

УДК 616.61:577.125

ЛІПОПРОТЕЇНОВА ГЛОМЕРУЛОПАТІЯ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ЛІКУВАННЯ

І.А. ПАЛІЄНКО, О.М. КАРМАЗІНА, О.В. КАРПЕНКО, Я.О. КАРМАЗІН

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб №2
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Резюме: В огляді літератури проаналізовано сучасні дані щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів та лікування ліпопротеїнової гломерулопатії – рідкої патології нирок, зумовленої мутаціями гену апопротеїну Е, яка часто проявляється стероїдорезистентним нефротичним синдромом та може ефективно лікуватися ліпідзнижуючими препаратами.

Ключові слова: ліпопротеїнова гломерулопатія, нефротичний синдром, апопротеїн Е, хронічна хвороба нирок.

Ліпопротеїнова гломерулопатія (ЛГ), вперше описана Saito et al. у 1989 році - патологічний стан, який виникає внаслідок рідкісних мутацій гену апопротеїну Е (апоЕ), що призводить до появи структурно аномальних апоЕ, накопичення ліпідів в клубочкових капілярах з розвитком прогресуючої хронічної хвороби нирок (ХХН) [2, 5, 6, 16].

АпоЕ являє собою мономерний глікопротеїн з молекулярною масою 34 кДа, що містить 299 амінокислот. АпоЕ входить до складу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНШ) людини, хіломікронів (ХМ), ремнантів ХМ, ліпопротеїдів проміжної щільності, багатих холестерином підкласів ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВШ), в меншій кількостях даний білок виявлений в складі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНШ) [15].

Основним місцем синтезу і секреції апоЕ є клітини паренхіми печінки (до 80%), які секретують його в складі ЛПДНШ. Він утворюється також в мозку (на другому місці до кількості синтезованого в печінці), надниркових залозах, яєчках, шкірі, нирках, селезінці, жировій тканині, а також у макрофагах різних тканин. Катаболізм апоЕ здійснюється, в основному, в печінці і нирках [13, 17].

Основною функцією апоЕ є транспортування ліпідів серед різних клітин і тканин тіла. АпоЕ є ключовим регулятором рівня ліпідів у плазмі крові та бере участь у гомеостатичному контролі вмісту ліпідів у плазмі та тканинах. Це досягається завдяки тому, що апоЕ зв'язується з високою спорідненістю до ліпопротеїнових рецепторів клітинної поверхні. АпоЕ опосередковує взаємодію АпоЕ-вмістних ліпопротеїнів і ліпідних комплексів з рецепторами ЛПНШ, рецепторами, пов'язаними з білком ЛПНШ, рецепторами ЛПДНШ, АпоЕ рецептора-2 і глікопротеїном 330, зумовлюючи активне рецепторне поглинання ліпідів клітинами [15].

Ізоформи апоЕ відрізняються своєю здатністю взаємодіяти з вказаними рецепторами. Ізоформний білок Е3 присутній у більшості населення та вважається «нейтральним» фенотипом, Е2 та Е4 вважаються дисфункціональними і можуть бути пов'язані з атеросклерозом. Ізоформа Е4 також пов'язана з підвищеним ризиком захворювання Альцгеймера та порушенням когнітивної функції [7].

На даний час виявлено шістнадцять нових варіантів апоЕ, пов'язаних з ЛГ [2, 5, 6]. Хоча визнано, що мутація гену апоЕ, розташованого в хромосомі 19q13.2, відіграє головну роль у патогенезі ЛГ, вважають необхідною присутність інших факторів, оскільки у багатьох безсимптомних носіїв вказаних варіантів апоЕ нефропатія не виявляється. Зокрема, важливу роль надають дисфункції макрофагів у цьому процесі [12].

ЛГ є рідкісною аутосомно-рецесивною гломерулопатією, яка переважно виникає у китайців, японців та тайванців, встановлені її випадки у європейців та бразильців [9]. Описано понад 150 випадків цього захворювання [2, 11, 16].

Хвороба може з'явитись у дитинстві, спостерігається у всіх вікових групах. Чоловіки хворіють частіше ніж жінки (2:1) [2, 5, 6, 16].

ЛГ може асоціюватися з іншими гломерулопатіями, включаючи ІgА нефропатію, мембранозну нефропатію, люпус нефрит. Описані випадки ЛГ у хворих на псоріаз, нейрофіброматоз 1 типу [1, 10].

Аномальні білки апоЕ відкладаються на базальних мембранах та в мезангіумі, що приводять до підвищеної проникності клубочків та нефротичного синдрому з високими рівнями в крові ЛПНШ, ЛПДНШ та аполіпопротеїнів В, С-II та С-III. Підвищення ЛПНШ і ЛПДНШ пов'язане зі зниженням вторинного катаболізму внаслідок зниження зв'язування ліпопротеїніпази з ендотеліальними клітинами та змінами ЛПДНШ-

рецептора. Гіперліпідемія також пов'язана зі зниженням кліренсу хіломікронів, ЛПДНШ та ЛПНЦ [15].

Гістологічною особливістю ЛГ є наявність ламінованого тромба, що складається з ліпідних крапель в просвіті розширеного клубочкового капіляру. Під електронним мікроскопом ці ліпідні відкладення показують шарувату текстуру, що нагадує відбитки пальців (є ключовою ознакою ЛГ). Ці тромби містять аполіпопротеїн В (АpoВ) і аполіпопротеїн Е (АpoЕ). З часом у клубочках проявляється сегментарний склероз та гіаліноз, а потім - загальний склероз. В клітинах клубочків та інтерстиції відсутні пінисті клітини. Імунофлюоресцентне дослідження не виявляє відкладень імуноглобулінів та комплекменту в клубочках [2, 4, 5, 6, 8, 11, 16].

У більшості випадків спостерігаються також каналцеві та інтерстиціальні зміни, але вони є вторинними до зміни клубочків. Електронна мікроскопія демонструє наявність ліпідного матеріалу між клубочковою базальною мембраною та ендотеліальними клітинами [4, 5, 6, 8, 11].

Клінічна картина ЛГ включає в себе протеїнурію, часто нефротичного рівня, яка резистентна до лікування глюкокортикоїдами. Підвищення артеріального тиску виявляється у більшості пацієнтів. Мікрогематурія спостерігається лише в окремих випадках. У більшості хворих відбувається повільне погіршення функції нирок до кінцевої стадії ХХН. Приблизно у 50% хворих на ЛГ діагностується гіперліпопротеїнемія III типу (підвищені плазмові загальний холестерин, тригліцериди, ЛПДНШ та проміжної щільності) [2, 4, 5, 6, 8, 11, 16].

Ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія не виявляють ні атрофії, ні збільшення нирок [16].

Диференціальний діагноз включає в себе жирову емболію (круглі глобули жиру, які не містять аполіпопротеїдного компоненту та без характерного для ЛГ ламінування), а також дефіцит лецитин-холестеринової ацетилтрансферази (що характеризується «бульозними» капілярами, розширеним, вакуолізованим мезангієм, піноутворюючими клітинами в капілярах і мезангії) [11]. Слід також зазначити, що інколи внутрішньогломерулярні ліпопротеїнові тромби відмічаються при класичній гіперліпідемії типу III, але в цих випадках гістологічні вони не мають шаруватої структури (що є ключовою ознакою ЛГ) і включають гломерулосклероз з мезаніальними та інтерстиціальними піноутворюючими клітинами [11].

В лікуванні ЛГ ключовим є призначення ліпідознижуючих препаратів. Найбільш часто застосовуваними та найбільш ефективними препаратами за даними різних літературних джерел є похідні фіброєвої кислоти: безафібрат у добових дозах 200-400 мг, фенофібрат у середній добовій

дозі 300 мг. Додатково також можуть призначатися пробукол у добовій дозі 500 мг, похідне омега-3 жирної кислоти - етилікозапентат у добовій дозі 1800 мг та похідне ніацину - ніцеритрол у добовій дозі 750 мг разом чи окремо [2, 4, 5, 8, 16]. Є окремі роботи щодо ефективності статинів [3, 9]. Описаний позитивний ефект аферезу ЛПНШ та імуноабсорбції білка А[9].

Тривала (2-5 років) ліпідознижуюча терапія у більшості випадків сприяє зменшенню чи зникненню протеїнурії та зменшенню чи зникненню внутрішньогломерулярних ліпідних тромбів [2, 8].

ЛІТЕРАТУРА

1. A case of lipoprotein glomerulopathy with a rare apolipoprotein E isoform combined with neurofibromatosis type I / S. Takasaki, A. Matsunaga, K. Joh, T. Saito// CEN Case Reports.- 2018.- Vol.7.- P.127-131.
2. A Case of Lipoprotein Glomerulopathy with apoE Chicago and apoE (Glu3Lys) Treated with Fenofibrate // H. Koderaa, Y. Mizutania, S.Sugiyama et al.// Case Rep. Nephrol. Dial.- 2017.-Vol.7.- P.112-120.
3. Chen Y. Lipoprotein glomerulopathy in China // Clin. Exp. Nephrol.- 2014 .-Vol.18,№2.- P.218-219.
4. Disappearance of intraglomerular lipoprotein thrombi and marked improvement of nephrotic syndrome by bezafibrate treatment in a patient with lipoprotein glomerulopathy / Arai T., Yamashita S., Yamane M., Manabe N., et al.// Atherosclerosis.- 2003 .-Vol.169,№2.- P.293-299.
5. Five-year follow-up of a case of lipoprotein glomerulopathy with APOE Kyoto mutation / R. Usui, M. Takahashi, K. Nitta, M. Koike// CEN Case Rep.- 2016.-Vol.5.- P.148-153.
6. Glomerulopathy with homozygous apolipoprotein e2: a report of three cases and review of the literature/ Kawanishi K., Sawada A., Ochi A. Et al.// Case Rep. Nephrol. Urol.- 2013.- Vol.28,№3(2).- P.128-135.
7. Huang Y., Mahley R. W. Apolipoprotein E: Structure and Function in Lipid Metabolism, Neurobiology, and Alzheimer's Diseases // Neurobiol Dis. 2014 .-Vol.72.- P. A: 3-12. doi:10.1016/j.nbd.2014.08.025.
8. Ieiri N., Hotta O., Taguma Y. Resolution of typical lipoprotein glomerulopathy by intensive lipid-lowering therapy // Am. J. Kidney Dis.- 2003.- Vol.41,№1.- P.244-249.
9. Lipoprotein Glomerulopathy Associated with a Mutation in Apolipoprotein E / R. Magistroni, M. Bertolotti, L. Furci, et al.// Clinical Medicine Insights: Case Reports.- 2013.-Vol.6 .- P.189-196.

10. Lipoprotein glomerulopathy associated with psoriasis vulgaris: report of 2 cases with apolipoprotein E3/3 /Chang C.F., Lin C.C., Chen J.Y., et al.// Am. J. Kidney Dis.- 2003.-Vol.42,№3.- P.E18-23.
11. Lipoprotein glomerulopathy: a case report of a rare disease in a brazilian child / K. L.P gas, R.Rohde, C. D.Garcia et al.//J. Bras. Nefrol.- 2014.-Vol.36,№1.- P.93-95.
12. Macrophage Infiltration into the Glomeruli in Lipoprotein Glomerulopathy/ S. Takasakia K. Maedab K. Johc et al.// Case Rep Nephrol Dial 2015.-Vol.5:204–212.
13. Merscher S., Pedigo C. E., Mendez A. J. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte – cellular cholesterol-mediated glomerular injury // Frontiers in Endocrinology.- 2014 .-Vol. 5 .- P.1-11.
14. Plasma level and genetic variation of apolipoprotein E in patients with lipoprotein glomerulopathy/ Zhang B., Liu Z.H., Zeng C.H.et al. // Chin Med J (Engl).- 2005 .-Vol.118,№7.- P.555-560.
15. Stratikos E., Chroni A. A possible structural basis behind the pathogenic role of apolipoprotein E hereditary mutations associated with lipoprotein glomerulopathy // Clin. Exp. Nephrol.- 2014.-Vol.18,№2.- P.225-229.
16. Topics in lipoprotein glomerulopathy: an overview / Saito T., Matsunaga A., Ito K., Nakashima H. // Clin. Exp. Nephrol. – 2014.-Vol.18,№2.- P.214-217.
17. Wahl P., Ducasa G. M., . Fornoni X. A. Systemic and renal lipids in kidney disease development and progression // Am.. J. Physiol. Renal. Physiol.- 2016.-Vol.310: P.F433–F445.

РЕЗЮМЕ

**ЛИПОПРОТЕИНОВАЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ:
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

*Палиенко И.А., Кармазина Е.М., Карпенко Е.В.,
Кармазин Я.Е.*

(Киев)

В обзоре литературы проанализированы современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и лечении липопротеиновой гломерулопатии – редкой патологии почек, обусловленной мутациями гена апопротеина Е, которая часто проявляется стероидорезистентным нефротическим синдромом и может эффективно лечиться гиполипидемическими препаратами.

Ключевые слова: липопротеиновая гломерулопатия, нефротический синдром, апопротеин Е, хроническая болезнь почек.

SUMMARY

**LIPOPROTEIN GLOMERULOPATHY: ETIOLOGY,
PATHOGENESIS, CLINIC, TREATMENT**

Paliienko I. A., Karmazina O. M., Karpenko O. V., Karmazin Y.O.

(Kyiv)

The review of the literature analyzes modern data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of lipoprotein glomerulopathy, a rare kidney pathology caused by mutations of the apoprotein E gene, which is often manifested by steroid-resistant nephrotic syndrome and can be effectively treated with lipid-lowering drugs.

Key words: lipoprotein glomerulopathy, nephrotic syndrome, apolipoprotein E, chronic kidney disease.