных кислот, клетчатки. При II типе ГЛП снижение потребления жиров и углеводов на 30-40 % (животного происхождения). III тип требует резкого сокращения калорийности за счет снижения общего жира до 40-50 %. При IV типе ГЛП уменьшается в рационе уровень углеводов до 50,0%, жиров до 30,0 %. Kawashiri M. et al. [38] сообщают о снижении степени поражения аорты в эксперименте при комбинированном воздействии гипохолестеринемической диеты и экспрессии гена ApoA-I при дефекте рецептора ЛПНП.

Параллельно диетотерапии проводится ряд мероприятий, направленных на нормализацию физической активности, предотвращению курения. Социальная адаптация должна заключаться в профессиональной ориентации с исключением работы в ночное время, с фиксированным положением тела, исключением трудоустройства в пищевой, мясомолочной промышленности. Исключить работу в

качестве повара, кондитера, в сфере питания. Социально-психологическая адаптация должна быть направлена на ликвидацию эмоциональных конфликтов, на создание размеренного темпа работы и эмоциональной устойчивости.

Литература

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология.-т.1.-Киев: Здоров'я, 1997.-С.261-292.
2. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков.-Мн.: Выш. шк., 2003.-С.21-24.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза.-Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».-М., 2004.-с.7.
4. Добрджигинидзе Л.М., Максимов С.М., Манишкина Р.П. Ассоциация HLA-A10, B35 и DR2 с атерогенными изменениями показателей углеводного обмена, липидтранспортной и фибринолитической систем крови у лиц с семейным анамнезом ранней ИБС.-Кардиология.-2000.-N3.-С.4-10.
5. Касап В.А. Атеросклероз: Метод. реком. / В.А.Касап, В.Ю.Зиновкина, Ф.И.Висмонт.-Мн.:МГМИ,2000.-39 с.
6. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей.-М.: Медицина, 1990.-С.226-231.
7. Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Никитина А.А.и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.-Кардиология.-2005.-N7.-С.10-14.
8. Boers G.H., Smals A.G., Trijbels F.J., Fowler B., Bakkeren J.A., Schoonderwalt H.C., et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease.-N Engl J Med.-1985.-Vol.313.-709 — 715.
9. Clarke R., Daly L., Robinson K., Naughten E., Cahalane S., Fowler B., et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med.-1991.-Vol.324.-P.1149 — 1155.
10. Feng G.I., Tofler G.H., Larson M.G., O'Donnell C.J. Factor VII gene polymorphism, factor VII levels and prevalent cardiovascular disease. The Framingham Heart Study.-Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.-2000.-Vol.20.-P.593-598.
11. Francova H., Trbusek M., Zapletalova P., Kuhrova V. New promoter mutations in the low-density lipoprotein receptor gene which induce familial hypercholesterolaemia phenotype: molecular and functional analysis.-J.Inherit.Metab.Dis.-2004.-Vol.27, N4.-P.523-528.
12. Folsom A.R., Nieto J., McGovern P.G., Tsai M.Y., Malinow M.R., Eckfeldt J.H., et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.-Circulation.-1998.-Vol.98.-P.204-210.
13. Garces C., Benavente M., Ortega H. et al. Influence of birth weight on the apoE genetic determinants of plasma lipid levels in children.-Pediatri.Res.-2002.-Vol.52, N6.-P.873-878.
14. Haddy N., Sass C., Drosch S. et al. IL-6, TNF-I and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort.-Atherosclerosis.-2003.-Vol.170, N2.-P.277-283.
15. Hubacek J.A., Pistulkova H., Skodova Z. et al. Antagonistic effect of the insertion/deletion (HpaI) polymorphism in the regulatory part of the gene for

apolipoprotein CI in children with high and low levels of cholesterol.-Cas.Lek.Cesk.-2004.-Vol.143, N2.-P.94-96.

16. Idzior-Walus B., Sieradzki J., Kostner G. et al. Familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: Biochemical characteristics and molecular analysis of a new LCAT mutation in a Polish family.-Atherosclerosis.-2005.-Vol.25.

17. Islam M.S., Raitakari O.T., Juonala M. et al. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV SstI and apolipoprotein B XbaI polymorphisms and their association with carotid artery intima-media thickness in the Finnish population. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study.-Atherosclerosis.-2004.-Vol.166, N3.-P.411-418.

18. Kawashiri M., Zhang Y., Pure E. et al. Combined effects of cholesterol reduction and apolipoprotein AI expression on atherosclerosis in LDL receptor deficient mice.-Atherosclerosis.-2003.-Vol.165, N1.-P.15-22.

19. Koeijvoets K.C., Wiegman A., Rodenburg J. et al. Effect of low-density lipoprotein mutation on lipoproteins and cardiovascular disease risk: a parent-offspring study.-Atherosclerosis.-2005.-Vol.180., N1 – P.93-99.

20. Lee A.J., Lowe G.D., Woodward M., Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study.-Br Heart J.-1993.-Vol., N69.-P.338 — 342.

21. Loggen U., Boden A., Baron H. et al. Apolipoprotein B-100 gene mutations and cholesterol control in German patients.-Atherosclerosis.-2003.-Vol.166, N2.-P.411-412.

22. Malloy Sudi I., Alfenburg M.K., Knouff C. et al. Harmful effects of increased LDLR expression in mice with human Apo E 4 but not Apo E 3.-Atherosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. – 2004.-Vol.24, N1.-P. 91-97.

23. Morgan H.E., Baker K.M. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence.-Circulation.-1991.-Vol.83.-13 — 25.

24. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H., Ueland P.M., Farstad M., Vollset S.E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease.-N Engl J Med.-1997.-Vol.337.-P.230 — 236.

25. Pasternak R.C., Grundy S.M., Levy D., Thompson P.D. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease.-J Am Coll Cardiol.-1996.-Vol.27.-P.978 — 990.

26. Pauciullo P., Giannino A., De Michele M. et al. Increased carotid artery intima-media thickness is associated with a novel mutation of low-density lipoprotein receptor independently of major cardiovascular risk factors.-Metabolism.-2003.-Vol.52, N11.-P.1433-1438.

27. Rezaee F., Maas A., Maat M.P.M. et al. Effect of genetic background and diet on plasma fibrinogen in mice. Possible relation with susceptibility to atherosclerosis.-Atherosclerosis.-2002.-Vol.164, N1.-P.37-44.

28. Sankar V.H., Girisha K.M., Gilmour A. et al. TNFR 2 gene polymorphism in coronary artery disease.-Indian.J.Med.Sci.-2005.-Vol.59, N3.-P.104-108.

29. Szamosi T., Roth E., Szamosi T. Jr. et al. Hyperhomocysteinemia, enzyme polymorphism and thiobarbituric Acid reactive system in children with high coronary risk family history.-J.Am.Coll.Nutr.-2004.-Vol.23., N5.-P.386-390.

30. Tai D.Y., Chen G.J., Tso A. et al. E207K mutation of low-density lipoprotein receptor in familial hypercholesterolemia.-*J. Formos. Med. Assoc.*-2004.-Vol.103, N3.-P.225-229.
31. Whitfield A.J., Marais A.D., Robertson K. et al. Four novel mutations in APOB causing heterozygous and homozygous familial hypobetalipoproteinemia.-*Hum.Mutat.*-2003.-Vol.22, N2.-P.178.
32. Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I., Cheung A.S., Chan L.T., Sun Y.Y., et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans.-*Circulation*-1997.-Vol.96.-P.2542 — 2544.
33. Yip A.G., Ma Q., Wilcox M. et al. Search for genetic factors predisposing to atherogenic dyslipidemia.-*BMC Genet.*-2003.-Vol.31, N4, suppl.N1.
34. Zac I., Niemec P., Sarecka B. et al. Carrier-state of D allele in ACE gene insertion/deletion polymorphism is associated with coronary artery disease, in contrast to the C677T transition in the MTHFR gene.-*Acta Biochim.Pol.*-2003.-Vol.50, N2.-P.527-534.
35. Zieske A.W., Malcom G.T., Strong J. P. Natural history and factors of atherosclerosis in children and young: the PDAY study. – *Pediatr. Patol. Mol. Med.*-2002.-Vol.21, N2.-P.213-237.