

**Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез**Ершова А. И.<sup>1</sup>, Аль Раши Д. О.<sup>2</sup>, Иванова А. А.<sup>2</sup>, Аксенова Ю. О.<sup>2</sup>, Мешков А. Н.<sup>1</sup>

В соответствии с современными клиническими рекомендациями основной целью терапии для снижения сердечно-сосудистого риска является достижение целевого уровня липидных показателей. Целый ряд заболеваний, с которыми пациенты ежедневно обращаются к врачу, лекарственные препараты, назначаемые в рутинной клинической практике, а также нарушения в диете способны вызывать развитие нарушений липидного обмена, называемых вторичными гиперлипидемиями. Выявление и лечение (или устранение) вторичных причин гиперлипидемий может способствовать повышению эффективности лечения больных с нарушениями липидного обмена. В данном обзоре представлены основные состояния и патогенетические механизмы, обуславливающие развитие вторичных гиперлипидемий.

**Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):74–81**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>

**Ключевые слова:** вторичная гиперлипидемия, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая болезнь почек, холестаз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Ершова А. И.\* — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Аль Раши Д. О. — студентка 6 курса факультета Международ-

ной школы "Медицина будущего" по специальности Лечебное дело, ORCID: 0000-0001-9821-3925, Иванова А. А. — студентка 5 курса факультета Лечебное дело, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Аксенова Ю. О. — студентка 4 курса факультета Международной школы "Медицина будущего" по специальности Лечебное дело, ORCID: 0000-0002-6546-2535, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
alersh@mail.ru

Апо — аполипопротеин, ЖК — жирные кислоты, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛпХ — липопротеид Х, НАД — никотинамидадениндинуклеотид, НС — нефротический синдром, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СЕТР — белок-переносчик эфиров холестерина, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9, SREBP — белок, связывающий стерол-регуляторный элемент.

Рукопись получена 26.04.2019

Рецензия получена 13.05.2019

Принята к публикации 20.05.2019

**Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis**Ershova A. I.<sup>1</sup>, Al Rashi D. O.<sup>2</sup>, Ivanova A. A.<sup>2</sup>, Aksenova Yu. O.<sup>2</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>

In accordance with modern clinical guidelines, the main aim of therapy for cardiovascular risk reducing is achievement of target level of lipid parameters. Some common diseases, medications prescribed in routine clinical practice, as well as dietary disorders can cause the development of lipid metabolism disorders, called secondary hyperlipidemias. Identification and treatment (or elimination) of secondary causes of hyperlipidemia may contribute to the effectiveness of treatment of patients with lipid metabolism disorders. This review presents the underlying conditions and pathogenetic mechanisms responsible for the development of secondary hyperlipidemia.

**Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):74–81**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>

**Key words:** secondary hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypothyroidism, chronic kidney disease, cholestasis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow;

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Al Rashi D. O. ORCID: 0000-0001-9821-3925, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Aksenova Yu. O. ORCID: 0000-0002-6546-2535, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233.

**Received:** 26.04.2019 **Revision Received:** 13.05.2019 **Accepted:** 20.05.2019

Нормализация липидных показателей представляет собой первичную цель в снижении сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. Современные клинические рекомендации, посвященные ведению больных с гиперлипидемиями, указывают на то, что клиницисты должны оценивать основные состояния, которые могут вызывать или усугублять дислипидемии, прежде чем начинать или усиливать лечение у своих пациентов [1-3]. Эти состояния называют вторичными при-

чинами дислипидемий. Хотя точная распространенность вторичных дислипидемий неизвестна, растущая частота заболеваний, предрасполагающих к их развитию, таких как ожирение, сахарный диабет (СД) и др., свидетельствует о том, что эти изменения очень распространены в ежедневной практике кардиолога [4]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ частота лиц с повышенным уровнем общего холестерина (ХС) (>5,2 ммоль/л) составила 54,9% [5].

Выявление вторичных гиперлипидемий играет важную роль в диагностике и эффективности лечения больных. Во-первых, как и первичные дислипидемии, вторичные изменения липидного обмена значительно увеличивают риск сердечно-сосудистых событий [4]. Во-вторых, некоторые заболевания, сопровождающиеся развитием дислипидемии, являются серьезными патологиями, которые следует распознать как можно раньше (например, гипотиреоз, СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и др.), и дислипидемия может служить подсказкой к диагнозу. В-третьих, диагностика основного заболевания или причины вторичной гиперлипидемии может изменить последующие решения о лечении (например, нормализовав функцию щитовидной железы, можно нормализовать липидный обмен без назначения гиполипидемической терапии или, обнаружив в терапии пациента препарат, вызывающий у него вторичную гиперлипидемию, можно, при отсутствии противопоказаний, отменить его или заменить на другой). В-четвертых, лечение основного заболевания может улучшить липидный обмен, потенциально уменьшая потребность в гиполипидемической терапии. В-пятых, некоторые дислипидемии могут казаться невосприимчивыми к медикаментозному лечению при наличии постоянной нераспознанной вторичной причины (например, нелеченный СД 2 типа или чрезмерное употребление алкоголя могут сделать медикаментозную терапию гипертриглицеридемии гораздо менее эффективной) [4, 6].

В данном обзоре представлены основные причины и механизмы развития вторичных гиперлипидемий.

#### **Нарушения питания как причина гиперлипидемий**

**Насыщенные жиры.** Высокое содержание в ежедневном рационе насыщенных жиров является фактором развития вторичной гиперлипидемии. Насыщенные жирные кислоты (ЖК) способны снижать уровень экспрессии мРНК рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП), что увеличивает содержание ЛНП в крови. Кроме того, при метаболизме насыщенных жиров образуются хиломикроны (ХМ) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) меньшего размера, чем при метаболизме ненасыщенных жиров. Такие ХМ и ЛОНП дольше расщепляются ЛПЛ и обладают повышенной атерогенностью [7]. Насыщенные ЖК в наибольшей степени влияют на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП): увеличение на 0,02-0,04 ммоль/л с каждым 1% дополнительной энергии, поступающей из насыщенных жиров [1].

**Транс-жиры.** Частично гидрогенизированные ЖК промышленного происхождения являются основным источником транс-жиров, поступающих с пищей. Транс-жиры повышают синтез эндогенного ХС

и аполипопротеина В100 (АпоВ100), а также увеличивают активность белка-переносчика эфиров ХС, отвечающего за перенос эфиров ХС с липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на ЛНП. Это может частично объяснять механизм возникновения гиперлипидемии (преимущественно повышения уровня ХС-ЛНП и снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП)) [8]. Ограничение потребления транс-жиров является ключевой мерой диетической профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1].

**Легкоусвояемые углеводы.** Метаболизм глюкозы и липидов тесно взаимосвязан, поэтому любые изменения метаболизма углеводов, вызванные значительным поступлением глюкозы с пищей, также будут вызывать повышение концентрации триглицеридов (ТГ) [1]. Избыточное потребление в пищу продуктов с высоким гликемическим индексом приводит к постпрандиальной гипергликемии, которая влечет за собой повышение уровня инсулина. Инсулин активирует белок-переносчик глюкозы, глюкозный транспортёр 4 типа (ГЛЮТ-4), на адипоцитах, клетках сердечной и скелетной мускулатуры, а также на других инсулин-чувствительных клетках. За счет ГЛЮТ-4 глюкоза поступает в клетку и в результате избыточной продукции восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) в цикле Кребса метаболизируется до ЖК, что влечет за собой развитие гипертриглицеридемии [9]. Поступающие с пищей углеводы нейтрально влияют на уровень ХС-ЛНП, однако при длительном потреблении богатой углеводами пищи развивается инсулинорезистентность клеток [9].

**Алкоголь.** Употребление алкоголя оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ. У пациентов с гипертриглицеридемией прием алкоголя даже в небольшой дозе может вызвать дальнейшее повышение концентрации ТГ. В общей популяции пациентов, однако, алкоголь оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ, только если его потребление превышает допустимый предел [1].

Алкоголь оказывает неблагоприятное влияние на окисление ЖК, что ведет к накоплению липидов в печени. Алкоголь оказывает прямое и косвенное токсическое воздействие на печеночные митохондрии и их компоненты, что в конечном итоге ухудшает способность митохондрий окислять ЖК [10]. Алкоголь метаболизируется в печени двумя основными путями: окислительным (за счет ферментов алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы) и неокислительным (за счет цитохрома P450 2E1). Этанол преобразуется алкогольдегидрогеназой в ацетальдегид и далее метаболизируется в ацетат митохондриальным ферментом ацетальдегиддегидрогеназой. Обе реакции связаны с восстановлением никотинамидадениндинуклеотида (НАД) до НАДН.

Избыток НАДН активирует глюконеогенез и синтез ЖК. Также ацетальдегид индуцирует липогенез за счет ингибирования PPAR $\alpha$  (ядерных альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом), главного транскрипционного фактора, активирующего гены, вовлеченные в окисление, транспорт и экспорт ЖК, в частности посредством увеличения экспрессии SREBP-1c (белка 1, связывающего стерол-регуляторный элемент). Повышенный синтез ЖК приводит к накоплению малонил-коэнзима А, который подавляет транспорт ЖК в митохондриях и их окисление карнитин-пальмитилтрансферазой 1 (CPT-1) [10, 11]. Кроме  $\beta$ -окисления и липогенеза, алкоголь также влияет на экспорт ЛОНП за счет подавления фосфатидилхолина и снижения синтеза апобелков [11].

**Нервная анорексия.** В одном из систематических обзоров и мета-анализе литературы были проиллюстрированы изменения липидного профиля у пациентов с нервной анорексией в виде повышения концентрации ОХ, ЛВП, ЛНП и триглицеридов [12]. Предполагают, что при нервной анорексии может развиваться повышенное всасывание жиров кишечником вследствие изменений в микробиоте, о чем свидетельствуют более высокие концентрации фитостеролов, в частности кампестерола и бета-ситостерола, у пациентов с нервной анорексией [13]. При анорексии отмечается также снижение тиреоидных гормонов, поэтому могут быть прослежены схожие с гипотиреозом патогенетические механизмы развития дислипидемии [14].

#### **Заболевания, вызывающие развитие гиперлипидемий**

**Ожирение.** Дислипидемия при ожирении характеризуется повышенным уровнем ТГ натощак и после еды (постпрандиальная триглицеридемия) в сочетании с преобладанием атерогенных мелких плотных ЛНП и низкого уровня ХС-ЛВП. Гипертриглицеридемия может быть основной причиной других липидных нарушений, в частности за счет повышенного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень и как результат накопления в печени ТГ. Это приводит к усилению печеночного синтеза больших ЛОНП, что, в свою очередь, затрудняет липолиз ХМ из-за конкуренции за связывание с липопротеинлипазой (ЛПЛ), способствующей образованию повышенного количества ремнантов липопротеидов, богатых ТГ, которые затем транспортируются в печень [15]. При ожирении липолиз также ухудшается из-за снижения уровня экспрессии мРНК ЛПЛ в жировой ткани и снижения активности ЛПЛ в скелетных мышцах [16]. Гипертриглицеридемия, кроме того, вызывает повышенный обмен эфиров ХС и ТГ между ЛОНП, ЛВП и ЛНП с помощью CETP. Это приводит к снижению концентрации ХС-ЛВП и сни-

жению содержания ТГ в ЛНП. Кроме того, печеночная липаза удаляет ТГ и фосфолипиды из ЛНП, что тоже способствует образованию мелких плотных ЛНП [17].

Липидные нарушения, наблюдающиеся при ожирении, являются типичными признаками метаболического синдрома. Важной связью между ожирением, метаболическим синдромом и дислипидемией, по-видимому, является развитие резистентности к инсулину в периферических тканях, ведущее к усилению поступления ЖК в печень из пищи, в результате внутрисосудистого липолиза и из жировой ткани, устойчивой к антилипидолитическим эффектам инсулина [15].

**Сахарный диабет 2 типа.** Дислипидемия при СД 2 типа развивается у 72-85% больных [18]. Изменения липидного профиля опережают развитие СД 2 типа на несколько лет и часто наблюдаются у пациентов с центральным ожирением, метаболическим синдромом [1]. В основе нарушений липидного обмена при СД 2 типа лежит инсулинорезистентность, приводящая к повышению таких липидных частиц, как ХМ, ЛОНП, ЛНП, и снижению ЛВП [18].

При инсулинорезистентности повышается активность гормона кишечника, глюкагоноподобного пептида 2 (GLP-2), увеличивающего концентрацию АроВ48. За счет повышения секреции АроВ48 и экспрессии микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР) усиливается синтез ХМ и развивается постпрандиальная гиперлипидемия [19]. Из-за низкой активности ЛПЛ и повышенного плазменного уровня АроС-III, ингибитора ЛПЛ, у пациентов с инсулинорезистентностью снижается катаболизм ХМ [20].

В результате снижения ингибирования инсулином гормончувствительной липазы, в жировой ткани усиливается липолиз и поступление большого количества свободных ЖК в печень, что способствует образованию ЛОНП. Кроме того, инсулин оказывает непосредственное влияние на сборку ЛОНП за счет снижения активности фосфатидилинозитол-3-киназы и повышения фосфорилирования белка FOXO1, который усиливает экспрессию МТР, отвечающего за сборку липопротеидных частиц [19]. Более того, за счет усиленной экспрессии SREBP-1c на фоне инсулинорезистентности усиливается липогенез [19]. Гиперпродукция ЛОНП при СД 2 типа может способствовать снижению уровня адипонектина в плазме крови за счет снижения окисления в мышцах и подавление 5'АМФ-активируемой протеинкиназы в печени, ведущих к повышению уровня СЖК в плазме крови и как результат усилению липогенеза. К развитию гиперлипидемии при СД 2 типа также приводит снижение катаболизма ЛОНП за счет снижения активности ЛПЛ и повышения уровня апобелка АпоСIII [20].

У пациентов с СД 2 типа в связи со снижением инсулин-опосредованной экспрессии ЛНП-рецепторов значительно снижается их количество на поверхности гепатоцитов, что приводит к нарушению катаболизма ЛНП [18].

Кроме того, при СД 2 типа может происходить гликирование апобелков (АпоВ, АпоС, АпоЕ), что уменьшает связывание ЛОНП и ЛНП с апобелками и тем самым затрудняет катаболизм липопротеидных частиц [21].

В результате повышения активности СЕТР на фоне гипертриглицеридемии и усиления активности печеночной липазы образуются мелкие плотные ЛНП и снижается количество крупных, богатых холестерином, ЛВП [22]. У пациентов с СД2 типа ЛВП обладают сниженной способностью захватывать холестерин из клеток, что обусловлено уменьшением экспрессии мембранного транспортера ABCA1, ответственного за первый этап переноса ХС с клеточных мембран на ЛВП. Снижение активности ABCA1 может быть связано с его гликированием [18, 21].

**Неалкогольная жировая болезнь печени.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается печеночным проявлением метаболического синдрома, при котором развивается стеатоз (внутрипеченочное накопление липидов) при отсутствии явных заболеваний печени и чрезмерного употребления алкоголя. Стеатоз развивается, когда скорость поступления липидов в печень превышает скорость их выхода [23]. При НАЖБП наблюдается высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП, что свидетельствует об атерогенной дислипидемии. Инсулинорезистентность, которая описана в разделе про СД 2 типа, чаще всего лежит в основе развития НАЖБП, но и сама НАЖБП также может выступать в качестве фактора дальнейшего прогрессирования инсулинорезистентности и дислипидемии. Снижение секреции адипонектина, обладающего антиатерогенными, противовоспалительными и антифибротическими свойствами, в сочетании с повышением секреции лептина, обладающего противоположными эффектами, способствует прогрессированию НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита [23, 24].

**Сахарный диабет 1 типа.** Липидный профиль у больных СД 1 типа с контролем гликемии является "сверхнормальным": для них характерен сниженный уровень ТГ и ХС-ЛНП в сочетании с ХС-ЛВП на уровне верхней границы нормы или даже несколько выше. Это объясняется подкожным введением инсулина, который способствует увеличению активности ЛПЛ в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, интенсивному метаболизму частиц ЛОНП. Однако при плохо контролируемом СД 1 типа в связи с недостаточным уровнем инсулина, нарушением его регуляторных функций и выраженной гипергликемией (как и при

СД 2 типа) может развиваться дислипидемия, которая проявляется увеличением количества ТГ и снижением ХС-ЛВП [1, 18, 25].

**Синдром поликистозных яичников.** У более чем 70% женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) развивается дислипидемия. В основе нарушения липидного обмена у больных с СПКЯ прежде всего лежит метаболический синдром, развитие которого характерно для СПКЯ. Однако инсулинорезистентность при СПКЯ может быть обусловлена и непосредственно гиперандрогенией. Дислипидемия при СПКЯ характеризуется высоким уровнем ТГ, повышенным уровнем ЛНП и низким уровнем ЛВП [26].

**Гипотиреоз.** Нарушения обмена липидов наблюдаются как при манифестном, так и при субклиническом гипотиреозе. Дислипидемия при гипотиреозе проявляется повышением уровня общего ХС и ХС-ЛНП с незначительным повышением ТГ. Уровень ХС-ЛНП увеличивается прямо пропорционально снижению функции щитовидной железы. Колебания в концентрациях ХС-ЛВП при гипотиреозе остаются в пределах нормы или их уровень может быть незначительно повышен [27].

Тиреоидные гормоны стимулируют экспрессию ЛНП-рецепторов посредством активности белка, связывающего стерол-регулирующие элементы (SREBP-2), или напрямую, влияя на промотор ЛНП-рецепторов [28]. При гипотиреозе количество ЛНП-рецепторов снижается, что приводит к замедлению клиренса и обмена циркулирующих ХС-ЛНП, это, в свою очередь, и приводит к повышению уровня ХС-ЛНП в плазме крови [29].

Кроме того, при гипотиреозе нарушается синтез желчных кислот вследствие пониженной экспрессии 7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1), ключевого фермента синтеза желчных кислот из ХС в печени, а также снижения экспрессия генов, кодирующих АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABCG5/8), перемещающие ХС из гепатоцитов в желчь, тем самым замедляя печеночный захват ХС из кровеносного русла и увеличивая концентрацию внутрипеченочного ХС [27].

Вследствие сниженного влияния трийодтиронина на SREBP2 контролирующей активность гена пропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) наблюдается повышение концентрации PCSK9 [30].

Причиной повышения ТГ при гипотиреозе является снижение активности ЛПЛ, которая регулируется трийодтиронином посредством прямой активации транскрипции гена АроА5, а далее стимуляции АпоСII, кофактора ЛПЛ. Более того, под влиянием трийодтиронина подавляется экспрессия гена ангиопэтин-подобного белка 3 (ANGPTL3), ингибитора ЛПЛ [31].



Нарушения липидного обмена могут развиваться при любой степени гипотиреоза, однако более значимые изменения появляются при уровне тиреотропного гормона  $>10$  мМЕ/л. Нормализация уровня липидных показателей наблюдается через 4-6 недель гормонзаместительной терапии клинически значимого гипотиреоза [32].

**Синдром Кушинга.** У пациентов с синдромом Кушинга наблюдается повышение концентрации ЛОНП, ЛНП, а также ТГ и ОХС, но уровень ЛВП остается без изменений [33].

Глюкокортикоиды увеличивают синтез нейропептида Y и стимулируют потребление пищи, особенно способствуя увеличению потребления сладких продуктов с высоким содержанием жира, что приводит к повышению уровня циркулирующих ХМ. Глюкокортикоиды также способствуют липогенезу в печени, что приводит к увеличению концентрации ЛОНП. Индуцированное глюкокортикоидами увеличение активности ЛПЛ способствует гидролизу ТГ и приводит к освобождению неэстерифицированных ЖК [34].

**Стресс.** Гормоны стресса, в основном глюкокортикоиды и катехоламины, способствуют стрессовому перееданию, в основном, пищи с высоким содержанием насыщенных жиров и ХС [35]. Они воздействуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к повышению уровня ТГ [35]. При стрессе также может секретироваться нейропептид Y, повышающий аппетит [36].

Под действием стрессовых факторов большинство тканей увеличивает свои метаболические потребности и таким образом потребности организма в энергии резко возрастают. Гормоны стресса поставляют эту энергию посредством высвобождения таких энергетических субстратов, как глюкоза, аминокислоты, глицерин и свободных ЖК. Катехоламины имеют немедленное кратковременное действие, что наблюдается при острой реакции на стресс, а глюкокортикоиды действуют более длительно и играют роль в поддержании хронического стресса [36].

**Беременность.** В период беременности повышаются все фракции липидов [37]. В течение первых двух триместров периода беременности метаболизм липидов является, главным образом, анаболическим. Наблюдается увеличение синтеза липидов и накопление жира при подготовке к экспоненциальному увеличению потребности в энергии плода на поздних сроках беременности. Это увеличение синтеза липидов между 10 и 30 неделями беременности способствует материнской гиперфагии, наблюдаемой на ранних сроках беременности, а также повышению чувствительности к инсулину. Метаболизм липидов в третьем триместре находится в “чистой катаболической фазе”, что обусловлено снижением чувствительности к инсулину. Резистентность к инсулину усиливает липолиз хранимых в адипоцитах ТГ и приводит

к уменьшению активности ЛПЛ. Повышение плацентарного лактогена в третьем триместре также стимулирует липолиз в адипоцитах. Гипертриглицеридемия, возникающая во время беременности, обусловлена как увеличением продукции липопротеидов, богатых ТГ, так и снижением их клиренса. Последний обусловлен снижением активности печеночной липазы (в связи с повышенным уровнем эстрогена) и ЛПЛ (за счет сочетания резистентности к инсулину и повышенного уровня эстрогена) [37, 38].

**Хроническая болезнь почек/нефротический синдром.** У больных с ХБП липидный профиль характеризуется количественными и качественными отклонениями от нормы, которые еще больше усугубляются по мере снижения скорости клубочковой фильтрации, достигая максимальной выраженности у пациентов на терминальной стадии болезни почек. Обычно дислипидемия проявляется повышением уровня ТГ и снижением уровня ХС-ЛВП. Изменения уровня ОХС и ХС-ЛНП менее выражены у пациентов с ХБП на 1-2 стадии, в то время как для большинства пациентов с ХБП 3-5 стадии характерна смешанная дислипидемия, характеризующееся высокой атерогенностью с изменениями всех фракций липопротеидов [1].

При развитии нефротического синдрома (НС) развиваются выраженные нарушения метаболизма липидов. Основная причина развития гипертриглицеридемии при НС — снижение активности ЛПЛ вследствие резкого снижения количества белка GPIIIBP1, отвечающего за присоединение ЛПЛ к эндотелию и являющегося лигандом для ХМ [39]. Еще одна причина снижения активности ЛПЛ — повышение концентрации ангиопоэтин-подобного белка 4 (ANGPTL4). ANGPTL4 вырабатывается во многих тканях при гипоксии и повышении концентрации ЖК в крови в ответ на потери альбумина с мочой. Данный белок способен снижать продукцию ЖК и степень протеинурии путем ингибирования ЛПЛ и связывания с интегрином клубочков  $\alpha_5\beta_1$  [40].

При НС значительно повышен уровень ЛНП вследствие дефицита рецепторов ЛНП, который развивается из-за повышения активности белков, разрушающих данные рецепторы. На фоне НС возрастает активность PCSK9 и молекулы-разрушителя рецепторов ЛНП (IDOL). IDOL активируется LXR-рецепторами печени в ответ на действие оксистеролов [41]. Оба соединения вызывают деградацию рецепторов ЛНП, что приводит к повышению уровня ЛНП в плазме крови.

Метаболизм липидов при НС изменяется также вследствие выведения большого количества белка с мочой, а следственно, и многих ключевых ферментов липидного обмена. В частности, резко снижается концентрация лецитинхолестеринацилтрансферазы (LCAT), что приводит к нарушению переноса ХС тка-

Таблица 1

Вторичные причины гиперлипидемий  
и их основные эффекты [1, 50]

	Причины	↑ЛНП	↑ТГ	↓ЛВП
Нарушение диеты	Насыщенные жиры	++	++	
	Транс-жиры	+++		+
	Легкоусвояемые углеводы		++	+
	Алкоголь		+++	
	Нервная анорексия	+		
Заболевания	Ожирение	+	++	+
	СД 2 типа	+	++	
	СД 1 типа	+	+	
	НАЖБП	+	++	
	Гипотиреоз	++	+	
	Беременность	+	+	
	Синдром Кушинга	+	+	
	Стресс	+	+	
	СПКЯ	+	+	
	Холестаз	+++		
	Нефротический синдром	++	++	
	ХБП 3-5 стадии	+	+	
	Парапротеинемии	+		
Лекарства	Оральные эстрогены	+	++	+
	Анаболические стероиды	+	+	+
	Ретиноиды	+	+	
	Иммуносупрессанты	+	+	
	Ингибиторы протеаз		+	
	Тиазиды		++	
	Антипсихотические препараты		+	
	Циклоспорин		+	

ней на ЛВП. Также теряется альбумин, который является основным переносчиком ХС из тканей на ЛВП. В результате структура ЛВП изменяется, а ХС не выводится из тканей и плазмы крови должным образом [42]. Вклад в нарушение обратного транспорта ХС вносит снижение экспрессии белков SR-B1 и PDZK1, которые обеспечивают финальный этап взаимодействия ЛВП с гепатоцитами и перенос в гепатоциты ХС [42].

Еще один механизм, ответственный за нарушение липидного профиля у больных с НС — повышение уровня АпоСIII. Данная частица способна снижать активность ЛПЛ, так как ЛОНП, содержащие АпоСIII, менее доступны для фермента. Повышение АпоСIII может быть связано как с нарушением его выведения пораженными почками, так и с усилением его продукции в ответ на воспалительные изменения в организме [43].

Изменения липидного профиля, наблюдаемые у пациентов с хронической почечной недостаточностью, сходны с изменениями на предшествующих стадиях ХБП. У пациентов с ХБП в терминальной стадии скорость метаболизма ЛНП заметно снижена, что ведет к значительному повышению уровня ОХС и ХС-ЛНП. Также у них повышены ТГ, снижен уровень ЛВП, значительно увеличен уровень АпоСIII. Механизмы данных изменений описаны выше [42].

**Холестаз.** Холестаз — патологический процесс, лежащий в основе таких заболеваний, как первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз и др. При холестазе желчные кислоты аккумулируются в печени и повреждают гепатоциты. Один из механизмов развития гиперлипидемии при холестазе заключается в снижении активности 7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1). Данный фермент катализирует лимитирующую стадию пути превращения ХС в желчные кислоты и может быть ингибирован при активации печеночных ядерных фарнезоидных рецепторов (FXR) желчных кислот, накапливающимися в печени [44]. Еще одним ингибитором CYP7A1 является фактор роста фибробластов 19, продукция которого возрастает при холестазе [45].

Основным механизмом развития гиперлипидемии при холестазе считается образование липопротеида X (ЛпХ). Белковые фракции ЛпХ составляют альбумин (40%) и специфический АпоХ (60%) [46]. ЛпХ в отличие от ЛНП не являются атерогенными, в связи с чем для лечения гиперхолестеринемии при холестазе не требуется назначение гиполипидемической терапии [47]. ЛпХ легко обнаружить с помощью электрофореза, однако при стандартной оценке липидного профиля ЛпХ маскируется под ЛНП, что приводит к неверным значениям показателей [47].

**Парапротеинемии.** У ряда пациентов с множественной миеломой и моноклональными гаммапатиями развивается выраженная гиперлипидемия. Было уста-

новлено, что у таких пациентов обнаруживаются комплексы ЛНП и парапротеинов (моноклональных иммуноглобулинов). Это свидетельствует об аффинности парапротеинов к липидам плазмы крови. По данным исследований, IgA более часто образуют комплексные соединения с липидами, чем IgG. Липопротеиды, связанные с парапротеинами, становятся недоступными для ЛПЛ. Также парапротеины предположительно способны связываться с рецепторами ЛНП, что препятствует их захвату и деградации [48].

**Лекарства, вызывающие развитие гиперлипидемий**

Прием нескольких лекарственных препаратов, включая кортикостероиды, эстрогены (особенно принимаемые перорально), тамоксифен, бета-адреноблокаторы (в разной степени), тиазиды, изотретиноин, циклоспорин, антиретровирусные препараты (ингибиторы протеаз), психотропные препараты (фенотиазины, антипсихотические препараты второго поколения) [1], анаболические стероиды, могут вызывать развитие гиперлипидемий [1]. Эффекты препаратов на липидный обмен отражены в таблице 1.

Перед назначением препарата, обладающего гиперлипидемическим действием, необходимо контролировать уровень липидных показателей в крови до начала лечения. Далее на фоне лечения

необходим постоянный мониторинг липидного спектра крови. При умеренной гиперлипидемии необходимо обращать внимание пациента на необходимость коррекции образа жизни (соблюдение диеты, достаточная физическая активность). При выраженном повышении липидных показателей и невозможности прекратить прием препарата, вызывающего гиперлипидемию, в зависимости от ССР и риска развития острого панкреатита необходимо рассмотреть назначение медикаментозной гиполипидемической терапии [49].

Таким образом, тщательные сбор анамнеза, осмотр пациента, анализ особенностей питания и анализ принимаемых лекарств должны проводиться у каждого пациента с дислипидемией для исключения вторичных причин развития нарушений липидного обмена. Лечение заболевания, коррекция питания или отмена препарата, вызвавших гиперлипидемию может способствовать либо полному устранению нарушений липидного обмена (например, при нормализации функции щитовидной железы, избыточном употреблении легкоусвояемых углеводов) либо улучшению липидного обмена, что позволит уменьшить

объем гиполипидемической терапии или увеличить ее эффективность [50]. Устранение или уменьшение эффекта основной причины, вызвавшей гиперлипидемию, способствует достижению цели в снижении ССР (снижение уровня ХС-ЛНП, ТГ) или предотвращению развития острого панкреатита (у больных с выраженной гипертриглицеридемией) [50].

### Заключение

Нарушения липидного обмена широко распространены в популяции. При этом имеется целый ряд заболеваний и состояний (прием лекарственных препаратов, нарушения питания), которые способны вызывать развитие дислипидемий. Основная цель в снижении ССР заключается в достижении целевых показателей липидов крови. Выявление и лечение вторичных гиперлипидемий должно быть неотъемлемой частью рутинной клинической практики, прежде всего, с целью более эффективного снижения ССР.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32 (14):1769-818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2017;3 (28):5-22. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3 (28):5-22.
- Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110 (6):823-5. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16 (4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16 (4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Elisaf M, Tsimihodimos V. Editorial: secondary dyslipidemias. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:22-3. doi:10.2174/1874192401105010022.
- Fernandez ML, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J Nutr*. 2005 Sep;135 (9):2075-8. doi:10.1093/jn/135.9.2075.
- Takeuchi H, Sugano M. Industrial Trans Fatty Acid and Serum Cholesterol: The Allowable Dietary Level. *J Lipids*. 2017;2017:9751756. doi:10.1155/2017/9751756.
- Emerson SR, Haub MD, Teeman CS, et al. Summation of blood glucose and TAG to characterise the 'metabolic load index'. *Br J Nutr*. 2016 Nov;116 (9):1553-63. doi:10.1017/S0007114516003585.
- Carr RM, Ahima RS. Pathophysiology of lipid droplet proteins in liver diseases. *ExpCellRes*. 2016 Jan 15;340 (2):187-92. doi:10.1016/j.yexcr.2015.10.021.
- Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22 (4):1664-73. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1664.
- Hussain AA, Hübel C, Hindborg M, et al. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2019 Mar 28 doi:10.1002/eat.23051.
- Glenny EM, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, et al. Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:51. doi:10.1007/s11920-017-0797-3.
- Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res*. 2008;70 (1):51-7. doi:10.1159/000129678.
- Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013 Apr 12;5 (4):1218-40. doi:10.3390/nu5041218.
- Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, et al. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*. 2011;6 (9): e24783. doi:10.1371/journal.pone.0024783.
- Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1821 (5):819-25. doi:10.1016/j.bbalip.2011.10.003.
- Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015 May;58 (5):886-99. doi:10.1007/s00125-015-3525-8.
- Masuda D, Yamashita S. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *J AtherosclerThromb*. 2017 Feb 1;24 (2):95-109. doi:10.5551/jat.RV16003.
- Kohan AB. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:119-25 doi:10.1097/MED.0000000000000136.
- Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J AtherosclerThromb*. 2018 Sep 1;25 (9):771-82. doi:10.5551/jat.RV17023.
- Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, et al. Treatment of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19 (1):7. doi:10.1007/s11886-017-0818-1.
- Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease — A multisystem disease? *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 21;22 (43):9488-505. doi:10.3748/wjg.v22.i43.9488.
- Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017 Feb 28;15 (1):45. doi:10.1186/s12916-017-0806-8.
- Fick T, Jack J, Pyle-Eilola AL, et al. Severe hypertriglyceridemia at new onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Aug 28;30 (8):893-7. doi:10.1515/jpem-2017-0008.
- Bates GW, Legro RS. Long term management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373 (1-2):91-7. doi:10.1016/j.mce.2012.10.029.
- Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96 (2):269-81. doi:10.1016/j.mcna.2012.01.012.
- Lopez D, Abisambra Socarrás JF, Bedi M, et al. Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Sep;1771 (9):1216-25. doi:10.1016/j.bbalip.2007.05.001.
- Goldberg IJ, Huang LS, Huggins LA, et al. Thyroid hormone reduces cholesterol via a non-LDL receptor-mediated pathway. *Endocrinology*. 2012;153 (11):5143-9. doi:10.1210/en.2012-1572.
- Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, et al. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *J Lipid Res*. 2008 Feb;49 (2):399-409. doi:10.1194/jlr.M700443-JLR200.
- Fugier C, Tousaint JJ, Prieur X, et al. The lipoprotein lipase inhibitor ANGPTL3 is negatively regulated by thyroid hormone. *J Biol Chem*. 2006;281:11553-9. doi:10.1074/jbc.M512554200.

32. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76-84. doi:10.2174/1874192401105010076.
33. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011 Nov;60 (11):1500-10. doi:10.1016/j.metabol.2011.06.012.
34. Xu C, He J, Jiang H, et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2009;23 (8):1161-70. doi:10.1210/me.2008-0464.
35. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007 Jul 24;91 (4):449-58 doi:10.1016/j.physbeh.2007.04.011.
36. Epel E, Lapidus R, McEwen B, et al. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26 (1):37-49. doi:10.1016/S0306-4530 (00) 00035-4.
37. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol*. 2019 Apr;71 (2):155-62. doi:10.23736/S0026-4784.18.04330-7.
38. Grimes SB, Wild R. Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels. SourceEndotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Feb 20.
39. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, et al. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIIb/IIIa expression. *Clin Exp Nephrol*. 2011;16 (2):238-43. doi:10.1007/s10157-011-0549-3.
40. Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, et al. Circulating angiotensin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2013;20 (1):37-46. doi:10.1038/nm.3396.
41. Liu S, Vaziri ND. Role of PCSK9 and IDOL in the pathogenesis of acquired LDL receptor deficiency and hypercholesterolemia in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Mar;29 (3):538-43. doi:10.1093/ndt/gft439.
42. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:35-45. doi:10.2147/IJNRD.S101808.
43. Chan DT, Dogra GK, Irish AB, et al. Chronic kidney disease delays VLDL-apoB-100 particle catabolism: potential role of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res*. 2009;50 (12):2524-31. doi:10.1194/jlr.P900003-JLR200.
44. Han CY. Update on FXR Biology: Promising Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2018;19 (7):2069. doi:10.3390/ijms19072069.
45. Schaap FG, van der Gaag NA, Gouma DJ, et al. High expression of the bile salt-homeostatic hormone fibroblast growth factor 19 in the liver of patients with extrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 2009 Apr;49 (4):1228-35 doi:10.1002/hep.22771.
46. Heimerl S, Boettcher A, Kaul H, et al. Lipid profiling of lipoprotein X: Implications for dyslipidemia in cholestasis. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Aug;1861 (8 Pt A):681-7. doi:10.1016/j.bbailip.2016.04.016.
47. Smith, D. A. Lipoprotein-X in a Patient with Lymphoplasmacytic Sclerosing Cholangitis: An Unusual Cause of Secondary Hypercholesterolemia. *AACE Clinical Case Reports*. 2016;2 (1): e76-e77. doi:10.4158/ep15726.co.
48. Misselwitz B, Goede JS, Pestalozzi BC, et al. Hyperlipidemic myeloma: review of 53 cases. *AnnHematol*. 2010 Jun;89 (6):569-77. doi:10.1007/s00277-009-0849-9.
49. Lilley JS, Linton MF, Fazio S. Oral retinoids and plasma lipids. *Dermatol Ther*. 2013 Sep-Oct;26 (5):404-10. doi:10.1111/dth.12085.
50. Ballantyne C. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd Edition. Elsevier, 2014. p. 568. ISBN: 9780323287869.