

*Приложение в качестве учебного пособия разработано и утверждено в ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — академик РАН,
профессор РАН Д.А. Сычев).*

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава РФ», профессор, д.м.н. **М.Г. Бубнова**
Руководитель отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» им академика Е.И. Чазова Минздрава РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. **В.В. Кухарчук**

Ведение пациентов с гипертриглицеридемией. Фокус на сахарный диабет

**Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Константинов В.О., Мешков А.Н., Друк И.В.,
Бондаренко И.З., Ахундова Х.Р., Вовк Е.И., Коновалов Г.А.**

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АРАБИДЗЕ Григорий Гурамович*, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3370-3506

МАМЕДОВ Мехман Ниязи Оглы, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии и подростковой медицины терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

КОНСТАНТИНОВ Владимир Олегович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, руководитель центра диагностики, профилактики и лечения атеросклероза и дислипидемий, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-6777-8456

МЕШКОВ Алексей Николаевич, д-р мед. наук, руководитель Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5187-0108

ДРУК Инна Викторовна, д-р мед. наук, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8317-7765

БОНДАРЕНКО Ирина Зиятовна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5178-6029

АХУНДОВА Хумра Рамизовна, ассистент кафедры терапии и подростковой медицины терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6707-5128

ВОВК Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и подростковой медицины терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8973-1181

КОНОВАЛОВ Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор, председатель Научного Совета ГК МЕДСИ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6644-3064

Резюме

В представленном приложении рассмотрены эпидемиология, этиология, патогенетические и клинические аспекты, а также методы диагностики и терапии лиц с гипертриглицеридемией. Особое внимание уделяется взаимосвязи гипертриглицеридемии и сахарного диабета 2 типа. Подробно рассматривается роль гипертриглицеридемии в формировании атерогенеза; рассказано и о ее вкладе в развитие сердечно-сосудистых осложнений. В разделе по лечению представлены новые возможности медикаментозной коррекции и роль экстракорпоральных методов лечения гипертриглицеридемии. Приводятся алгоритмы диагностики и лечения пациентов с гипертриглицеридемией.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, атеросклероз, диагностика, лечение, сахарный диабет 2 типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Дата поступления: 12.05.2024

Дата принятия: 20.06.2024



Для цитирования: Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Константинов В.О. и др. Ведение пациентов с гипертриглицеридемией. Фокус на сахарный диабет. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(42.1): 6-44. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42S1-6-44

Management of patients with hypertriglyceridemia. Focus on diabetes mellitus

Arabidze G.G., Mamedov M.N., Konstantinov V.O., Meshkov A.N., Druk I.V., Bondarenko I.Z., Akhundova H.R., Vovk Ye.I., Konovalov G.A.

The presented appendix reviews the epidemiology, etiology, pathogenetic and clinical aspects, as well as methods of diagnosis and therapy of persons with hypertriglyceridemia. Special attention is given to the relationship between hypertriglyceridemia and type 2 diabetes mellitus. The role of hypertriglyceridemia in the development of atherogenesis is discussed in detail, as is its contribution to the development of cardiovascular complications. The section on treatment presents new possibilities of drug correction and the role of extracorporeal methods of hypertriglyceridemia management. Algorithms of diagnostics and treatment of patients with hypertriglyceridemia are given. Algorithms of diagnostics and treatment of patients with hypertriglyceridemia are discussed.

Keywords: hypertriglyceridemia, atherosclerosis, diagnostics, treatment, type 2 diabetes mellitus

Conflict of interests: none declared.

Received: 12.05.2024

Accepted: 20.06.2024

For citation: Arabidze G.G., Mamedov M.N., Konstantinov V.O. et al. Management of patients with hypertriglyceridemia. Focus on diabetes mellitus. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42.1): 6-44. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42S1-6-44

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	ППЛ	— постпрандиальная липемия
АССЗ	— атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	ПЛ	— печеночная липаза
аГПП-1	— агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1	ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
аро-А	— аполиipoprotein А белок переносчик ХС ЛПВП	ПА	— непрерывный плазмаферез
аро-В	— аполиipoprotein В (48 или 100), белок переносчик ХС не ЛПВП	РКИ	— рандомизированное клиническое исследование
ароС-II	— аполиipoprotein С2 в составе хиломикрон и ЛПОНП	СД 2 типа	— сахарный диабет 2 типа
ароС-III	— аполиipoprotein С3 в составе ЛОНП и ЛВП	СЖК	— свободные жирные кислоты
ароЕ	— аполиipoprotein Е в составе хиломикрон и ЛПОНП	СН	— сердечная недостаточность
БПЭХ	— белок-переносчик эфира холестерина	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ССХ	— синдром семейной хиломикронемии
ГТГ	— гипертриглицеридемия	ТЗД	— тиазолидоны
ДС	— декстран-сульфат плазмсорбция (одноразовый сорбент)	ТГ индекс	— триглицерид-глюкозный индекс
ДГК	— докозагексоеновая кислота	ТГ	— триглицериды
ДИ	— доверительный интервал	ТНЛ	— ремнанты –триглицерид насыщенные липопротеины остатки
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФГ	— фибриноген
ИМТ	— индекс массы тела	ХМ	— хиломикроны
инГЛТ-2	— ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	ХНИЗ	— хронические неинфекционные заболевания
идПП-4	— ингибиторы дипептидилпептидаза 4	ХС ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ИР	— инсулинорезистентность	ХС ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности
ИС	— иммунсорбция	ХС не ЛПВП	— холестерин за исключением липопротеинов высокой плотности
КПФ	— каскадная плазмофильтрация	ХС ЛОНП	— холестерин липопротеинов очень низкой плотности
Лп(а)	— липопротеид (а)	ХС ЛППП	— холестерин липопротеинов промежуточной плотности
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЦИК	— циркулирующий иммунный комплекс
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ЭПК	— эйкозапентаеновая кислота
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности	ЭХ	— эфиры холестерина
ЛПП	— липопротеины промежуточной плотности	АВСG5/G8	— АТФ-связывающие кассетные (АВС) белки G5/G8
ЛПОНП1	— крупные липопротеины очень низкой плотности в составе триглицеридов	AIP	— индекс атерогенности в плазме
ЛПОНП2	— мелкие липопротеины очень низкой плотности в составе триглицеридов	СЕ	— эфиры холестерина
ЛПЛ	— липопротеинлипаза	СЕТР	— белок-переносчик эфиров холестерина
МС	— метаболический синдром	CRI-I	— индекс риска Кастели 1
МТР	— микросомальный триглицерид-транспортный протеин	CRI-II	— индекс риска Кастели 2
НЕФА (НСЖК)	— незатерифицированные свободные жирные кислоты	GLP-1	— глюкагоноподобный пептид-1
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе	aGLP-1	— агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1
ОП	— острый панкреатит	GPD1	— глицерол-3-фосфатдегидрогеназы 1
ОР	— отношение рисков	GRINBP1	— ген кодирующий гликозилфосфатидилинозитол-белок 1 связывающий липопротеины высокой плотности
ОЦП	— объем циркулирующей плазмы	DPP4	— дипептидилпептидаза 4
ПА	— плазмаферез		

DGAT1	— диацилглицерол-ацилтрансфераза 1	HL	— печеночная липаза
HELP	— гепарин индуцированная ЛНП преципитация	LMF1	— кодирующий фактор 1 созревания липазы
HbA1C	— гликированный гемоглобин	LPL	— липопротеинлипаза
IDL	— липопротеины промежуточной низкой плотности	SNP	— однонуклеотидный полиморфизм
IL-1 β	— интерлейкин 1 β	LDL	— липопротеины низкой плотности
LMF1	— кодирующий фактор 1 созревания липазы	non-HDL-C	— холестерин за исключением липопротеинов высокой плотности
Log	— логорифм	SIMETAP-HTG	— исследование по распространенности гипертриглицеридемии у взрослых и связанных с ней кардиометаболических факторов
MACE	— риск серьезных сердечно- сосудистых неблагоприятных событий	SNP	— однонуклеотидный полиморфизм
MASLD	— метаболический стеатогепатит	TNF- α	— фактор некроза опухоли α
NHANES	— Национальное исследование здоровья и питания США	TRL-C	— триглицерид, содержащий ремнанты
NF- κ B	— транскрипционный ядерный фактор	аГПП-1	— агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
PPAR- γ	— агонист рецептора, активирующего пролифератор пероксисом	VCAM-1	— молекулы адгезии сосудистых клеток
PCSK9	— фермент пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9	VLDL	— липопротеины очень низкой плотности
HELP	— гепарин ЛНП/фибриноген преципитация	ICAM-1	— молекулы внутриклеточной адгезии

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI века осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанные с атеросклерозом, занимают лидирующие позиции в структуре смертности взрослого населения в большинстве стран мира. Несмотря на значимый успех в реализации высоких технологий и профилактики в ближайшее десятилетие по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эта тенденция будет сохраняться. В 2020 году в России смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составила 204,50 случаев (34,2%), а мозговой инсульт 117,23 случаев (19,9%) на 100 тыс. населения, и среди всех стран мира эти заболевания занимают 27 и 48 место, соответственно.

Наряду с этим, отслеживается прирост хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые ВОЗ объявил пандемией в начале XXI века. Известно, что глобальная распространенность диабета среди людей в возрасте 20–79 лет в 2021 г. оценивалась в 10,5% (536,6 млн человек) и может вырасти до 12,2% (783,2 млн человек) в 2045 г. [1].

Россия относится к странам высокой распространенности сахарного диабета (СД) и входит в первую десятку стран мира наряду с Китаем, Индией, США и Японией.

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа) является значительным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), таких как ИБС, инсульт и заболевания периферических артерий. Факторы, связанные с этим сердечно-сосудистым риском, включают комбинацию модифицируемых (ожирение, гипергликемию, гипертонию, дислипидемию) и немодифицируемых (возраст, раса, пол, генетика) переменных. Артериальная гипертония (АГ), дислипидемия, абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени часто сопутствуют СД и еще больше увеличивают риск, который достигает максимума у лиц с СД 2 типа и несколькими факторами кардиометаболического риска [2]. Высокий уровень триглицеридов (ТГ) обнаруживается у пациентов с СД 2 типа как компонент метаболического

синдрома, наряду с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ожирением и гипертензией [3, 4].

Гипертриглицеридемия (ГТГ) в сочетании с низким уровнем холестерина ЛПВП и высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с СД способствует развитию угрожающих жизни сосудистых осложнений [5, 6].

Помимо заболеваемости и смертности, ГТГ увеличивает расходы на здравоохранение у больных СД [7].

Кроме этого известно, что высокий уровень ТГ в крови способствует развитию острого панкреатита (ОП), особенно при концентрации ТГ более 10 ммоль/л (885 мг / дл) или на экстремальном уровне [8].

Глава 1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ И МЕТАБОЛИЗМ ТРИГЛИЦЕРИД НАСЫЩЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ, ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ, РОЛЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ И ТРИГЛИЦЕРИД НАСЫЩЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

В медицинской литературе опубликованы результаты нескольких крупных исследований по оценке распространенности ГТГ в популяции и в отдельных группах лиц.

В крупном российском эпидемиологическом исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) повышенный уровень ТГ (более 1,7 ммоль/л) обнаруживали у каждого третьего мужчины и у каждой пятой женщины, при этом минимальные значения отмечены у женщин из Санкт-Петербурга (15,7±1,16%), жителей Кемерово (22,5±1,63% у мужчин и 16,5±1,24% у женщин) [9]. В целом по популяции 26% лиц имели уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, из них 10,8% имели уровень ТГ в диапазоне 2,3–5,0 ммоль/л популяции имели повышенный уровень ТГ (более 2,3 ммоль/л) и 1,1% более 5,0 ммоль/л [10].

В перекрестном обсервационном исследовании «Скорректированные по полу и возрасту показатели распространенности гипертриглицеридемии» (SIMETAP-HTG study), проведенном в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, принимало участие 6588 взрослых лиц, случайно выбранных из популяции. Показатели распространенности ГТГ с поправкой на пол и возраст составили 27,0% среди обследованных, 34,6% среди мужчин и 21,4% среди женщин. Независимыми переменными, которые были наиболее связаны с ГТГ, были гиперхолестеринемия (отношение шансов (ОШ): 4,6), низкий уровень холестерина ЛПВП (ОШ: 4,1), стеатоз печени (ОШ: 2,8), СД (ОШ: 2,0) и ожирение (ОШ: 1,9) [11].

В финском популяционном исследовании определена распространенность ГТГ при раз-

личных степенях толерантности к глюкозе — СД 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нормальной толерантности к глюкозе. Распространенность ГТГ составила 47,6% у мужчин с СД 2 типа, 21,9% у мужчин с НТГ и 15,4% при нормогликемии. У женщин ГТГ выявлена у 51,9% среди больных СД 2 типа, у 25,7% среди больных с НТГ и у 10,7% у женщин с нормогликемией. ГТГ была часто связана с низким уровнем холестерина ЛПВП, высоким уровнем общего холестерина, гиперинсулинемией и повышенной концентрацией мочевой кислоты в сыворотке [12].

По данным литературы распространенность ГТГ среди больных СД в Эфиопии составила 48,15%, в Таиланде 49,94%, Ботсване 38,9%, Танзании 53,8%, Индии 56,1%, Бразилии 46,7% и Йемене 39,2%; наибольшая распространенность в Иордании 83,1%. Наименьшая распространенность в США 30%, Саудовской Аравии 17%, Китае 22,3% и Корее 28,7% [13].

В перекрестном ретроспективном обсервационном исследовании с использованием базы данных результатов определения липидного профиля у 357 072 субъектов из 254 городов России за 3-летний период с 2011 по 2013 гг. оценивали распространенность ГТГ. Всего у 29,2% россиян была выявлена ГТГ. Процент пациентов с очень высоким (ТГ более или равным 5,6 ммоль/л) и тяжелым ГТГ (ТГ более или равным 10,0 ммоль/л) был невысок (0,01% и 0,011% соответственно). В то же время доля больных со смешанной ГТГ составляла 19% исследуемой популяции. У мужчин риск ГТГ был в 1,25 раз выше, чем у женщин. Распространенность ГТГ увеличивалась с возрастом: у женщин уровень ТГ был максимальным в возрастной группе 60–69 лет

(34%), тогда как у мужчин уровень ТГ был максимальным в возрастной группе 40–49 лет (43%). Распространенность ГТГ увеличилась с 2011 по 2013 гг. с 28 до 30% ($p < 0,0001$). Риск ГТГ был в 1,69 раза выше при высоком уровне гликированного гемоглобина (HbA1C) более или равном 6,5%, и наоборот, риск при HbA1C более или равном 6,5% был в 2,04 раза выше у лиц с ГТГ. Распределение ГТГ и дислипидемии по регионам России имело большую вариабельность: выше на юге и ниже в северных регионах европейской части России [14].

1.1. Метаболизм триглицерид насыщенных липопротеинов

Хиломикроны (ХМ) — основная транспортная форма экзогенных жирных кислот, ТГ и холестерина. ХМ образуются в эпителиальных клетках слизистой кишечника, поступают в лимфатические сосуды и через грудной лимфатический проток попадают в большой круг кровообращения. ХМ лимфы содержат апо-липопротеин В48 (apoB48) и несколько подтипов аполипопротеина А (apoA). В крови ХМ встречаются с ЛПВП, содержащими несколько подтипов аполипопротеина С (apoC) и аполипопротеина Е (apoE). ХМ обмениваются с ЛПВП аполипопротеинами: отдают часть apoA и получают apoC и E. В кровеносных капиллярах жировой ткани, миокарда, скелетных мышц и молочных желез ХМ расщепляются липопротеидлипазой, расположенной на поверхности эндотелия. Кофактором липопротеидлипазы является apoCII. При расщеплении ХМ освобождаются компоненты оболочки, содержащие apoC и остаточный компонент ХМ (сердцевина), содержащий большое количество эфиров холестерина и apoE и В48. Компоненты оболочки захватываются частицами ЛПВП, а остаточные компоненты хиломикрон удаляются из крови в печени, где есть рецепторы apoE. Сами ХМ обычно не обладают атерогенными свойствами (хиломикронемия относится к дислипидемии характеризующейся отсутствием активности липопротеидлипазы), но остаточные компоненты ХМ, по-видимому, атерогенны. Например, при семейной ГТГ (заболевание с высоким риском атеросклероза) уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и остаточных компонентов ХМ повышен.

Основной метаболизм липидов протекает в печени (рис. 1. Приложение). Печень вырабатывает аполипопротеин apoB100-содержащие частицы ((apo)B100) размером от крупных ЛПОНП-1 (VLDL), богатых ТГ, через небольшие ЛПОНП-2 и липопротеины промежуточной плотности (ЛПП) (IDL) до ЛПНП (LDL). Содержание ТГ в печени (пул ТГ) влияет на профиль секрети-

руемых частиц. ЛПОНП секретируются печенью и находятся под сильным влиянием инсулина и потребления углеводов, тогда как хиломикроны выводятся из кишечника и секретируются в ответ на потребление жиров с пищей. Секретируемые ЛПОНП подвергаются липолизу и ремоделированию с образованием остатков/ ремантов (ЛПП); затем ЛНП образуется под действием ЛПЛ (LPL), печеночной липазы (ПЛ) (HL) и белка-переносчика эфира холестерина (СЕТР). У людей со средним уровнем ТГ в популяции около половины липолипидических остатков (которые соответствуют ЛПНП на основе плотности и размера) в этом пути выводятся относительно эффективно, а оставшаяся часть преобразуется в основном в ЛНП-II, который имеет более высокое сродство к рецепторам ЛНП и более короткое время пребывания, чем ЛПНП, возникающее из ЛПОНП-1. Состав ЛПНП, полученных из ЛПОНП, модулируется как за счет СЕТР-опосредованного переноса эфиров холестерина (СЕ) из липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), так и за счет СЕТР-опосредованного переноса ТГ из ЛПОНП и их остатков. У лиц с низким ТГ плазмы преобладают ЛПНП-I и-II. Клиренс этих липопротеинов быстрый, а концентрации холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) и apoB низкие. Люди с повышенным уровнем ТГ в плазме избыточно производят ЛПОНП-1 и имеют сниженную скорость липолиза отчасти из-за ингибирования активности ЛПЛ из-за обильного содержания в них apoC-III, ингибитора ЛПЛ. Ремоделирование ЛПОНП-1 приводит к образованию остатков в диапазоне размеров ЛПОНП, которые обогащены apoE; такие циркулирующие остатки могут быть удалены несколькими механизмами, в первую очередь в печени, с помощью белка, родственного рецептору ЛНП, гепарансульфатными протеогликанми и рецептором ЛНП. Печеночный клиренс остаточных частиц, происходящих из ЛПОНП-1, может, однако, замедляться за счет обогащения apoC-III [15].

Необходимо подчеркнуть, что ЛПОНП-1 и ЛПОНП-2 являются мишенью СЕТР, который заменяет основной ЭХ в ЛНП на ТГ, причем, как в ЛПОНП-1, так и в ЛПОНП-2. Гидролиз ТГ под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) затем уменьшает частицы ЛНП с образованием преимущественно небольших, плотных ЛНП-III при умеренной ГТГ или даже более мелких ЛНП-IV при тяжелой ГТГ; такие небольшие плотные ЛНП проявляют ослабленную аффинность при связывании с рецептором ЛНП, что приводит к длительному нахождению в плазме. Вместе это комплекс изменений липопротеинов, возникающий в результате повышен-

ных уровней больших ЛПОНП-1 и малых плотных ЛНП, представляет липидный фенотип, обозначаемый как атерогенная дислипидемия, ключевой признак метаболического синдрома и СД 2 типа.

Хорошо известно, что гиперхолестеринемия причинно связана с АССЗ, и что снижение уровня ЛПНП, богатых холестерином, снижает сердечно-сосудистые события [15]. Тем не менее, лекарства, снижающие уровень холестерина, предотвращают только до половины этих событий.

Последние достижения в области генетики человека указывают на то, что оставшийся «остаточный риск» ССЗ при атеросклерозе связан с повышенным уровнем в плазме крови ТГ. Поскольку считается, что сам по себе ТГ не способствует атерогенезу, появилось консенсусное мнение, что оставшийся риск связан с повышением образования «остаточных» частиц. Они получены из ТГ в крови, когда ТГ удаляются ферментом ЛПЛ [8,15].

После секреции ХМ и ЛПОНП липопротеины подвергаются воздействию ЛПН на эндотелиальных клетках капилляров в жировой ткани, скелетных мышцах и сердце, что приводит к гидролизу ТГ и позволяет доставлять незатерифицированные свободные жирные кислоты (НЭФА) в жировую ткань, скелетные мышцы и сердце.

По мере того, как ТГ удаляются из частиц, они сжимаются, и их плотность увеличивается [16]; ХМ становятся ремнантами ХМ, а крупные частицы ЛПОНП-1, богатые ТГ, становятся более мелкими ЛПОНП-2 и, следовательно, липопротеинами промежуточной плотности (ЛППП). Частицы ЛППП могут быть дополнительно гидролизованы до частиц ЛНП под действием липазы печени. Поскольку все человеческие ТГ содержат значительное количество эфиров холестерина, гидролиз ТГ приводит к обогащению эфиров холестерина. Следовательно, остатки ТГ обогащены эфирами холестерина [17].

Таким образом, остатки ТГ (ремнанты) представляют собой макромолекулы, состоящие из большого ядра нейтрального липида, окруженного полярными компонентами, включая фосфолипиды, свободный холестерин и ароЕ. Ремнантный ТГ происходит из кишечника (хиломикроны) и печени (ЛПОНП) и являются основным источником жирных кислот для производства энергии в периферических тканях или для хранения в жировой ткани. Ремнанты ТГ транспортируют в основном ТГ и могут существенно способствовать остаточному сердечно-сосудистому риску у пациентов с целевым уровнем холестерина ЛПНП [8].

Ремнантные частицы не эффективно уменьшаются за счет снижения уровня холестерина с помощью известных лекарственных препаратов. Чтобы попасть в стенку артерии, липопротеиды должны проникнуть через эндотелий путем трансцитоза, то есть везикулярного транспортного процесса. В то время как ХМ и большие ЛПОНП не могут подвергаться трансцитозу из-за их размера, меньшие остатки ХМ и малые ЛПОНП могут проникать через артериальную стенку. Таким образом, остатки ТГ, помимо ЛПНП, также могут задерживаться в артериальной стенке [18]. Несмотря на то, что остаточные частицы остаются более богатыми ТГ, чем холестерином, их большой размер означает, что они содержат в два раза больше холестерина на частицу, чем ЛПНП. Однако относительная атерогенность остатков по отношению к ЛПНП остается неясной [8].

Путь синтеза объясняет только 20% вариаций ТГ в плазме [19]. Напротив, путь клиренса объясняет 50% вариаций общего количества ТГ в плазме. Таким образом, нарушение катаболизма ЛПОНП-1 ТГ является наиболее важным фактором, определяющим концентрацию ТГ в плазме крови у пациентов с абдоминальным ожирением и дислипидемией.

Содержание жира в печени и общая жировая масса являются важными независимыми предикторами скорости секреции (СС) ЛПОНП1-ТГ. Концентрация ароС-III в плазме сильно коррелирует с ТГ в плазме и фракционным катаболизмом ЛПОНП1-ТГ. Кинетика ЛПОНП1-ТГ в ТГ объясняет 76% вариаций в общей плазме.

1.2. Патогенез гипертриглицеридемии, роль триглицеридов и триглицерид насыщенных липопротеинов в атерогенезе

Доказано, что ароВ-содержащие частицы диаметром около 70 нм или менее могут проникать в артериальный эндотелиальный слой и впоследствии задерживаться в стенке артерии. Таким образом, богатые холестерином остатки (то есть как остатки ХМ, так и остатки ЛПОНП) могут приводить к отложению холестерина в растущих бляшках, ускоренному атеросклерозу и повышенному риску ССЗ аналогично ЛПНП. Остатки ЛПОНП (ароВ-100) атерогенны, и их первичные частицы накапливаются, когда уровень ТГ составляет от 2,8 до 5,6 ммоль/л. ЛПОНП и ХМ могут сосуществовать при ГТГ >5,6 ммоль/л, хотя остатки ХМ (ароВ-48) преобладают со значительным увеличением уровня ТГ >5,6 ммоль/л [20].

ТГ насыщенный липопротеин [23] (ТНЛ) вычисляются путем вычитания ХС ЛПВП и ХС ЛПНП из общего холестерина, (табл. 1), что является альтернативным и простым способом расчета так называемого остаточного холестерина (remnant-C), указывающего на холестеринный компонент липопротеинов, богатых ТГ. Этот биомаркер тесно связан с кардиометаболическим риском. В частности, циркулирующие уровни ТГ и холестерина, транспортируемые в ТНЛ, могут предсказывать сердечно-сосудистые события, при этом ТНЛ-ремнант ≥ 30 мг/дл (0,3 ммоль/л) идентифицирует субъектов с более высоким сердечно-сосудистым риском. Соответственно, связь ТГ и остаточного холестерина с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями — MACE (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) — оценивалась в когорте пожилых людей с высоким сердечно-сосудистым риском в «Primary Prevention of Cardiovascular Disease» (PREDIMED), рандомизированном контролируемом исследовании, в котором изучались эффекты средиземноморской диеты по сравнению с диетой с низким содержанием жиров для первичной профилактики ССЗ у субъектов с высоким риском. ТНЛ-ремнант распределялся одинаковым образом между группами вмешательства (средиземноморская диета, обогащенная оливковым маслом первого отжима и средиземноморская диета, обогащенная орехами) и между полами и повышался с увеличением ИМТ у пациентов с диабетом по сравнению с лицами без диабета. Кроме того, независимо от концентрации ЛНП, уровень ТНЛ-ремнант ≥ 30 мг/дл позволял дифференцировать пациентов с более высоким риском MACE по сравнению с ТНЛ-ремнант при более низкой концентрации. Ранее, в двух различных, проспективных, долговременных наблюдательных когортах США, включающих почти 5000 участников в целом, было показано, что TRL-C связан с повышенным на 23 % риском возникновения ИБС для объединенной популяции в течение 8-летнего наблюдения после корректировки для факторов риска ССЗ. Тем не менее, эта ассоциация была ослаблена после поправки на ЛПВП и ЛПНП в данной модели. ТНЛ-ремнант также оценивали у пациентов с ИБС и ЛПНП < 100 мг/дл после гиполлипидемической терапии. Когда был проведен пошаговый многомерный пропорциональный анализ рисков Кокса, ТНЛ-ремнант был значимым предиктором сердечно-сосудистых событий после корректировки на ТГ, ХС не-ЛПВП и общий ароВ, что привело к более высокой эффективности, чем для ХС не-ЛПВП, в прогнозировании сердечно-

сосудистых событий у пациентов с ИБС с уровнем ЛНП $< 2,6$ ммоль/л, которые проходят гиполлипидемическую терапию. Таким образом, этот биомаркер может служить ключевой мишенью для снижения остаточного риска после достижения целей ХС ЛПНП с помощью гиполлипидемической терапии [21]. Также, остатки ТНЛ увеличивают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам за счет усиления экспрессии белка молекул адгезии (например, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, молекулы внутриклеточной адгезии (ICAM-1), E-селектина), увеличивают выработку эндотелием фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерлейкина (IL)-1 β и способствуют активации тромбоцитов. Эти эффекты ремнантов могут быть связаны с обогащением ТНЛ апопротеином apoC-III, что характерно для людей с дислипидемией и аналогичным образом активирует транскрипционный ядерный фактор (NF- κ B) и увеличивает адгезию моноцитов и/или образование продуктов липолиза ТГ ЛПЛ, которые могут способствовать воспалению и апоптозу эндотелиальных клеток.

Таблица 1

Расчетные липидные индексы атерогенности [22]

Индекс	Формула расчета	Норма по индексу атерогенности (ммоль/л)
ХС не ЛПВП (Non-HDL-C)	Общий ХС (ммоль/л) – ХС ЛВП (ммоль/л)	$< 3,8$
Индекс риска Кастели 1 (CRI-I)	Общий ХС(ммоль/л)/ ХС ЛПВП (ммоль/л)	Мужчины < 5 ; женщины $< 4,5$
Индекс риска Кастели 2 (CRI-II)	ХС ЛПНП(ммоль/л)/ ХС ЛПВП(ммоль/л)	Мужчины $< 3,5$; женщины < 3
ТНЛ	ХС не ЛПВП (ммоль/л) – ХЛ ЛПНП(ммоль/л)	$< 0,3$
Индекс атерогенности в плазме (AIP)	Log (Триглицериды (ммоль/л)/ ХС ЛВП(ммоль/л)	$\leq 0,3$

1.3. Наследственные гипертриглицеридемии

1.3.1. Семейная гипертриглицеридемия (гиперлипопротеидемия типа IV)

а. Эпидемиология. Семейная ГТГ встречается у родственников больных, перенесших инфаркт миокарда, с такой же частотой, как семейная гиперхолестеринемия. Семейная ГТГ может быть обусловлена разными генетическими дефектами. Кроме того, ГТГ нередко бывает компонентом семейной смешанной гиперлипопротеидемии, се-

мейной дисбеталипопротеидемии или семейной гиперлипопротеидемии типа V. Многие нарушения обмена веществ (в первую очередь — СД) приводят к вторичной ГТГ В клинической картине нехарактерны ксантомы.

б. Лабораторная диагностика. Содержание общего холестерина нормальное или умеренно повышено и соответствует содержанию ХС ЛПОНП. Содержание ТГ в пределах 2,8–8,5 ммоль/л (250–750 мг/дл). Уровень холестерина ЛПВП обычно ниже нормы и обратно пропорционален уровню ТГ. ГТГ усиливается при сопутствующих заболеваниях (ожирении, СД, гипотиреозе, уремии, алкоголизме), на фоне вторичной инсулинорезистентности вследствие приема эстрогенов или пероральных контрацептивов, а также при лечении глюкокортикоидами.

1.3.2. Семейная гиперлипопротеидемия (гиперлипопротеидемия типа V)

Основное проявление — тяжелая ГТГ, обусловленная повышением концентрации ХМ и ЛПОНП. Уровень ТГ обычно превышает 11,2–22,5 ммоль/л (1000–2000 мг/дл), но может изменяться в широких пределах под влиянием алкоголя, диеты, приема глюкокортикоидов, эстрогенов, а также при сопутствующих заболеваниях (ожирении, СД). В семьях с этим заболеванием риск атеросклероза, как правило, не повышен, хотя уровень общего холестерина может быть увеличен. Вид липопротеидемии у одного и того же больного может изменяться под влиянием факторов окружающей среды (например, диеты) и при сопутствующих заболеваниях. Некоторым больным с семейной гиперлипопротеидемией ошибочно устанавливают диагноз семейной смешанной гиперлипопротеидемии (особенно если уровень общего холестерина повышен). Отличительные клинические признаки семейной гиперлипопротеидемии: гепатомегалия,

спленомегалия, ксантомы, липидная инфильтрация сосудов сетчатки, повторные приступы панкреатита.

1.3.3. Семейная смешанная гиперлипопротеидемия

а. Распространенность. Этот тип гиперлипопротеидемии встречается чаще, чем семейная гиперхолестеринемия и семейная гипертриглицеридемия вместе взятые. Доказано, что семейная смешанная гиперлипопротеидемия — моногенная болезнь, но мутация, лежащая в ее основе, не выявлена. Известно, однако, что экспрессивность этой мутации изменяется в широких пределах и зависит от факторов окружающей среды. Поэтому у разных больных выявляются фенотипы липопротеидов IIa, IIb, IV или V. Фенотип липопротеидов может изменяться с возрастом.

б. Патогенез. В отличие от семейной гиперхолестеринемии, при семейной смешанной гиперлипопротеидемии функция рецепторов ЛПНП не нарушена. У многих больных повышен риск атеросклероза из-за избыточного накопления apoB-100 (гиперапобеталипопротеидемии).

в. Клиническая картина и лабораторная диагностика

1) У 30–35% больных семейной смешанной гиперлипопротеидемией и их родственников с дислипидемией наблюдается **гиперхолестеринемия**.

2) В 30–35% случаев наблюдается ГТГ.

3) В остальных случаях гиперхолестеринемия сочетается с ГТГ.

У некоторых больных снижен уровень ХС ЛВП при нормальном содержании ХС ЛПНП; могут определяться мелкие ЛПНП. Ксантомы нехарактерны. Самые частые сопутствующие заболевания — эндогенное ожирение, инсулинорезистентность и СД.

Глава 2.

ПРИЧИНЫ УВЕЛИЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

2.1. Генетические причины гипертриглицеридемии

ГТГ определяется как концентрация ТГ натощак, превышающая 2,0 ммоль/л или превышающая 180 мг/дл [23, 24], но считается, что пороговое значение риска ССЗ составляет > 1,7 ммоль/л или > 150 мг/дл [23, 24].

Тяжелая ГТГ, определяемая как концентрация ТГ более 10 ммоль / л (> 885 мг / дл). Повышенные до такой степени концентрации ТГ натощак почти всегда указывают на патологическое присутствие ХМ.

Внутри этой группы большинство людей с выявленными генетическими причинами имеют полигенную предрасположенность, определяемую как накопление общих вариантов с небольшими индивидуальными эффектами на концентрацию ТГ или гетерозиготные, редкие, с потерей функции мутации генов [25].

В большинстве случаев 1–2% взрослых с тяжелой ГТГ имеют моногенную причину, распознаваемую как рецессивный (биаллельный), редкий вариант с выраженным эффектом (то есть простая гомозигота или компаунд гетерозигота), в генах, участвующих в регуляции липопротеинов, богатых ТГ.

Широко используемый термин синдром семейной хиломикронемии является синонимом предпочтительного термина моногенной хиломикронемии. Примечательно, что по сравнению с пациентами, которые имеют гораздо более распространенную многофакторную или полигенную ГТГ, люди с моногенной хиломикронемией имеют следующие характеристики [25]:

- имеют тенденцию проявлять свой фенотип ГТГ в более молодом возрасте, включая детство;
- менее подвержены ожирению или имеют вторичные факторы риска; могут иметь концентрацию ТГ натощак, превышающую 20 ммоль/л (1780 мг / дл);
- имеют более высокий риск развития острого панкреатита в течение жизни (то есть до 60–70% против 5–10% при многофакторной хиломикронемии);
- имеют гораздо более низкие концентрации апоВ-100
- очень устойчивы к препаратам, снижающим уровень ТГ.

Хотя перепроизводство ЛПОНП в печени является наиболее частой причиной ГТГ от легкой до умеренной степени тяжести, моногенная тяжелая ГТГ является результатом дефицита или полно-

стью нарушенного производства ЛПЛ (LPL), связанного с липолизом липопротеинов, богатых ТГ, особенно больших ХМ, содержащих большое количество ТГ.

ХМ секретируются кишечником после употребления жиросодержащей пищи и выводятся из кровообращения через 4–6 ч, поэтому их нельзя обнаружить в состоянии натощак. При моногенной хиломикронемии, эти частицы присутствуют в крови постоянно [8].

На сегодняшний день биаллельные мутации с потерей функции в пяти генах, участвующих в катаболизме триглицеридов в хиломикронах и ЛПОНП вызывают моногенную хиломикронемию — это *LPL* (кодирующая ЛПЛ), *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* (кодирующий фактор 1 созревания липазы [LMF1]) и *GPIHBP1* (кодирующий гликозилфосфатидилинозитол-белок 1 связывающий липопротеины высокой плотности). GPIHBP1 представляет собой белок капиллярных эндотелиальных клеток, который обеспечивает платформу для LPL-опосредованного процессинга ХМ [25] (табл. 2).

Все эти генные элементы необходимы для липопротеинлипазно (ЛПЛ)-опосредованного липолиза ХМ и ЛПОНП. Тем не менее, концентрации ЛПОНП могут быть нормальными или низкими, поскольку секреция ЛПОНП в основном определяется ТГ, доставляемыми в печень остатками ХМ. Секреция ЛПОНП может быть увеличена, если также присутствует метаболический синдром (то есть имеется общее ожирение, инсулинорезистентность и диабет). Более 80% людей с моногенной хиломикронемией имеют двуаллельные мутации гена *LPL*, из которых идентифицировано более 100 вариантов [25].

ApoC-II является необходимым ко-активатором ЛПЛ. Хотя биаллельные мутации с потерей функции гена *ApoC2* вызывают фенотип, который по существу идентичен гомозиготному дефициту ЛПЛ,

Таблица 2

Моногенные нарушения у липопротеинов, связанные с повышением ТГ [25]

Наследование ↑ ТГ	Ген	Хромосома	MIM ссылочные номера
Моногенная хиломикронемия (ранее тип 1 HLP)			
Дефицит ЛПЛ	AP	LPL	609708, 238600
apoC-II дефицит	AP	APOC2	207750, 608083
apoA-V дефицит	AP	APOA5	145750, 144650, 606368
Нарушение созревание липазы — дефицит фактора 1	AP	LMF1	246650, 611761
GPIHBP1 дефицит	AP	GPIHBP1	612757, 615947
Триглицеридемия у детей, транзиторная	AP	GPD1	614480, 138420
Дисбеталипопротеинемия (тип 3 гиперлипопротеинемии)	Комплексное	APOE	107741, 617347

молекулярное тестирование показывает, что только у 2–5% людей с моногенной хиломикронемией наблюдаются биаллельные мутации в гене *ArOC2*.

Точно так же редко встречается полное отсутствие *ApoAV*, который, как полагают, облегчает взаимодействие ХМ и ЛПОНП с ЛПЛ на поверхности эндотелия капилляров.

Биаллельные мутации потери функции в гене *ApoA5* наблюдаются у 2–5% людей с моногенной хиломикронемией, которые могут представлять с фенотипом, сходным с дефицитом ЛПЛ, хотя тяжесть часто зависит от вторичных факторов, таких как резистентность к инсулину или диабет.

LMF1 (кодирующий фактор 1 созревания липазы), идентифицированный как причина мышинового комбинированного дефицита липазы, представляет собой белок, необходимый для правильного свертывания и внутриклеточного переноса зарождающейся ЛПЛ. Дефицит LMF1 приводит к заметному снижению секреции ЛПЛ, вызывая тяжелую ГТГ, сходную с дефицитом ЛПЛ.

Пациенты с биаллельными мутациями в гене *LMF1* представляют не более 1–2% всей моногенной тяжелой ГТГ. Наконец, *GPIHBP1* транслоцирует недавно секретированный ЛПЛ через капиллярный эндотелий и стабилизирует фермент на поверхности эндотелия, где он взаимодействует с ХМ и ЛПОНП.

Биаллельные мутации в гене *GPIHBP1*, включая макроделеции в гене, лежащие в основе полного дефицита *GPIHBP1*, являются второй наиболее распространенной причиной моногенной хиломикронемии, что составляет 5–10% случаев.

Характеристика моногенной хиломикронемии указывает на сходную степень тяжести в широком диапазоне липидных и метаболических фенотипов, связанных с биаллельными мутациями *LPL*, по сравнению с пациентами с мутациями в четырех минорных генах.

Избыточный вес или резистентность к инсулину еще более усугубляет фенотип.

Сообщалось о полной потере активности *GPD1* (глицерол-3-фосфатдегидрогеназы 1) при преобладающей ГТГ у детей, и, вероятно, это связано с повышенной секрецией в печени триглицеридов ЛПОНП, а не хиломикронов.

Другие гены с мутациями с большим эффектом, способствующими тяжелой гипертриглицеридемии, это *CREB3L3*, кодирующий фактор транскрипции, циклический AMP-чувствительный элемент-связывающий белок H и *GSKR*, кодирующий регуляторный белок глюкокиназы.

Редкие гетерозиготные варианты потери функции в этих генах вносят вклад в полигенную восприимчивость.

Наконец, тяжелая ГТГ иногда является вторичной особенностью редких моногенных форм инсулинорезистентности (ИР) или диабета, включая семейную генерализованную или частичную липодистрофию.

Тяжелая ГТГ чаще всего обусловлена высоким полигенным риском в сочетании с вторичными негенетическими факторами [25].

Некоторые люди случайно наследуют преобладание триглицерид-повышающих полиморфизмов, которые в совокупности увеличивают риск развития тяжелой ГТГ — в одном из исследований из 563 пациентов с концентрацией ТГ, превышающей 10 ммоль/л, только 6 (1,1%) пациентов имели дуаллельные мутации в генах моногенной хиломикронемии, а 87 (15%) пациентов были гетерозиготными носителями мутации с потерей функции одного из этих генов при сравнении с 20 (4,0%) из 503 пациентов с нормолипидемией имеющих такие же мутации [26].

Эта в три раза более высокая восприимчивость к ГТГ типична для полигенного проявления; риск заболевания у людей с генетической предрасположенностью повышен, но не абсолютен, потому что часть здоровых людей также несет такое же генотипическое бремя. Вторичные факторы риска триглицеридемии часто также присутствуют у генетически предрасположенных людей, что увеличивает вероятность ГТГ.

Тяжелая ГТГ, вызванная моногенными мутациями с потерей функции одного из пяти генов, участвующих в липолизе, часто проявляется в детстве, даже в младенчестве, и обычно связана с неспособностью физическому и умственному развитию и проявляется желудочно-кишечными симптомами, такими как боль в животе и панкреатит [25]. Анализ крови на ТГ может указать на возможное развитие ОП, вызванного ГТГ.

Диагностика моногенной хиломикронемии должна рассматриваться в тех случаях, когда концентрации ТГ в плазме превышают 10 ммоль/л (> 885 мг/дл), особенно когда ТГ значительно превышают эту концентрацию. Большинство пациентов с такими концентрациями ТГ имеют многофакторную или полигенную хиломикронемии; доля с моногенной хиломикронемией может составлять только 1–2%.

Отсутствие вторичных факторов и диагностика в очень раннем возрасте наводят на мысль о моно-

генной хиломикронемии, особенно если ГТГ связана с панкреатитом.

У подростков старшего возраста и взрослых, которые избежали раннего панкреатита, диагноз ГТГ может быть поставлен во время обычного анализа крови по другим причинам.

ОП может поражать любого пациента с концентрацией ТГ более 10 ммоль/л (885 мг/дл). В то время как относительный риск выше при моногенной хиломикронемии, в абсолютных показателях гипертриглицеридемический индуцированный панкреатит встречается гораздо чаще при многофакторной или полигенной хиломикронемии.

Независимо от генетической основы, тяжесть гипертриглицеридемии (и, следовательно, склонность к развитию панкреатита) увеличивается за счет потребления продуктов с высоким содержанием жиров, алкоголя, препаратов, содержащих эстрогены, при беременности, ожирении и при инсулинорезистентности, диабете, гипотиреозе или при применении лекарств, которые увеличивают ЛПОНП секрецию (например, стероиды).

Низкие концентрации в плазме apoB-100 (<0,75 г/л) при моногенной хиломикронемии могут помочь дифференцировать пациентов с моногенной и многофакторной хиломикронемией.

2.1.1. Семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия типа III) [25]

Этот вид нарушения встречается у 1–2-х человек на 20 000 людей. Как ТГ, так и холестерин варьируются из-за патологического накопления остатков липопротеинов промежуточной плотности или ЛПОНП. Хотя биохимически она напоминает смешанную дислипидемию, дисбеталипопротеинемия можно отличить путем измерения концентраций apoB.

Отличительные клинические проявления включают ладонные и тубероэруптивные ксантомы на локтях и коленях. Пациенты склонны к развитию преждевременной ИБС и, особенно, заболеваний периферических артерий. Большинство пораженных людей гомозиготны по изоформе apoE ε2, которая кодирует белок, имеющий дефектное связывание с рецептором ЛНП, что приводит к накоплению остатков хиломикрона apoB-48 в кровотоке.

Около 10% пациентов имеют доминантный редкий миссенс-вариант apoE. Однако, поскольку нормолипидемические люди также имеют эти генотипы, требуются дополнительные факторы восприимчивости, включая резистентность к инсулину или диабет, вместе с вторичными негенетическими факторами (например, экзогенные гормоны, плохое питание, гипотиреоз, почечную недостаточ-

ность, диабет, парапротеинемию или системную красную волчанку). Лечение включает в себя контроль вторичных факторов и использование статинов или фибратной терапии, или и того, и другого.

Связь с ССЗ триглицеридемии с определением ассоциация силы воздействия однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на липиды плазмы с силой их влияния на риск ИБС, была изучена в одном из исследований опубликованном в 2013 г. [27]. Авторы наблюдали значительную связь ТГ и ИБС ($p = 3 \times 10^{-5}$). Был сделан вывод, что SNP с одинаковым направлением и одинаковой величиной ассоциации как для ТГ, так и для холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) имеют тенденцию ассоциироваться с риском ИБС; локусы, оказывающие исключительное влияние на ТГ, также связаны с ИБС; сила воздействия SNP на ТГ коррелирует с величиной его влияния на риск ИБС, даже после учета влияния того же SNP на ХС ЛПНП и/или ХС ЛПВП. Это открытие, основанное на 185 распространенных SNP, согласуется с данными о конкретных генах, преимущественно связанных с ТГ, которые также влияют на риск ИБС. SNP промотора в гене APOA5, общий SNP гена TRIB1 [28] и нонсенс-полиморфизм в гене APOC3 [29] преимущественно связаны с ТГ плазмы, и каждый SNP убедительно связан с клинической ИБС. В исследовании, опубликованном в 2021 г., распространенный вариант rs5128 в APOC3 был тесно связан с повышенными уровнями ТГ у пациентов с ИБС, показывая значение $p = 2,8 \times 10^{-4}$. Генетически модифицированное увеличение уровня ТГ в плазме на 1 стандартное отклонение на 15 мг/дл вызывает умеренное увеличение (3%) риска ИБС ($p = 0,042$) [30].

2.2. Вторичные причины гипертриглицеридемии [31]

Стиль жизни

- Диета с высоким гликемическим индексом
- Высокое потребление фруктозы или сахарозы
- Физическое бездействие
- Чрезмерное употребление алкоголя
- Злоупотребление табаком

Медицинские причины

- Сахарный диабет 2 типа
- Статус ожирения или избыточного веса
- Гипотиреоз
- Нефротический синдром
- Синдром поликистозных яичников
- Синдром Кушинга
- Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)
- Липодистрофия
- Акромегалия
- Беременность

Прием лекарств

- Пероральные эстрогены
- Стероиды
- Тамоксифен
- Атипичные нейролептики
- Антиретровирусная терапия
- Секвестранты желчных кислот
- Тиазиды
- Бета-блокаторы
- Циклоспорин
- Сиrolimus
- Производные ретиноевой кислоты.

Независимо от генетической основы, тяжесть ГТГ (и, следовательно, склонность к развитию панкреатита) увеличивается за счет потребления продуктов с высоким содержанием жиров, алкоголя, препаратов, содержащих эстроген, беременности,

ожирения и резистентности к инсулину, диабета, гипотиреоза или лекарств, которые увеличивают ЛПОНП секрецию (например, стероиды).

Клинические особенности, связанные с синдромом хиломикронемии:

- Боль в животе.
- Рецидивирующий острый панкреатит.
- Гепатоспленомегалия.
- Эруптивный ксантомадоз.
- Липемия сетчатки.
- Усталость.
- Потеря памяти.
- Депрессия.
- Рвота и диарея.
- Протеинурия.
- Анемия.

Глава 3.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ.КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

3.1. Взаимосвязь патогенеза сахарного диабета и гипертриглицеридемии

ИР является важнейшим, но не единственным фактором развития диабетической дислипидемии (табл. 3). В норме инсулин регулирует концентрацию ЛПОНП в сыворотке крови, подавляя выработку ЛПОНП печенью и стимулируя выведение ЛПОНП путем активации ЛПН. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что ИР, но не гиперинсулинемия, стимулирует выработку ЛПОНП в печени (см. табл. 3).

Повышение уровня липопротеинов богатых ТГ (хиломикроны, ЛПОНП) имеет сложные механизмы формирования (табл. 4).

При СД 2 типа повышены уровни apoC-III, что препятствуют выведению как липопротеин насыщенных ТГ (ТНЛ), так и их остатков, что приводит

к увеличению времени пребывания этих частиц в кровообращении.

Увеличение количества крупных частиц ЛПОНП при СД 2 типа инициирует последовательность событий, которая приводит к образованию атерогенных остатков, мелких плотных ЛПНП и мелких функционально неполноценных частиц ЛПВП, богатых ТГ. Механизмы образования мелких плотных ЛПНП включают следующие этапы: 1) белок переноса эфиров холестерина (СЕТР) облегчает перенос ТГ из ТНЛ в ЛПНП, 2) образующийся в результате богатый ТГ ЛПНП является предпочтительным субстратом для печеночной ЛПЛ повышенный липолиз богатых ТГ ЛНП приводит к образованию бедных холестерином ЛПНП (рис. 1).

Таким образом, у лиц с СД 2 типа стимулируется выработка ЛПОНП и ХМ (ТНЛ-ремнантов). Длительное

Таблица 3

Особая роль инсулина в сравнении с резистентностью к инсулину в основных нарушениях метаболизма ЛПОНП [32]

Нарушения обмена веществ	инсулин	Резистентность к инсулину	Метаболизм ЛПОНП
Поток свободных жирных кислот (СЖК) в печень	↓	↑	Увеличение секреции ЛПОНП
Внутриклеточная деградация apoB	↑	↓	Увеличение секреции ЛПОНП
de novo липогенез	↑	↑ непрямая	Увеличение размера частиц ЛПОНП
Микросомальный белок переноса триглицеридов (МТР)	↓	↑	Стимулирование сборки ЛПОНП
ЛПЛ	↑	↓	Снижение катаболизма ЛПОНП
apoC3	↓	↑	Снижение катаболизма ЛПОНП

Таблица 4

Патогенез диабетической дислипидемии

	ХМ	ЛПОНП
Функция и патофизиология	Циркулируют в плазме после приема пищи [32] ХМ временно вырабатываются в тонком кишечнике после приема жиров с пищей. На выработку ХМ влияет количество пищевых жиров, чувствительность энтероцитов к инсулину. Выработка ХМ регулируется инсулином и циркулирующим СЖК. Удаляются ХМ путем гидролиза под действие ЛПЛ [32] Транспортируют экзогенные ТГ из кишечника в жировую ткань	Присутствуют в плазме как натощак, так и при приеме пищи. Транспортируют эндогенные ТГ из печени в жировую ткань и мышцы
При СД 2 типа	ХМ повышены. А. Перепроизводство ХМ: повышена экспрессия NPC1L1 (С1-подобный 1 Ниманна-Пика (NPC1L1) — опосредует всасывание холестерина в кишечнике и облегчает транспорт холестерина через печень; повышена экспрессия МТР (Микросомальный белок переноса ТГ играет центральную роль в формировании ХМ) Б. Дефект катаболизма: при развитии ИР снижается активность ЛПЛ (удаляет ТГ из ХМ, формируя остатки частиц) за счет ингибирующего действия повышенной секреции apoC3; снижена экспрессия ABCG5/ G8 [АТФ-связывающие кассетные (ABC) белки G5/G8 — стимулируют выведение холестерина из кишечника]	ЛПОНП Повышены. А. Перепроизводство ЛПОНП. Основными источниками ТГ натощак в печени являются: 1) жирные кислоты, полученные из жировой ткани и поступающие в печень: циркулирующие СЖК является основным источником ТГ ЛПОНП 2) жирные кислоты, полученные из остатков ХМ и ЛПОНП, поглощаемых печенью 3) жирные кислоты, продуцируемые печеночным липогенезом <i>de novo</i> . Этот механизм повышения ЛПОНП характеризуется не столько увеличением количества частиц ЛПОНП, сколько увеличенным размером частиц ЛПОНП (ЛПОНП 1 типа) с повышением содержания ТГ в частице; доля продукции ТГ ЛПОНП через липогенез <i>de novo</i> незначительна [32] Б. Дефект катаболизма: вызван снижением активности ЛПЛ (вследствие дефицита инсулина или ИР) особенно в жировой ткани; повышением уровня apoC3 (стимулируется ИР путем активации FOXO1) [32]

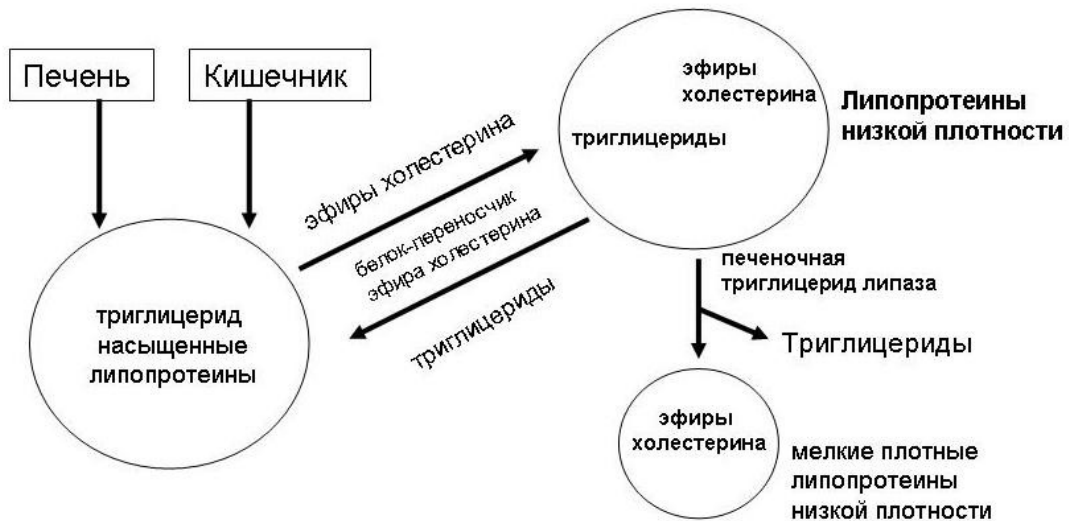


Рис. 1. Перепроизводство ТНЛ приводит к образованию небольших плотных ЛПНП при потере ТГ с помощью печеночной липазы [32]

пребывание ТНЛ в циркуляции способствует избыточному переносу ТГ в ЛНП и сопутствующему переносу сложных эфиров холестерина (СЕ) в ТНЛ под действием белка переноса сложных эфиров холестерина (СЕТР). Опосредованный печеночной ТГ-липазой гидролиз основного ТГ приводит к образованию частиц ЛПНП с низким содержанием

холестерина (небольших плотных ЛНП). Обедненные холестерином подвиды малых плотных ЛНП и богатые холестерином подвиды ЛПВП-2 особенно подвержены влиянию инсулинорезистентности и могут быть названы “метаболическими ЛПНП и ЛПВП” соответственно [32].

3.2. Клинические проявления гипертриглицеридемии

Хотя ХС ЛПНП является общепризнанным фактором риска развития атеросклероза, а статины остаются терапией первой линии для снижения сердечно-сосудистого риска, очевидным, что существует "остаточный риск" ССЗ, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП. У каждого седьмого пациента с СД, принимающего статины, в конечном итоге, в течение 5 лет возникает сердечно-сосудистое событие [24]. Несмотря на контролируемый статинами уровень ХС ЛПНП, сердечно-сосудистые события регистрируются чаще среди пациентов с СД и высоким уровнем ТГ, которые, как и ТГ насыщенные ремнанты, определены как важные факторы остаточного сердечно-сосудистого риска [10].

Связь повышенного уровня ТГ и риска ССЗ в популяции больных СД 2 типа не является точно установленной и окончательно подтвержденной. Ряд исследований продемонстрировали, что высокие уровни ТГ связаны с повышенным риском ССЗ у пациентов с длительным СД 2 типа [33]. В проведенном метаанализе было включено 31 исследование, в котором приняли участие 132 044 пациента с СД 2 типа, и произошло 10 733 сердечно-сосудистых события. Объединенное отношение рисков (ОР) (95% ДИ) для ССЗ с увеличением исходного уровня ТГ по \log ТГ на 1 ммоль/л и отнесенного к категории самого высокого и самого низкого уровня ТГ при СД 2 типа составило 1,06 (1,02; 1,09), 1,30 (1,18; 1,42) и 1,30 (1,16; 1,46), что соответствует увеличению риска ССЗ на 6%, 30% и 30% соответственно. Объединенный ОР (95% ДИ) ССЗ для прироста ТГ на 1 ммоль/л в восьми исследованиях и категорий ТГ в трех исследованиях составил 1,03 (0,98; 1,08) и 1,39 (0,92; 2,1) у пациентов с СД 2 типа, скорректированных на другие параметры липидов соответственно. Был сделан вывод, что у пациентов с СД 2 типа повышенный уровень ТГ не может служить независимым маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий, но тем не менее более высокие уровни ТГ в сыворотке, как правило, связаны с повышенным риском ССЗ [34].

Появившиеся новые данные в эпидемиологии теперь позволяют предположить, что липопротеины с высоким содержанием ТГ, являются сильными и независимыми предикторами АССЗ и смертности от всех причин, а также что содержание в них холестерина или остаточный холестерин также являются сильными предикторами АССЗ. У 27% взрослых уровень ТГ превышает 2 ммоль/л (176 мг/дл), а у 21% уровень остаточного холестерина превышает 1 ммоль/л (39 мг/дл). Для лиц в общей популяции с уровнем ТГ не натошак 6,6 ммоль/л (580 мг/

дл) по сравнению с лицами с уровнями 0,8 ммоль/л (70 мг/дл) риск инфаркта миокарда был в 5,1 раза выше, в 3,2 раза для ИБС, в 3,2 раза для ишемического инсульта и в 2,2 раза для смертности от всех причин. Кроме того, генетические исследования с использованием менделевской схемы рандомизации, подхода, который сводит к минимуму проблемы, связанные со смешиванием и обратной причинно-следственной связью, теперь демонстрируют, что липопротеины, богатые ТГ, причинно-связаны с ССЗ и смертностью от всех причин [35].

Недавние исследования показали, что такой показатель, как триглицерид-глюкозный индекс (ТГ индекс) тесно коррелирует с резистентностью к инсулину и развитием диабета [36]. Например, у субъектов с нормогликемией в верхнем квартиле ТГ индекса риск развития диабета был в семь раз выше в 8,8-летнем последующем исследовании [37]. Ряд перекрестных исследований продемонстрировал, что ТГ индекс связан с суррогатами сердечно-сосудистого риска, включая жесткость артерий [38] и кальцификацию коронарных артерий [39]. Учитывая, что недиабетическая гипергликемия и высокий уровень ТГ способствуют ССЗ, ТГ индекс имеет клиническое значение для скрининга людей без явных метаболических нарушений на предмет будущего риска ССЗ. ТГ индекс рассчитывается как натуральный логорифм (\ln) $[\text{ТГ} (\text{мг/дл}) \times \text{показатель глюкозы} (\text{мг/дл})/2]$ (перевод $\text{ТГ} (\text{ммоль/л}) \times 88,5 = \text{мг/дл}$, $\text{глюкоза} (\text{ммоль/л}) \times 18 = \text{мг/дл}$) [40]. В крупном проспективном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения высокий кумулятивный ТГ индекс был связан с более высоким риском сердечной недостаточности (СН). По данным метаанализа 2023 года [41] по семи исследованиям, сравнивавших группу с самым высоким ТГ индексом и группой с самым низким ТГ индексом, выявлялся значительно повышенный риск СН в первой группе (ОР 1,21; 95% ДИ от 1,14 до 1,29, $p < 0,01$). Такой же результат для риска СН был получен при увеличении ТГ индекса на одну единицу (ОР 1,17, 95% ДИ от 1,08 до 1,26). Аналогичным образом, более высокий ТГ индекс был связан с более высокой частотой возникновения СН у пациентов с СД 2 типа или ИБС. Кроме того, частота нежелательных явлений (повторная госпитализация и смертность) у пациентов с СН была связана с ТГ индексом.

Исследователи подтвердили эффективность ТГ индекса в сочетании с антропометрическими измерениями, такими как окружность талии (ТГ индекс-ОТ = ТГ индекс \times окружность талии (ОТ) в см), индекс массы тела (ТГ индекс-ИМТ = ТГ индекс \times

ИМТ) или соотношение ТГ индекса и окружности бедер (ТГ индекс-ОБ = ТГ индекс x окружности бедер (ОБ) в см.). ТГ индекс можно использовать и у пациентов, страдающих диабетом [40].

В отличие от известных моделей индексов ИР «Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance» (HOMA-IR) и «Quantitative insulin sensitivity check index» (QUICKI), уровень инсулина не нужно оценивать при использовании ТГ индекса. Это делает ТГ индекс легко измеряемым, простым и экономически эффективным методом оценки ИР. Уровни ТГ измеряются ферментативными методами, которые проверены и стандартизированы в дополнение к чувствительности к инсулину, функционированию островков Лангергаса и уровню глюкозы. Показатели, основанные только на уровне глюкозы в крови, могут иметь проблемы, связанные с дискриминационным диапазоном чувствительности к инсулину у здоровых людей и требуют коррекции. Новые липидные комбинированные антропометрические индексы, полученные путем слияния ТГ-индекса и антропометрических оценок, таких как ТГ индекс-ОТ, ТГ индекс-ИМТ и ТГ индекс-ОБ, могут считаться эффективными предикторами ИР [40].

ОП — широко распространенное заболевание, связанное с местными (некрозами, абсцессами и псевдокистами) и системными осложнениями, такими как стойкая одиночная или мультисистемная органная недостаточность [41–44]. Широко описано, что панкреонекроз является одним из тяжелых осложнений ОП, смертность от которого достигает 35% [45–47]. В связи с этим раннее выявление пациентов с повышенным риском панкреонекроза имеет решающее значение для начала таких вмешательств, как агрессивная инфузионная терапия, профилактика органной недостаточности, профилактика инфекций или более ранняя

госпитализация в отделение интенсивной терапии [48–50].

ГТГ является известной этиологией ОП у пациентов ТГ 10 ммоль/л и выше, однако точный механизм патофизиологии четко не определен. Наиболее распространенная теория состоит в том, что избыток ТГ гидролизует липазой поджелудочной железы, образуя высокие концентрации свободных жирных кислот [51]. Комплексы свободных жирных кислот и мицелл повреждают эндотелий сосудов поджелудочной железы и ацинарные клетки. Возникающая в результате ишемия создает кислую среду, приводящую к высвобождению и активации липазы и протеаз поджелудочной железы, что приводит к усилению самопереваривания [52]. Избыток свободных жирных кислот также вызывает дисфункцию β -клеток из-за нарушения функции митохондрий [53]. Побочное повреждение β -клеток поджелудочной железы может привести к диабету типа 3с и потере секреции инсулина [54, 55]. Некоторые исследования также предполагают, что диабет увеличивает тяжесть ОП [56], а инсулин защищает ацинарные клетки от клеточного повреждения [57, 58].

ГТГ обычно присутствует на ранней стадии ОП, не вызванного ГТГ, и его клиническое значение остается неясным. Некоторые исследования показали, что повышение ТГ при поступлении пациентов с ОП предсказывает плохой прогноз и местные и системные осложнения [59–63].

Во время эпизодов ОП рекомендуется:

- Полное голодание в течение первых нескольких дней с парентеральной поддержкой жидкости и обезболиванием.
- Внутривенное введение инсулина больным СД. Плазмаферез (ПА) или удаление плазмы, как правило, не рекомендуются.

Глава 4.

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Многофакторный анализ сердечно-сосудистых событий в одном из исследований выявил на 34,9% более высокую частоту возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий за единицу времени в когорте с высоким уровнем ТГ от 2,26 до 5,64 ммоль/л ($n = 13411$ пациентов) по сравнению с когортами сравнения с ТГ < 1,7 ммоль/л ($n = 32506$ пациентов) (ОР: 1,35; $p < 0,001$) [64], показав значительно более высокий риск нефатального инфарк-

та миокарда (ИМ) (ОР: 1,35; $p < 0,001$), нефатального инсульта (ОР: 1,27; $p < 0,001$) и необходимости коронарной реваскуляризации (ОР: 1,51; $p < 0,001$), но не был связан с нестабильной стенокардией или сердечно-сосудистой смертью [64]. Мужской пол (ОР: 1,36; $p < 0,001$), СД (ОР: 1,46; $p < 0,001$) и АССЗ (ОР: 2,30; $p < 0,001$) также были значимыми предикторами серьезных сердечно-сосудистых событий в этой модели, как и более молодой возраст, кото-

рый имел защитный эффект. Повышенный сердечно-сосудистый риск в когорте с высоким уровнем ТГ по сравнению с группой сравнения сохранялся даже при добавлении ХС не ЛПВП к многомерной модели и при анализе подгрупп с высоким и низким уровнем ХС ЛПВП. Средняя общая стоимость медицинской помощи на одного пациента в месяц (коэффициент затрат 1,15; $p < 0,001$) и частота пребывания в стационаре (ОР: 1,17; $p < 0,001$) также были значительно выше в когорте с высоким уровнем ТГ [64].

В другом исследовании связь ГТГ при первичной изолированной ГТГ (уровень ТГ $\geq 5,6$ ммоль/л при отсутствии сопутствующей гиперхолестеринемии или вторичной причины высокого уровня ТГ) с ИБС оставалась значимой после поправки на демографические, социально-экономические и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (ОР: 1,53; $p = 0,022$) [65].

Копенгагенское городское кардиологическое исследование (Copenhagen City Heart Study) (примерно 14 000 мужчин и женщин; средний период наблюдения > 26 лет) показало, что частота ИМ, ИБС и общая смертность значительно увеличились у пациентов во всех пяти квинтилях триглицеридов плазмы крови не натошак, от 1,00 до 1,99 ммоль/л по сравнению с контрольной группой ($< 1,0$ ммоль) как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, полностью скорректированные коэффициенты риска показали, что на каждые 1,0 ммоль/л повышения уровня ТГ не натошак у женщин на 20 и 18% выше вероятность ИМ и смерти соответственно [66].

У 4988 японских пациентов с диабетом, получавших статины, включенных в постфокальный анализ интенсивной терапии статинами при гиперхолестеринемии (EMPATHY), уровни ТГ как натошак, так и не натошак были положительно связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, таким образом, подчеркивая значительный остаточный сердечно-сосудистый риск, связанный с ТГ [67].

В исследовании, проводившемся в Дании в течение 22 лет с участием 90 000 датчан, прогрессивное увеличение измеряемых ТНЛ-ремнантов и ХС ЛПНП не натошак было связано с повышенным риском ИБС и ИМ; однако только уровни ТНЛ-ремнантов были связаны со смертностью от всех

причин [68]. Было подсчитано, что увеличение ТНЛ-ремнантов на 1 ммоль/л (39 мг/дл) в условиях отсутствия голодания соответствует 2,8-кратному увеличению риска ИБС [68].

Последующее исследование, также проведенное в Дании с участием 5414 пациентов с ИБС, подтвердило связь между рассчитанными и/или измеренными уровнями ТНЛ-ремнантов не натошак и смертностью от всех причин, в то время как подобная связь не наблюдалась для ХС ЛПНП [69]. Совсем недавно было установлено, что снижение ТНЛ-ремнантов на 32 мг/дл и 81 мг/дл снижает частоту рецидивов основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений — нефатального ИМ, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти (MACE) (на 20% и 50% соответственно) [70].

Наконец, совсем недавно, в последующем исследовании 19 650 взрослых в США в рамках Национального исследования здоровья и питания (NHANES) (1999–2014), повышенные уровни ТНЛ-ремнантов были независимо связаны со смертностью от ССЗ [71]. Прогностическая роль ТНЛ-ремнантов в отношении сердечно-сосудистых событий была подтверждена у пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек [72].

Более того, в проспективном обсервационном когортном исследовании, включавшем 798 невыбранных пациентов с метаболической жировой болезнью печени (MASLD) и кардиометаболическими заболеваниями, высокие уровни ТНЛ-ремнантов были предикторами будущих ССЗ [73].

Повышенные уровни ТГ в плазме (с накоплением ТНЛ и остаточных частиц) связаны не только с субклиническим атеросклерозом и сосудистым воспалением независимо от ХС ЛПНП у не принимавших статины, предположительно здоровых субъектов, но и в равной степени с остаточным сердечно-сосудистым риском среди пациентов, получающих статины, в том числе у пациентов с СД [10]. Имеются доказательства того, что снижение уровня ТГ в плазме связано со снижением риска развития ССЗ после поправки на индуцированное статинами снижение уровня ХС ЛПНП [10]. Эти результаты дают стимул для разработки инновационных методов лечения со снижением уровня ТГ, ТНЛ и ТНЛ-ремнантов, имеющих потенциальную пользу для сердечно-сосудистой системы.

Глава 5.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРИГЛИЦЕРИДОВ И ТРИГЛИЦЕРИД НАСЫЩЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ**5.1. Методы определения и референсные показатели триглицеридов**

Референсные показатели ТГ у здоровых мужчин 0,45–1,81 ммоль/л, у женщин 0,40–1,52 ммоль/л. Целевые уровни у лиц с повышенными ТГ < 1,7 ммоль/л [23, 24].

Согласованные определения нормо- и ГТГ [10].

Категория	уровень ТГ, ммоль/л (мг/дл)
Оптимальный	<1,2 ммоль/л (<~100)
Пограничный	1,2–1,7 ммоль/л (100–150)
Умеренно повышен	1,7–5,6 ммоль/л (150–500)
Серьезно повышен	5,6–10,0 ммоль/л (500–885)
Экстремальный	>10 ммоль/л (>885)

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ТГ не натощак (то есть измеряемые в течение 8 часов после еды) лучше предсказывают ССЗ, чем ТГ натощак, что побудило несколько организаций рекомендовать липидные панели не натощак в качестве нового клинического стандарта [74]. Тем не менее, нестандартизированные протоколы оценки, связанные с измерением ТГ не натощак, могут привести к неправильной классификации, при этом лица из группы риска будут упущены из виду. Значительный постпрандиальный липимический ответ может служить чувствительным инструментом обнаружения риска у практически здоровых людей. Этот преувеличенный ответ ТГ может быть связан со многими факторами, включая чрезмерную секрецию липопротеинов, богатых ТГ (ТНЛ-ремнант), в кишечнике и печени, снижение активности ЛПЛ и/или насыщение ЛПЛ. ТНЛ-ремнант (то есть ЛОНП и ХМ с частично гидролизованными ТГ), по-видимому, объясняют повышенный риск ССЗ у людей с высоким уровнем ТГ после еды, поскольку они избирательно удерживаются в субинтимальном пространстве, легко поглощаются макрофагами в немодифицированной форме и их содержание в 5–20 раз превышает содержание холестерина в ЛПН, что делает их высокоатерогенными.

В отличие от ТГ не натощак, постпрандиальная оценка ТГ относится к почасовому измерению ТГ после заранее определенного приема пищи с высоким содержанием жиров в лабораторных условиях. Как правило, людей просят сообщить в исследовательскую лабораторию после ночного голодания, забора крови натощак, а затем стандартизированной пищи с высоким содержанием жиров (то есть

либо установленный болюс жира, либо пища с высоким содержанием жира, рассчитанная на массу тела), после чего проводится ежечасное измерение ТГ в течение 6–8 часов. Другие важные модификаторы ТГ, такие как физическая активность и продолжительность ночного голодания, также контролируются. Хотя постпрандиальное тестирование идеально подходит для определения пиковых значений триглицеридов у людей после приема пищи и фиксирует общую площадь ТГ под кривой, постпрандиальные протоколы в их нынешнем виде требуют много времени и не подходят для крупномасштабных исследований или клинической практики. Постпрандиальные ТГ, по-видимому, являются ценным маркером для выявления раннего риска заболевания, что требует дополнительных усилий, чтобы сделать постпрандиальные тесты клинически осуществимыми. Хотя общепризнано, что ТГ остаются повышенными большую часть дня из-за дополнительного эффекта многократного приема пищи, точная величина относительно неясна в контексте типичного западного режима питания. Потребление по западной модели питания может привести к значительному пику ТГ, при этом уровень ТГ остается выше уровня голодания 75% всего дня.

У среднего европейца, уровень ТГ натощак составляет 1,37 ммоль/л и который потребляет примерно 2400 ккал/день, 35% из которых приходится на жир 4–5 блюд и закусок. Эти средние значения соответствуют потреблению примерно 93 г жира каждый день или примерно 23 г за один прием пищи, если разделить его на четыре приема пищи. Известно, что аналогичное количество жира (20 г) увеличивает постпрандиальные триглицериды примерно на 1,20 ммоль/л у субъектов с нормальным уровнем ТГ натощак <1,70 ммоль/л [74]. Если предполагается четыре приема пищи с интервалом в 3 часа, а постпрандиальная кинетика ТГ схожа после третьего и четвертого приема пищи, мы предполагаем, что средний мужчина может иметь пик ТГ около 3,39 ммоль/л примерно в 19:00. и не вернется к исходному уровню примерно до 1 часа ночи. Хотя это и неточная оценка, предполагаются определенные режимы питания в популяции, и можно было бы ожидать некоторых различий у женщин из-за влияния половых гормонов на ТГ и наличия меньшего количества висцерального жира, чем у мужчин (предположительно снижение

секреции ТГ ЛПОНП печени), но она дает представление о ежедневной кинетике триглицеридов у многих взрослых, придерживающихся западного режима питания. Одномоментный анализ у более 46 000 мужчин показал, что повышение уровня ТГ натощак на 1,00 ммоль/л было связано с увеличением относительного риска сердечно-сосудистых событий на 32%. Точно так же у женщин наблюдалось повышение ОР сердечно-сосудистых событий на 76% в выборке из почти 11 000 женщин с повышением уровня ТГ натощак на 1,00 ммоль/л. После корректировки по возрасту, общему холестерину, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, курению, ИМТ и АД эти взаимосвязи все еще оставались значимыми, но снижались до 14 и 37% повышенного риска для мужчин и женщин соответственно [74].

В норвежском исследовании (проспективное когортное исследование, включающее три последовательных сердечно-сосудистых скрининга, проведенных в период с 1974 по 1988 гг. в трех норвежских графствах Оппланд, Согн-ог-Фьордане и Финнмарк у 86 000 мужчин и женщин; средний период наблюдения 27 лет) женщины имели повышенный на 17% риск смертности от всех причин, начиная с 1,02 ммоль/л ТГ не натощак с самым высоким квинтилем ($>1,71$ ммоль/л) с повышенным риском на 42%. Кроме того, женщины во втором, третьем и четвертом квинтилях имели на 28–37% больше шансов умереть от ССЗ по сравнению с самым низким квинтилем, а самый высокий квинтиль был связан с повышенным на 77% риском смерти от ССЗ. У мужчин повышение риска смерти от ИБС на 20–21% наблюдалось в двух самых высоких квинтилях ТГ не натощак [74]. В совокупности эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ТГ не натощак связаны с сердечно-сосудистыми событиями и смертью, даже после поправки на соответствующие смешанные переменные, и, возможно, являются лучшим предиктором ССЗ, чем ТГ натощак.

Основными причинами высокого уровня триглицеридов натощак, по-видимому, являются стеатоз печени, (частично вызванный резистентностью жировой ткани к инсулину и факторами образа жизни) и последующее увеличение секреции ТГ ЛПОНП. Нарушение клиренса ТГ из-за снижения активности LPL и обогащения ТНЛ apoC-III также связано с высоким уровнем ТГ натощак. В дополнение к механизмам, которые повышают уровень ТГ натощак, неспособность инсулина подавлять постпрандиальную секрецию ЛПОНП, конкуренция между ЛПОНП-триглицеридами и хиломикрон-триглицеридами за гидролиз LPL и избыточ-

ная секреция кишечных ХМ являются уникальными факторами высокого уровня ТГ не натощак/после приема пищи. В Российских клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена» 2023 г. порог АССЗ риска для ТГ, измеренных натощак $\geq 1,7$ ммоль/л, и если уровень более 10 ммоль/л — тяжелая ГТГ с высоким риском ОП [23]. Рекомендуется измерение (натощак после 12–14 часов голодания) для дополнительной оценки риска и вторичной цели терапии [75].

В контексте ИР обогащенные ТГ ЛПОНП секретируются сверх меры и выводятся медленнее, чем у лиц, чувствительных к инсулину. Из-за более длительного времени пребывания ТГ и активации инсулином белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР) ТГ в ЛПОНП в большей степени переносятся в частицы ЛПВП и ЛПНП. После дальнейшего гидролиза ТГ из этих ЛПВП и ЛПНП печеночной липазой они приобретают небольшой, плотный фенотип. Последствия этих небольших, плотных ЛПНП и ЛПВП включают нарушение захвата ЛПНП рецептором ЛПНП, с более высокой вероятностью удержания ЛПНП в субинтимальном пространстве и повышенную деградацию ЛПВП, приводящую к снижению циркулирующих ЛПВП. Вместе эти неблагоприятные изменения липидов связаны с повышенным риском ССЗ и могут быть прослежены до высокой нагрузки ТГ печенью и секреции ЛПОНП. Важно отметить, что повышенная секреция ХМ и последующее поглощение остатков ХМ печенью может быть еще одним механизмом, способствующим стеатозу печени, потенциально усугубляющему постпрандиальную дислипидемию в будущем.

ТНЛ-ремнанты гораздо более многочисленны в сытом состоянии из-за добавления кишечных ТНЛ и временной задержки гидролиза ЛПОНП из-за конкуренции хиломикрон- и насыщения ЛПЛ. Учитывая, что пища с высоким содержанием жиров приводит к увеличению секреции ХМ, повышение содержания ТГ в пище увеличивает количество остатков хиломикрон-с проатерогенным потенциалом и задерживает гидролиз существующих остатков ЛПОНП с помощью липопропротеинлипазы. В контексте очень выраженной постпрандиальной липемии, вызванной диетой и/или метаболическими заболеваниями, ремнанты будут иметь еще более длительное время пребывания в плазме, что увеличивает вероятность их проникновения в суб-эндотелиальное пространство.

ТГ не натощак включают измерения ТГ, полученные в течение 8 часов после еды, а также легко измеряются с помощью одного забора крови, что

делает их актуальными для определения АССЗ риска, тем более в связи с вышеуказанными доказательными исследованиями [74,75].

Рекомендуется применять один упрощенный тест на толерантность к жирам. По протоколу забор крови происходит на исходном уровне и через 4 часа после еды, и участникам разрешается покинуть лабораторию и заниматься обычной повседневной деятельностью, пока они не едят и не выполняют запланированные упражнения. В тесте на толерантность к жиру, тестовая еда состоит из кокосовых сливок, шоколадного сиропа и протеинового порошка (9 ккал/кг; 73% жира (86% насыщенных жиров)), что позволяет людям с пищевой аллергией и/или после веганской диеты, проходить данный тест [75].

5.2. Дополнительные исследования в диагностике и дифференциальной диагностике гипертриглицеридемии

— Сывороточная панкреатическая липаза: повышенные концентрации при гипертриглицеридемическом панкреатите

— Сердечно-сосудистые: неинвазивная визуализация преждевременного атеросклероза в коронарных, экстракраниальных сонных и периферических артериях.

— Желудочно-кишечные и печеночные: УЗИ брюшной полости для жирной печени при пониженных концентрациях ХС ЛПНП, гепатоспленомегалия при моногенной хиломикронемии.

— Исследование сыворотки на плазменные стеролы для подтверждения ситостеролемии (приводит к отложению стеролов в эндотелии сосудов и развитию ССЗ, с появлением ксантом под кожей).

— Липолитический анализ плазмы крови после гепарина для подтверждения дефицита ЛПНП.

Глава 6.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

6.1. Изменение образа жизни и гипертриглицеридемия

Врачи должны выявлять и устранять вторичные причины ГТГ, корректировать образ жизни, диетические режимы и назначать фармакотерапию. Для профилактики ССЗ доказала свое преимущество диета с высоким уровнем употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. Рекомендуется использовать жиры растительных масел. Пациентам с СД 2 типа рекомендуется средиземноморская диета или рацион Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) [23] (Приложение. рис. 2, 3):

— употребление овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, включая обезжиренные или нежирные молочные продукты, рыбу, птицу, бобовые, орехи и растительные масла;

— ограничение продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, таких как жирное мясо, жирные молочные продукты и тропические масла, такие как кокосовое, пальмоядровое и пальмовое масла;

— ограничение сладких напитков и сладостей.

Немедикаментозные методы для снижения ТГ включают в себя снижение избыточной массы тела [целевой показатель ИМТ 20–25 кг/м², окружно-

сти талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)], уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), ограничение в потреблении легкоусвояемых углеводов [23].

У лиц с ГТГ один сеанс длительных аэробных упражнений снижает уровень ТГ в крови через 24–48 часов после тренировки. Кроме того, выполнение одного упражнения перед приемом пищи с высоким содержанием жиров снижает постпрандиальную липемию, что может помочь предотвратить развитие ССЗ у здоровых людей. Кроме того, занятия физическими упражнениями могут снизить ППЛ у людей с повышенным риском ССЗ, таких как ожирение, метаболический синдром и гиперхолестеринемия, что может придавать физическим упражнениям клинически значимую роль.

В одном из метаанализов модальность упражнений (например, сердечно-сосудистые, упражнения с отягощениями, сочетание сердечно-сосудистых упражнений и упражнений с отягощением или стоя), тип сердечно-сосудистых упражнений (например, непрерывные, интервальные, одновременные или комбинированные) и время выполнения упражнений перед приемом пищи значитель-

но влияли на общий ответ снижения ТГ ($p < 0,001$). Кроме того, физические упражнения оказали умеренное влияние на увеличение площади под кривой для ответа по уровню ТГ (d Коэна = $-0,40$; $p < 0,0001$). Снижение постпрандиального уровня ТГ, по-видимому, во многом зависит от затрат энергии при физической нагрузке (~ 2 МДж) и времени выполнения упражнений. Влияние предшествующих упражнений на постпрандиальную реакцию ТГ, является временным; поэтому упражнения должны быть частыми, чтобы вызвать адаптацию [76]. У пациентов с СД 2 типа снижение массы тела на 5% сопровождается улучшением гликемического контроля, снижением инсулинорезистентности и снижением уровня ТГ [77]. Как правило, полезным для снижения массы тела является максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) [77].

Меры по питанию должны быть адаптированы в соответствии с возрастом каждого пациента, фармакологическим лечением, уровнем липидов и состоянием здоровья [23]. В некоторых случаях может быть приемлемым выявление и устранение вторичной лекарственной ГТГ. Многие лекарственные препараты могут повышать уровень ТГ: наиболее часто используемые лекарственные средства включают тиазидные диуретики, бета-блокаторы, смолы желчных кислот, специфическую иммуномодулирующую терапию, ингибиторы протеаз, ретиноиды, атипичные нейролептики, глюкокортикоиды, эстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена [25].

Контроль гликемии также может благотворно влиять на уровень липидов в плазме, особенно у пациентов с очень высоким уровнем ТГ и плохим контролем гликемии [77]. Препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, тиазолидиндионы, агонисты ГПП1, ингибиторы ДПП-4, метформин могут существенно снижать уровень ТГ [77]. Модификация образа жизни остается основой терапии ГТГ. Сочетание диетического регулирования и физических упражнений может снизить уровень триглицеридов до 60% [31]. Кроме того, потеря веса на 5–10% от исходной массы тела снижает уровень ТГ на 25% и увеличивает уровень холестерина ЛПВП на 8% [31]. Ряд диетических подходов может быть эффективным для сниже-

ния уровня ТГ; однако ключевым является отказ от продуктов с высоким гликемическим индексом, что не менее важно с точки зрения диабета. Диета с очень низким содержанием жиров становится важной только тогда, когда активность ЛПЛ серьезно нарушена, например, у пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, или когда ТГ очень повышены (например, >10 ммоль/л). Когда ЛПЛ недостаточно или она функционально нарушена, может произойти быстрое накопление ТНЛ с участием пищевых жиров [31], отсюда и обоснование снижения потребления жиров. Однако для пациентов с функционирующей ЛПЛ и менее тяжелой ГТГ (<10 ммоль/л) потеря веса и диета с низким гликемическим индексом более эффективны для снижения ТГ, чем диета с низким содержанием жиров [31], за счет снижения циркулирующих незатерифицируемых жирных кислот (НСЖК) и блокирования липогенеза *de novo* в печени.

6.2. Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии

Лечение ГТГ у лиц с высоким или очень высоким риском АССЗ следует начинать с интенсивной модификации образа жизни и терапии статинами. Рекомендации европейского научного общества кардиологов / европейского научного общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 года по лечению дислипидемии признают, что риск АССЗ увеличивается при уровнях ТГ $>1,7$ ммоль/л (>150 мг/дл), но рекомендуют начинать фармакотерапию только у пациентов с высоким риском, если ТГ $>2,3$ ммоль/л (>200 мг/дл) после исключения вторичных причин [24]. Распространенность пограничной ТГ и ГТГ составила 20,0% и 19,5% соответственно у лиц, принимавших статины, и 20,1% и 25,3% соответственно у лиц, не принимавших статины ($p < 0,0001$) по данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES) в США [78]. Среди лиц, получавших статины, с достигнутым уровнем ХС ЛПНП $<1,4$ ммоль/л мг/дл пограничная распространенность ТГ составляла 16,8%, а распространенность ГТГ — 16,7%. Примерно у 77,5% пациентов с ГТГ оценочный 10-летний риск АССЗ составлял $\geq 7,5\%$, при этом почти 40% пользователей статинов имели риск АССЗ $\geq 20\%$. Остаточный ГТГ встречается более чем у 1/5 ($\sim 5,5$ млн) взрослых в США с диабетом, в том числе у тех, кто принимает статинотерапию и с хорошо контролируемым уровнем ХС ЛПНП [78].

Лицам, получающим максимально переносимые статинотерапевтические препараты, с концентрацией ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л рекомендуется добавить фибраты или высокие дозы омега-3 жирных кислот для дости-

жения желаемого уровня apoB или ХС не-ЛПВП, и отсюда Икосапент этил можно рассмотреть к применению у лиц с высоким или очень высоким риском АССЗ [20]. На уровень ТГ плазмы крови оказывают влияние беременность и липодистрофии различного генеза. По мнению экспертов, уровень ТГ оценивают в клинической практике лишь у 30% пациентов, которым необходим его мониторинг, а концентрацию холестерина, не относящегося к ЛПВП (ХС не-ЛПВП), где большую часть составляют богатые ТГ частицы, — лишь у 11% [79]. В то же время, при анализе крупных когортных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study установлено, что уровень ТГ линейно связан с риском сердечно-сосудистых осложнений как у мужчин, так и у женщин, и целевым уровнем ТГ следует считать показатель $\leq 1,7$ ммоль/л, при этом уровень $\geq 1,7$ ммоль/л определяется примерно у 25% взрослых в США страдающих ГТГ [66, 80].

В клинической практике необходимо, прежде всего, оценить фенотип пациента. Так, в исследовании European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA) среди пациентов, которым была показана первичная профилактика, у 20,8% пациентов найдена чистая ГТГ ($\geq 2,6$ ммоль/л); у 22,1% обследо-

ванных нашли изолированное снижение концентрации ХС ЛПВП; у 9,9% пациентов была комбинация ГТГ с низким уровнем ХС ЛПВП. В то же время существенное повышение уровня ТГ (> 5 ммоль/л) нашли у 1,9% пациентов, а выше 10 ммоль/л — лишь в 0,3% случаев [81].

Не следует забывать, что медикаментозное лечение ГТГ должно всегда проводиться наряду с радикальным изменением образа жизни пациента (строгая диета с ограничением не только животных жиров, но простых углеводов и любого алкоголя, систематические аэробные физические тренировки, снижение массы тела и др.) (табл. 5, 6) [82]. (Приложение. Рис. 4).

А. Статины

Показания. При легкой и умеренной гипертриглицеридемии ГМГ-КоА ингибиторы (статины) являются терапией первой линии после коррекции образа жизни. В случаях тяжелой ГТГ $> 5,6$ ммоль/л предпочтение следует отдать фибратам и омега-3 ПНЖК [23], однако есть и другие способы борьбы с этим состоянием.

Влияние на сердечно-сосудистый риск.

Статины, как известно, не столь эффективно снижают триглицериды, сколь уменьшают сердечно-сосудистый риск. Статины снижают уровень ТГ на 20–40%. Это снижение вероятно обусловлено

Таблица 5

Медикаментозные средства для лечения ГТГ

Препарат	Степень снижения ТГ	Механизмы действия
Фибраты	30–50%	Активация рецепторов, стимулируемых пероксисомным пролифератором (PPAR- α), увеличение скорости бета окисления жирных кислот, стимулирование функции ЛПЛ, уменьшение уровня ApoCIII.
Омега-3 ПНЖК	20–50%	Ингибирование секреции ЛПОНП и усиление скорости их выведения
Статины	10–30%	Уменьшение синтеза ЛПОНП, повышение активности ЛПНП-рецепторов, участвующих и в выведении из крови ремнантов ТГ

Таблица 6

Гиполипидемические препараты: эффективность, суточные дозы и побочные эффекты [23]

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
S10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин (20–40 мг) Аторвастатин (10–80 мг) Розувастатин 5–40 мг Питавастатин 1–4 мг	ХС ЛПНП \downarrow 20–60% ХС ЛПВП \uparrow 5–15% ТГ \downarrow 7–30% ХС не-ЛПВП \downarrow 15–50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД
S10AX Другие гиполипидемические средства	Эзетимиб 10 мг	ХС ЛПНП \downarrow 15–22% ХС ЛПВП \uparrow 1–2% ТГ \downarrow 5–10% ХС не-ЛПВП \downarrow 14–19%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами
S10AX Другие гиполипидемические средства	Эволюкумаб (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед./420 мг (3 \times 1 мл), подкожно, раз в месяц) Алирокумаб (75 мг, подкожно, раз в 2 нед); 150 мг (1 мл) раз в 2 нед./300 мг (2 \times 1 мл или 2 мл) раз в месяц ИНКЛИСИРАН (284 мг, подкожно, 1-й год — 3 инъекции, далее 2 инъекции в год)	ХС ЛПНП \downarrow 50–70% ХС ЛПВП \uparrow 4–7% ТГ \downarrow 6–19% ХС не-ЛПВП \downarrow 20–50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция

уменьшением синтеза ЛПОНП и стимуляцией активности ЛНП-рецепторов на поверхности клеток, которые наряду с ХС ЛПНП захватывают из плазмы и богатые ТГ ремнантные частицы.

Б. Фибраты

Механизмы действия и риски. Фибраты стимулируют действие специфических рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR- α), что увеличивает бета-окисление жирных кислот и уменьшает их концентрацию, необходимую для синтеза частиц ЛПОНП в печени. Фибраты также стимулируют активность ЛПЛ и уменьшают концентрацию apoCIII, которые участвуют в метаболизме ТГ в плазме. Фибраты могут снижать уровень ТГ на 20–70%. Интересно, что **фенофибрат** уступая статинам по влиянию на ХЛ ЛПНП (–22% в среднем), избирательно снижает самую атерогенную их фракцию (мелкие и плотные ЛПНП) на 51% ($p < 0,001$) [83]. При комбинации некоторых фибратов со статинами может возрастать риск рабдомиолиза. Для комбинированной терапии статина и фибрата следует использовать только фенофибрат, где риск рабдомиолиза минимален [84].

Уменьшение сердечно-сосудистого риска.

Результаты большого метаанализа с участием 45058 пациентов показали, что терапия фибратами снижает риск больших сердечно-сосудистых событий на 10% (95% ДИ 0–12, $p < 0,048$) и на 13% (95% ДИ 7–19, $p < 0,0001$) — риск ИБС, по сравнению с плацебо [85]. По данным метаанализа 6 крупных рандомизированных клинических исследований эффективности фенофибрата, уменьшение уровня ТГ на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистого риска на 54% [80]. Еще один метаанализ (включавший только исследования с фибратами) продемонстрировал доказательства защитного эффекта фибратов по сравнению с плацебо в отношении комплексной цели несмертельного инсульта, нефатального ИМ и смерти сердечно-сосудистого происхождения (коэффициент риска 0,88, с 95% ДИ от 0,83 до 0,94; у 16 064 человек, включенных в 12 исследований). Таким образом, результаты показали, что при умеренном уровне доказательности фибраты могут быть эффективны во вторичной профилактике. [86].

Препарат **Фенофибрат** (микронизированная форма) — доказано снижение ХС ЛПНП на 22%, и значительное снижение ТГ — на 56% в дозе 200 мг 1 раз в сутки. В исследовании, в группе применения фенофибрата, выявлено значительно меньшее увеличение процентного диаметра стеноза, чем в группе плацебо (в среднем 2,11% против

3,65% $p = 0,02$) и значительно меньшее уменьшение минимального диаметра просвета (–0,06 против –0,10 мм, $p = 0,029$) [85].

Результаты исследования Pemaafibrate to Reduce Cardiovascular Risk (PROMINENT) (пемафибрат для снижения сердечно-сосудистых исходов за счет снижения уровня ТГ у пациентов с СД), показали, что некоторые фибраты могут не снижать риск АССЗ у лиц с СД 2 типа с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХЛ ЛПВП, несмотря на снижение уровня ТГ. По данным исследования PROMINENT снижение уровня ТГ без снижения концентрации других атерогенных липопротеинов в плазме крови вряд ли снизит риск ССЗ [87]. Отсюда можно сделать вывод о важности комбинированной терапии фибратов со статинами.

В. Комбинация статинов и фибратов

В ряде рандомизированных клинических исследований была показана эффективность комбинированной терапии статинами и фибратами по снижению ХС не-ЛПВП и ТГ. У пациентов с гиперхолестеринемией и СД 2 типа терапия статинами в средних дозах в комбинации с фенофибратом обеспечивала пятикратное увеличение числа больных, достигавших целевых значений apoB и ХС не-ЛПВП [88]. В другом исследовании [89] у пациентов с умеренным повышением ХС ЛПНП и ТГ комбинированная терапия розувастатином и фенофибратом приводила к большему снижению ХС не-ЛПВП, чем использование монотерапии симвастатином. Среди пациентов с метаболическим синдромом, которые получали фенофибрат в комбинации со статинами, риск сердечно-сосудистых событий был на 36% ниже, чем среди больных, которые получали статины в качестве монотерапии (ОШ = 0,64, 95% ДИ 0,47–0,87, $p=0,005$).

Г. Омега-3 ПНЖК

Препараты, содержащие омега-3 ПНЖК, такие как докозагексоеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая (ЭПК) кислоты могут снижать ТГ. Действие ПНЖК связано с ингибированием секреции ЛПОНП и ускорением выведения этих частиц. Обычно используются большие дозы (2–4 г/д) этих препаратов для оптимального снижения ТГ. ПНЖК обычно хорошо переносятся пациентами и могут применяться в комбинации со статинами или фибратами при тяжелой ГТГ. Было показано, что ПНЖК улучшают функцию эндотелия, уменьшают агрегацию тромбоцитов, способствуют вазодилатации и обладают антиаритмическим эффектом [90].

У пациентов с ГТГ добавление омега-3 ПНЖК к терапии статинами приводило к существенному усилению гиполипидемического действия в отно-

шении ТГ и ХС ЛПНП, а также к удвоению частоты достижения целевых уровней ХС не-ЛПВП [91].

В исследовании «Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia» (REDUCE-IT) приняли участие 8179 взрослых, получавших терапию статинами, с умеренно повышенным уровнем ТГ (1,52–5,63 ммоль/л, средний уровень 2,44 ммоль/л), у которых были либо установленные АССЗ (когорта вторичной профилактики), либо СД плюс по крайней мере еще один фактор сердечно-сосудистого риска (когорта первичной профилактики — 70% больных с ССЗ и 30% с СД 2 типа + 1 и более риск-фактор), с достигнутым на статинах уровнем ХЛ ЛПНП — от 1,03 ммоль/л до 2,6 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы для приема 2 г икозапентаэтил (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты высокой очистки) два раза в день (общая суточная доза 4 г) или плацебо. В группах активного лечения и плацебо доля пациентов с СД 2 типа составила 57,9 и 57,8%, соответственно. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Ключевой вторичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта. Медиана снижения уровня ТГ составила 19,7% по сравнению с плацебо. Исследование продемонстрировало снижение риска первичной конечной точки на 25% ($p < 0,001$), снижение риска наблюдалось у пациентов с СД или без него исходно. Совокупный показатель сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ или нефатального инсульта был снижен на 26% ($p < 0,001$). Дополнительные конечные точки были значительно ниже в группе, принимавшей икозапентэтил, чем в группе плацебо, включая сердечно-сосудистую смертность, которая была снижена на 20% ($p = 0,03$). Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления и серьезные побочные явления, была одинаковой в группах активного лечения и плацебо. Исследователи подчеркивают, что результаты исследования не следует переносить на другие препараты омега-3 ПНЖК (ДГК, смеси омега-3 жирных кислот) [92]. Таким образом, доказана эффективность омега-3 ПНЖК не только для снижения уровня ТГ, но и существенного уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Кокрейновский метаанализ 2020 года [93], включавший 86 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со 162 796 участниками показал, что ПНЖК омега-3 из жирной рыбы (длинно-

цепочечные омега-3), включая ЭПК и ДГК оказывают незначительное влияние или отсутствие влияния на смертность от всех причин (ОР: 0,97, 95% ДИ от 0,93 до 1,01; 143 693 участника; 11 297 смертей в 45 РКИ; высокая степень достоверности), сердечно-сосудистую смертность (ОР: 0,92, 95% ДИ от 0,86 до 0,99; 117837 участников; 5658 смертей в 29 РКИ; доказательства средней определенности), сердечно-сосудистые события (ОР: 0,96, 95% ДИ от 0,92 до 1,01; 140 482 участника, а именно, развитие инсульта (ОР: 1,02, 95% ДИ от 0,94 до 1,12; 138888 участников; 2850 инсультов в 31 РКИ; доказательства средней определенности) или аритмии (ОР: 0,99, 95% ДИ от 0,92 до 1,06; 77 990 участников; в 30 РКИ у 4586 человек наблюдалась аритмия; доказательства низкой определенности). Омега-3 ПНЖК, как оказалось, могут немного снизить смертность от ИБС (ОР: 0,90, 95% ДИ от 0,81 до 1,00; 127 378 участников; 3598 смертей от ИБС в 24 РКИ, доказательства низкой определенности) и события, связанные с ИБС (ОР 0,91, 95% ДИ от 0,85 до 0,97; 134 116 участников; у 8791 человека наблюдались события ИБС в 32 РКИ, доказательства низкой определенности).

Еще один метаанализ, опубликованный в 2021 г., оценивал влияние Омега-3 ПНЖК, таких как ЭПК и ДГК, на сердечно-сосудистые исходы. У 149 051 вошедших в метаанализ пациента омега-3 ПНЖК были связаны со снижением сердечно-сосудистой смертности (ОР: 0,93 [0,88–0,98]; $p = 0,01$), нефатального ИМ (ОР: 0,87 [0,81–0,93]; $p = 0,0001$), снижением развития событий, связанных с ИБС (RR 0,91 [0,87–0,96]; $p = 0,0002$), с развитием MACE (RR 0,95 [0,92–0,98]; $p = 0,002$) и снижением реваскуляризации (RR, 0,91 [0,87–0,95]; $p = 0,0001$) [94] (Приложение).

Д. Новые лекарственные средства для лечения гипертриглицеридемии.

Анти-АРОС3 антисмысловая терапия (volanesorsen; АКСЕА-АРОСIII-LRx) [95]: Действуя через рибонуклеазу H1, воланесорсен индуцирует деградацию мРНК-мишени и, таким образом, ингибирует продукцию АроС-III. Антисмысловые терапевтические олигонуклеотиды, конъюгированные с N-ацетилгалактозамин-конъюгированными (GalNAc) аддуктами (то есть, лигандом рецептора азиогликобелка печени). Они очень эффективны в снижении экспрессии ароС3 [96]. Например, результаты исследования «Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIIIrx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome» (APPROACH), его 52-недельного рандомизированного двойного слепого этапа 3 у 66 пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, показали, что препарат привел

к впечатляющему снижению уровня ТГ в плазме на 77% [97]. Антисмысловый олигонуклеотид, модифицированный GalNac, снижает как ТГ плазмы, так и ХС ЛПНП (на 63,1% и 32,9% соответственно) [98]. Интересно, что результаты мышиных моделей показывают, что антисмысловый олигонуклеотид, по-видимому, уменьшает стеатоз печени. Помимо снижения ТГ, уровень ХС ЛПВП увеличивается, а ХС ЛПОНП дозозависимо снижался. Все эти многообещающие эффекты сопровождались хорошим профилем безопасности. В другом исследовании воланесорсен по сравнению с плацебо ассоциировался примерно с 80% (82,3±11,7%, 81,3±15,7% и 80,8±13,6%) снижением apoC-III, apoB100, apoC-III-Lp(a) и липопротеинов apoC-III-apo AI соответственно через 92 дня наблюдения [99]. При использовании воланесорсена были высказаны некоторые опасения по поводу безопасности, в основном связанные с возникновением тромбоцитопении. Из-за потенциальной серьезности побочных эффектов необходима определенная осторожность, прежде чем подтверждать долгосрочную полезность этого препарата [100].

Также было показано, что антисмысловые терапевтические олигонуклеотиды заметно снижают уровни apoC-III и ТГ в плазме у пациентов с тяжелой или неконтролируемой ГТГ [99] и у пациентов с диабетической дислипидемией [101]. Интересно, что вмешательство не только улучшило диабетическую дислипидемию, но и улучшило чувствительность всего организма к инсулину (на 57%).

Таким образом, анти-ANGPTL3 терапия (эвинакумаб; IONIS-ANGPTL3-LRx) снижает как выраженную ГТГ (снижение примерно на 75%), так и сильно повышенный уровень ХС ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (снижение примерно на 23%) [102, 103].

Ингибитор синтеза ApoB. Другое, похожее по механизму действия лекарственное средство **Мипомерсен**, ингибирует трансляцию apoB матричной РНК. Результатом этого является снижение синтеза атерогенных apoB, содержащих липопротеинов включая ЛПНП, ЛПП и ЛПОНП. В настоящее время препарат используется для подавления продукции ХЛ ЛПНП (при семейной гиперхолестеринемии), однако исследования показали и снижение уровня ТГ на 14% по сравнению с плацебо при назначении в дозе 200 мг подкожно раз в неделю (или 160 мг еженедельно для пациентов с массой тела менее 50 кг) [104].

Ингибитор ANGPTL3. Лекарственное средство Эвинакумаб — моноклональное антитело, связывающееся с ангиопоэтин-подобным белком

3 типа (ANGPTL3). При этом ANGPTL3 ингибирует ЛПЛ и эндотелиальную липазу, что приводит к накоплению ЛПОНП. Эвинакумаб, связавшись с ANGPTL3, приводит к повышению активности ЛПЛ и эндотелиальной липазы и к активированию рецептор-ЛНП независимого клиренса ЛПОНП. Эвинакумаб, так же как и мипомерсен в настоящее время используется для подавления продукции ХС ЛПНП (при семейной гиперхолестеринемии), однако в исследованиях показано, что эвинакумаб может снижать уровень ТГ более чем на 50%, что свидетельствует о его перспективах в контексте лечения выраженной ГТГ [105, 106].

Ж. Генная терапия? направленная на ЛПЛ (LPL) «Alipogene tiparvovec (Glybera)» — нереплицирующийся аденоассоциированный вирусный вектор, который доставляет копии гена ЛПЛ в мышечную ткань, что ускоряет клиренс липопротеинов, богатых ТГ, тем самым снижая чрезвычайно высокие уровни ТГ.

Этот препарат был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам в Европе, но только для взрослых пациентов с диагнозом семейной недостаточности ЛПЛ и наличием в анамнезе множественных или тяжелых эпизодов панкреатита, у которых диетическая терапия оказалась неэффективной. Применение осуществляется внутримышечно, и хотя причинно-следственная связь не может быть установлена, и, несмотря на ограниченное число обследованных лиц, результаты относительно недавно опубликованного исследования показывают, что лечение этим веществом было связано с более низкой частотой и тяжестью явлений панкреатита [107].

3. Прадигастат является новым ингибитором диацилглицерол-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), который существенно снижает чрезвычайно высокие уровни ТГ и, по-видимому, перспективен для лечения редкого синдрома семейной хиломикронемии (ССХ). Поскольку DGAT1 катализирует заключительную стадию синтеза ТГ и в высокой степени экспрессируется в энтероцитах тонкого кишечника, где он играет ключевую роль в абсорбции пищевого жира, ингибирование DGAT1 является привлекательной стратегией для снижения синтеза и секреции ТГ и, таким образом, снижения уровня плазмы ТГ. Важно подчеркнуть, что пради-гастат, как правило, хорошо переносился пациентами с ССХ, которые находились на диете с очень низким содержанием жиров в суточных дозах до 40 мг в течение 3-х недель, и у них были только легкие или умеренные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диа-

рея, метеоризм и боль в животе. После перорального приема один раз в день равновесная экспозиция достигалась к 14 дню. Наблюдалось примерно пропорциональное дозе увеличение экспозиции прадигастата в изученных дозах. Прадигастат вызывал снижение уровня ТГ натошак на 41 % (20 мг) и 70 % (40 мг) за 21 день лечения. Снижение ТГ натошак почти полностью объяснялось снижением ТГ ХМ. Лечение прадигастатом также приводило к существенному снижению постпрандиального ТГ, а также аро-48 (как натошак, так и после приема пищи). Прадигастат был безопасен и хорошо переносился, вызывая лишь легкие преходящие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [107, 108].

Е. Ингибиторы МТР. Ломитапид — ингибитор микросомального триглицерид-транспортного протеина (МТР) одобрен FDA в США для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. В дополнение к снижению ХС ЛПНП клинические исследования показали его способность снижать уровень ТГ на 45 % [109, 110].

6.3. Коррекция гипертриглицеридемии и гипергликемии

Общепринятым терапевтическим подходом у пациентов с СД 2 типа и повышенным уровнем ТГ является лечение гипергликемии и ее микрососудистых осложнений, прежде всего диабетической нефропатии. Целенаправленное воздействие на высокий уровень ТГ у лиц с СД является необходимым, но менее эффективным при высоком уровне НвА1С, в отсутствие физической активности, ограничения жиров, легко усвояемых углеводов, а так же при сопутствующем ожирении. И хотя появились новые терапевтические стратегии в лечении ГТГ, такие как агонисты PPAR-альфа рецепторов, а также двойные агонисты PPAR, так называемых глитазары, контроль гликемического статуса у пациентов с СД сохраняет свои преимущества.

За последнее десятилетие результаты международных РКИ по сердечно-сосудистым исходам у пациентов с диабетом привели к внедрению новых сахароснижающих препаратов, существенно влияющих на сердечно-сосудистый прогноз. Применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (SGLT2), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), а также новых нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как финеренон, значительно расширили терапевтические возможности кардиологов, что привело к многочисленным

научно обоснованным рекомендациям по ведению таких пациентов.

Особое внимание уделяется многофакторному подходу к ведению пациентов с СД [23]:

1. Статины рекомендованы при СД 1 типа лицам с высоким и очень высоким риском.

2. Пациентам с СД 2 типа, на фоне терапии статином, но с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л, рекомендовано добавление фенофибрата к терапии статином, предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин+фенофибрат).

3. Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендовано к статину добавить эзетимиб (в том числе, статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб)).

4. Рекомендуется назначение других гиполипидемических средств, таких как ингибиторы — алирокумаба, эволокумаба или инклизирана всем пациентам с СД 2 типа высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба для достижения целевого уровня ХС ЛПНП и снижения риска ССЗ.

5. Терапия статинами может быть назначена пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа <30 лет с поражением органов-мишеней и/или уровнем ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л.

6. ХС нЛПВП или ароВ являются хорошими маркерами при метаболическом синдроме и СД и могут быть вторичной целью терапии [107].

7. Пациенткам с СД до наступления менопаузы и планирующим беременность или не принимающим контрацептивы не рекомендована терапия статином.

Ограниченное число исследований проведено на популяции с преобладанием пациентов, имеющих указания на высокий риск АССЗ/множественные факторы риска ССЗ.

В российских клинических рекомендациях существует персонализация выбора гипогликемических препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы (табл. 7, 8) [77]:

В крупных РКИ, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2 типа, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- Эмпаглифлозин в исследовании «Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes» (EMPA-REG Outcome) (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ин-

Таблица 7

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [77]

Наличие ACC3	Возраст			Функционально зависимые	
	Молодой возраст	Средний/пожилой возраст	Функционально независимые	Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция
Есть ACC3 и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,0%	< 8,5%

Таблица 8

Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы [77]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Указания на высокий риск ACC3**** (возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных артерий или каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия ЛЖ)	Эффективны в качестве первичной профилактики • аГПП-1* — обладают дополнительными преимуществами • иНГЛТ-2**	метформин • препараты сульфонилмочевины • иДПП-4 • ТЗД (Пиоглитазон***) • инсулины	
ACC3	• аГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид*) • иНГЛТ-2** • пиоглитазон*** (потенциально имеет преимущества)	Метформин • препараты сульфонилмочевины • Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идДПП-4) • аГПП-1 • инсулины	препараты сульфонилмочевины (глибенкламид)
ХСН	• иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами в соответствующей популяции 5 (наибольшая доказанность при любой ФВ: дапаглифлозин, эмпаглифлозин)	• метформин • препараты сульфонилмочевины (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • аГПП-1 • инсулины (осторожность на старте)	• • препараты сульфонилмочевины (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглиптин) • ТЗД

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)

*Дулаглутид в исследовании REWIND (69% участников с указаниями на высокий риск ACC3: возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия ЛЖ) показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12% по сравнению с плацебо.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)

** Дапаглифлозин в исследовании DECLARE-TIMI 58, в котором у 60% участников имелись множественные факторы риска ACC3 показал снижение комбинированной конечной точки (снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу ХСН) на 17%.

Агонист рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR-γ) —

***Пиоглитазон в исследовании «Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes» (PROactive) при повторном анализе показал снижение риска комбинированной конечной точки MACE, включающей смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда, на 18%, снижение риска повторного инфаркта миокарда на 28% и инсульта на 47%.

****ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения; атеросклеротические заболевания артерий нижних конечностей (проявляющиеся клинически).

сульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%;

• Канаглифлозин в программе «Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes» (CANVAS) (65% участников с ACC3 и 35% с ФР) снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P-MACE; снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 33%;

• Дапаглифлозин в исследовании «Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes» (DECLARE-TIMI 58) — 40% участников с ACC3 и 60% с ФР: тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-MACE, не достигшую статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субана-

лизе у больных с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P-MACE на 16 %;

- Эртуглифлозин в исследовании «eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety» (VERTIS CV) (99,9% участников с АССЗ): снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 30 %.

- Пиоглитазон является агонистом рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR- γ) и сильный сенсibilизатор инсулина с эффективным действием на ТГ. Пиоглитазон может снизить уровень ТГ до 0,5 ммоль/л и повысить уровень ХС ЛПВП на 0,13 ммоль/л, хотя уровень ХС ЛПНП также повышается. Однако важно отметить, что повышение уровня ХС ЛПНП не обязательно приводит к повышению сердечно-сосудистого риска. Фактически, увеличенное количество плотных частиц ЛПНП (ЛПНП-П) лучше отражает исключительную атерогенность маленьких плотных частиц ЛПНП, которые несут меньше холестерина, чем большие плавучие ЛПНП [40]. Пиоглитазон уменьшает плотные атерогенные частицы ЛПНП; поэтому вполне вероятно, что наблюдаемое повышение уровня холестерина ЛПНП отражает увеличение размера частиц ЛПНП, а не количества частиц (ЛПНП-П). В отличие от пиоглитазона, росиглитазон является агонистом PPAR- γ с менее благоприятным влиянием на липиды, поскольку в некоторых исследованиях сообщается о нейтральном эффекте, тогда как в других отмечается повышение уровня триглицеридов [31].

Новые средства, снижающие уровень глюкозы, продемонстрировали свою способность снижать

уровень ТГ. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) уменьшают ГТГ как натощак, так и после приема пищи со средним снижением до 27 мг/дл, но без устойчивого влияния на уровни ЛВП. В отличие от агонистов рецептора GLP-1, которые обеспечивают супрафизиологические уровни циркулирующего GLP-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP4) повышают эндогенные уровни GLP-1. Таким образом, ингибиторы DPP-4 обычно оказывают более умеренное влияние на ТГ, хотя сообщалось о среднем снижении уровня ТГ до 26 мг/дл. По неясным причинам саксаглиптин является исключением из типичного эффекта ингибитора DPP-4, поскольку он всегда оказывается липид-нейтральным. Помимо снижения веса (только для агонистов рецептора GLP-1) и контроля гликемии, терапия на основе инкретина может снижать уровень триглицеридов, способствуя опосредованной GLP-1 задержке опорожнения желудка, снижению абсорбции ТГ в кишечнике и последующему снижению синтеза хиломикронов [31]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) повышают уровень ЛПВП и приводят к снижению уровня ТГ на 10%, но также повышают уровень ХС ЛПНП [31]. Несмотря на обеспокоенность по поводу повышения уровня холестерина ЛПНП, ингибиторы SGLT2 оказывают кардиопротективное действие при СД 2 типа [31] и, подобно пиоглитазону, уменьшают мелкие плотные частицы ЛПНП с последующим сдвигом в сторону крупных, плавучих и менее атерогенных ЛПНП.

Глава 7.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

ГТГ приводит к гипервязкости крови, дисфункции эндотелия сосудов, нарушению микроциркуляции крови, что в свою очередь вызывает снижение чувствительности (рефрактерности) к медикаментам. Это особенно важно у пациентов с СД и его осложнениях, таких как диабетическая стопа, диабетическая ретинопатия, диабетическая энцефалопатия, метаболический синдром, панкреатит и, конечно, при ИБС, ишемической болезни мозга и при многих других заболеваниях, сопровождающихся выраженной гипервязкостью, обусловленной гипертриглицеридемией и другими проявлениями дислипидемии.

7.1. Гипервязкость крови

Нормальная вязкость крови является необходимым условием для хорошей микроциркуляции крови, доставки кислорода тканям и нормального обмена веществ. Повышенная вязкость крови затрудняет кровоток в мелких сосудах, способствует повреждению эндотелия сосудов, формированию тромбов и ухудшению обменных процессов, является одним из факторов риска прогрессирования атеросклероза. Кроме того, в условиях гипервязкости снижается биодоступность лекарственных препаратов и эффективность лекарственной терапии существенно снижается. Коррекция гипервязкости важна практически во всех областях медицины. Особенно в кардиологии,

неврологии, эндокринологии, акушерстве и гинекологии, реаниматологии и других специальностях [111–113]. Уменьшение вязкости крови улучшает микроциркуляцию крови, что наиболее эффективно улучшает состояние больных ИБС, атеросклерозом периферических сосудов, осложнениях СД (диабетической стопе, диабетической и возрастной макулопатии), мозговой дисциркуляции, острой и подострой сенсорной тугоухости [114–116], панкреатитах и другой патологии. Формула микроциркуляции Hagen-Poiseuille гласит, что микроциркуляция напрямую зависит от перфузионного давления и диаметра сосудов и обратно пропорциональна протяженности сосудов и вязкости крови. Улучшить же микроциркуляцию крови быстро и эффективно можно только уменьшив вязкость крови [113–115].

Формула Hagen-Poiseuille для микроциркуляции = перфузионное давление \times диаметр сосуда⁴ / вязкость крови \times длина сосуда [115].

К гипервязкости крови приводит [111]:

- увеличение ТГ
- увеличение ХС ЛПНП и Лп(а)
- увеличение гематокрита
- увеличение фибриногена
- увеличение IgM, циркулирующих иммунных комплексов и патогенных аутоантител.

Уменьшение вязкости крови — улучшает микроциркуляцию.

Эффективно при ИБС, атеросклерозе периферических артерий.

Осложнениях СД — диабетической стопе, диабетической и возрастной ретинопатии.

Панкреатите, обусловленном ГТГ.

Мозговой дисциркуляции, острой и подострой сенсорной тугоухости, невынашивании беременности и другой патологии [111, 112, 117].

При тяжелой ГТГ, по современным Российским рекомендациям, необходимо рассмотреть вопрос использования ПА, плазмасорбции [23].

7.2. Плазмаферез

Метод ПА широко применяется в трансфузиологии. Он берет свое начало от кровопусканий, упоминаемых, о которых имелись в Древнем Египте. О них говорится в работах Гиппократ и Галена. Термин плазмаферез был предложен Abel и соавт. в 1914 г., от греч. «apheresis» — «удаляю» [111, 118].

Применяющиеся методы терапевтического ПА приводят к улучшению реологии плазмы крови пациентов с самой разнообразной патологией [118–121], однако имеют свои ограничения из-за необ-

ходимости замещения удаляемой плазмы донорской плазмой или раствором человеческого альбумина при удалении более 1 литра плазмы крови, возможной иммунизацией к чужеродным белкам и отсутствию селективности. Кроме этого, теряются ИГ и другие белки плазмы крови, что при длительном применении может негативно сказаться на состоянии пациентов.

7.2.1. Реоферез в клинической практике

В последние годы появились методы лечения, вызывающие выраженный реологический эффект в результате селективного или преимущественного удаления из плазмы крови компонентов, повышающих вязкость крови (фибриноген, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, липопротеид (а), IgM, α 2-макроглобулин), вызывающих нарушение микроциркуляции крови, ухудшение функции эндотелия сосудов, тромбоцитов, эритроцитов, чувствительности к лекарственным препаратам [111]. Эти методы лечения получили название реофереза и осуществляются путем применения специальных каскадных плазменных фильтров (реофильтры), гепарин ЛНП — преципитации (HELP), иммунсорбции ЛНП и липопротеида (а) — Лп(а). Это приводит к улучшению кровотока и микроциркуляции, вызванной уменьшением вязкости крови и плазмы. Кровоток прямо пропорционален кровяному давлению и диаметру сосудов, обратно пропорционален вязкости крови [111, 122]. При патологических состояниях уменьшение вязкости плазмы крови остается единственной возможностью для увеличения кровотока и поддержки микроциркуляции [23]. Наиболее эффективно улучшают реологию крови и микроциркуляцию применение КПФ и HELP, а также иммунсорбции ЛНП и Лп(а) у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [113, 114, 122] (табл. 9).

7.2.2. Каскадная плазмифльтрация (КПФ)

КПФ выполняют путем первичного отделения плазмы на сепараторе клеток крови или первичном фильтре, затем плазма протекает через вторичный плазменный фильтр (реофильтр), разделяясь на концентрат, содержащий макромолекулы, размер которых больше, чем у IgG, включая ЛПНП, Лп(а), триглицериды, фибриноген и плазмифiltrат, содержащий IgG, ЛПВП и компоненты плазмы с меньшей молекулярной массой, который вместе с эритроцитами и замещающим раствором возвращался пациентам. При этом за одну процедуру удаляли от 500 до 800 мл концентрата. Замещение удаляемого концентрата плазмы проводили адекватным количеством электролитного раствора или 4% раствором альбумина [111, 118, 122].

Таблица 9

Сравнительный реологический эффект методов терапевтического гемафереза [115,121,122]

Реологический параметр	ПА	ИС	КПФ	ДС	HELP
Холестерин	45 %	-51 %	-67 %	-62 %	-65 %
ТГ	-48 %	-56 %	-54 %	-68 %	-63 %
ХС ЛПНП	-45 %	-55 %	-72 %	-72 %	-74 %
ХС ЛПВП	-39 %	-14 %	-30 %	-14 %	-13 %
Лп(а)	-40 %	-65 %	-70 %	-60 %	-80 %
ФГ	-49 %	-28 %	-63 %	-31 %	-72 %
Вязкость	-20 %	-14 %	-16 %	-14 %	-17 %

7.2.3. Гепарин ЛНП преципитация (HELP)

Методы реофереза применяются в коррекции грубых метаболических расстройств с нарушением реологии и микроциркуляции крови при многих заболеваниях, включая различные формы нарушений липидного обмена, включая выраженную гипертриглицеридемию, ИБС, метаболический синдром, СД и его осложнения, цереброваскулярную ишемию, периферический атеросклероз, невынашивание беременности и другие. Применение процедур реофереза приводит к выраженному улучшению реологии и микроциркуляции крови за предельно короткое время, существенно улучшая самочувствие пациентов и прогноз заболевания [115, 119–122].

Основным показанием для проведения реофереза у этих пациентов являются наличие синдрома гипервязкости и нарушение микроциркуляции.

Курс одного из методов ПА, включая КПФ и HELP — афереза продолжали до нормализации уровня атерогенных липопротеидов, ФГ и устранения гипервязкости. После окончания курса ПА продолжали лекарственную терапию статинами и фибратами, диету, применение аспирина в дозе 100 мг, поддержание здорового образа жизни [117, 123].

Быстрая положительная динамика при применении методов реофереза, обусловлена выраженным снижением вязкости крови, улучшением реологии и микроциркуляции крови включая перфузию миокарда, улучшением сосудорасширяющей функции эндотелия сосудов, повышением чувствительности к лекарственным препаратам.

7.2.4. Применение методов плазмафереза при сахарном диабете

Нарушения липидного обмена с повышением уровня ТГ, ХС ЛПНП и уменьшение концентрации ХС ЛПВП (липидная триада), которая атерогенна при СД 2 типа приводят быстрому развитию его осложнений, прогрессированию атеросклероза с развитием осложнений и тромбозов. Большинство больных с атерогенной дислипидемией инсулинорезистентны. Широкое внедрение в практику экстракорпоральных методов

лечения, позволяющих удалить из кровяного русла триглицериды, ХС ЛПНП и Лп(а), улучшить реологию и микроциркуляцию крови, повысить чувствительность организма к лекарственным, в том числе сахароснижающей препаратам и преодолеть ИР, позволяет с выраженным эффектом использовать эти методы лечения у больных СД 2 типа с нарушением липидного обмена. Наиболее тяжелыми осложнениями, требующими профилактики и лечения, являются диабетическая ретинопатия, нефропатия, невропатия, диабетическая стопа. Наиболее широко применяются методы ПА, каскадной плазмодифльтрации (КПФ) и гепарин-ЛПН преципитации (HELP) [118–120].

Показания:

1. Нарушения липидного обмена, резистентные к лекарственной гиполипидемической терапии, особенно при выраженной гипертриглицеридемии, повышении Лп(а) и гипоальфахолестеринемии, сопровождающиеся гипервязкостью и инсулинорезистентностью.
2. Диабетическая ретинопатия.
3. Диабетическая нефропатия.
4. Диабетическая полинейропатия.
5. Диабетическая стопа и другие расстройства кровообращения.

Противопоказания:

1. Нестабильность гемодинамики, сердечная недостаточность.
2. Внутреннее кровотечение.
3. Аллергия на компоненты процедуры.

Методика проведения [114, 122]

Курс ПА состоит из 3–12 процедур с удалением 25–40% ОЦП с замещением кристаллоидными растворами с интервалом 2–3 дня. Наиболее эффективно применение КПФ, 1–3 процедуры (в отдельных случаях до 12, с интервалом в 4–7 дней) в объеме 500–800 мл, или HELP в объеме 3 литра плазмы крови.

Критерии эффективности:

1. Уменьшение степени выраженности основных клинических проявлений указанных выше осложнений СД.

2. Коррекция нарушений липидного обмена, устранение гипервязкости, нарушений микроциркуляции, устранение инсулинорезистентности с нормализацией уровня глюкозы крови.

3. Улучшение перфузии тканей, заживление язв у пациента с диабетической стопой.

Недостаточное удаление ТГ из кровотока приводит к болям в животе (панкреатит, сосудистая недостаточность), эруптивным ксантомам, липемии сетчатки и повышенной вязкости. У пациентов с гиперлипидемией типа 1 или 5 подобные симптомы могут быть вызваны семейным повышением уровня триглицеридов в сыворотке [115,119,120].

Улучшение кровотока в нижних конечностях после терапевтического афереза было объективно продемонстрировано с помощью венозной окклюзионной плетизмографии у пациентов с СГ.

Каскадная плазмофильтрация (реоферез) при МС.

МС или синдром ИР в настоящее время имеет большое клиническое значение, так как наблюдаемые при этом синдроме клинические проявления — АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и висцеральный тип ожирения являются факторами риска развития ИБС и ее осложнений. Традиционное лечение МС, включающее диету, увеличение двигательной активности, медикаментозную коррекцию гипертензии и гиперхолестеринемии, далеко не всегда приводит к положительному эффекту. Курс КПФ осуществляется на сепараторе клеток крови с использованием каскадных плазменных фильтров, 3–6 процедур за курс лечения с интервалом 3–4 дня. В среднем за процедуру КПФ удаляется 600 мл концентрата плазмы, заменяемого электролитным раствором. КПФ приводит к уменьшению концентрации общего холестерина в среднем на 48%, ХС ЛПНП на 60%, ТГ на 80%, ЛПВП на 15%, фибриногена на 45%. Уровень инсулина уменьшался в среднем на 49%, С-пептида на 38%, фруктозамина на 12%. В результате курсового применения КПФ отмечается существенное улучшение состояния и самочувствия пациентов. Происходит нормализация уровня артериального давления, показателей липидограммы, глюкозы, фибриногена и вязкости крови, уменьшение гиперинсулинемии [118,121,122].

7.2.5. Методы реофереза при диабетической и возрастной макулопатии [118]

Методы реофереза применяется у больных с диабетической и старческой макулодистрофией при наличии гипервязкости с целью повышения остроты и качества зрения (расширения полей зрения),

преодоления инсулинорезистентности у больных с сахарным диабетом [111,118].

Методы реофереза включают в себя НЕЛР и КПФ [111].

Показания

Снижение остроты зрения, связанное с гипервязкостью.

Методика проведения

Курс лечения заключается в применении НЕЛР 1–3 раза, или КПФ 2–6 раз, с интервалом в 3–5 дней.

Критерии эффективности:

- Устранение гипервязкости;
- Увеличение полей и остроты зрения;
- Уменьшение уровня глюкозы и липидов крови.

Реоферез при диабетической и макулодистрофии (30 больных) [118, 123, 124] приводит:

— увеличению остроты зрения (с 0,10 до 0,35)

— сокращению центральной скотомы

— увеличению границ полей зрения

— уменьшению, более чем на 50%, ТГ, фибриногена, ЛПНП и Лп(а)

— уменьшению вязкости крови на 16%.

Заключение

ГТГ и хиломикронемия встречаются редко, но представляют собой значимую клиническую проблему с расходом ресурсов здравоохранения. ОП является наиболее опасным осложнением гипертриглицеридемии и связан с более высокой смертностью и заболеваемостью по сравнению с другими причинами ОП. Большинство людей с ГТГ полигенны: наличие вторичного фактора, например, диабета, ожирения, алкоголя или наркотиков, делает их более восприимчивыми к развитию ГТГ. ГТГ — часто является следствием генетических причин, образа жизни, приема определенных лекарств или комбинации этих факторов. Очень высокий уровень ТГ может приводить к панкреатиту или манифестировать эруптивными ксантомами. В то же время умеренная ГТГ ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Клинические исследования демонстрируют существенное снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии триглицерид-снижающими препаратами и методов ПА. Тем не менее, краеугольным камнем в лечении ГТГ остаются оптимальная диета и систематические физические тренировки.

Данное приложение разработано и подготовлено сотрудниками кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России совместно с преподавателями ведущих вузов и сотрудниками федеральных научных центров Российской Федерации в соответствии с системой

стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Приложение предназначено для врачей-терапевтов, кардиологов, генетиков, врачей лабораторной диагностики, а также ординаторов и слу-

шателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей по специальности «Терапия». Рубрикация по МКБ-10: класс E78.1 Нарушения липидного обмена.

ПРИЛОЖЕНИЕ

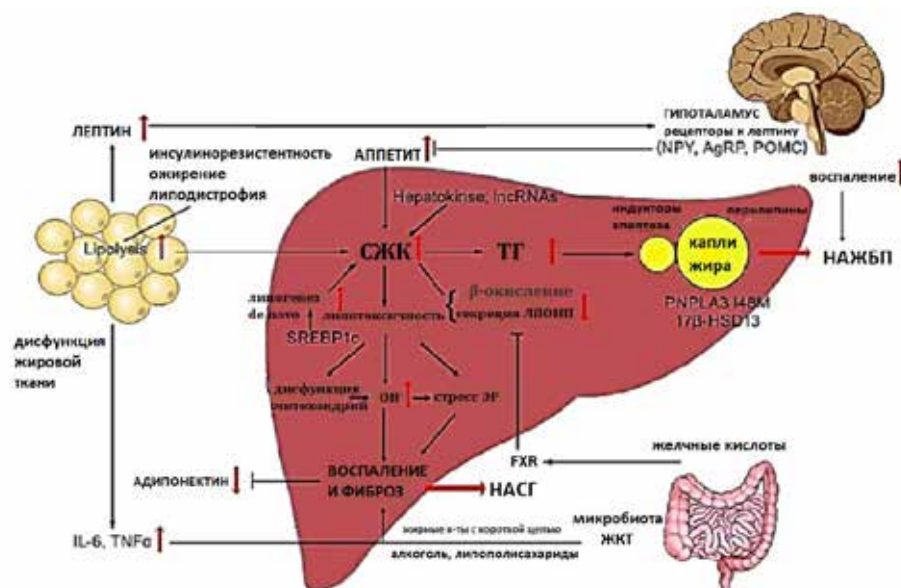


Рис. 1. Механизм межорганных взаимодействий регулирования метаболизма липидов, аппетита и воспаления



Рис. 2. Пирамида здорового питания, основанного на Средиземноморской диете

Рекомендации Mediterranean Diet Foundation	
Продукты	Частота употребления
Оливковое масло	Каждый прием пищи
Овощи	≥ 2 порций в каждый прием пищи
Фрукты	1–2 порции в каждый прием пищи
Хлеб и злаки	1–2 порции в каждый прием пищи
Бобовые	2 или более порции в неделю
Орехи	1–2 порции в день
Рыба/ морепродукты	≥ 2 порций в неделю
Яйца	2–4 порции в неделю
Птица	2 порции в неделю
Молочные продукты	2 порции в день
Красное мясо	< 2 порций в неделю
Сладости Sweets	< 2 порций в неделю
Красное вино: умеренно, если нет противопоказаний, необходимо проконсультироваться с врачом	

Рис. 3. Рекомендации по применению Средиземноморской диеты



Рис. 4. Алгоритм действий при ГТГ в зависимости от уровня липидных факторов риска для снижения риска ССЗ и развития панкреатита

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109–119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
2. Karimian Pour N., Adeli K. Insulin silences apolipoprotein B mRNA translation by inducing intracellular traffic into cytoplasmic RNA granules. *Biochemistry.* 2011;50(32):6942–6950. DOI: 10.1021/bi200711v
3. Berger J.M., Moon Y.A. Increased hepatic lipogenesis elevates liver cholesterol content. *Molecules and Cells.* 2021;44(2):116–125. DOI: 10.14348/molcells.2021.2147
4. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886–899. DOI: 10.1007/s00125-015-3525-8
5. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal.* 2016; 37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
6. Chehade J.M., Gladysz M., Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs.* 2013;73(4):327–339. DOI: 10.1007/s40265-013-0023-5
7. Case B.C., Bress A.P., Kolm P., et al. The economic burden of hypertriglyceridemia among US adults with diabetes or atherosclerotic cardiovascular disease on statin therapy. *Journal of clinical lipidology.* 2019;13(5):754–761. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.07.004
8. Ginsberg H.N, Packard C.J, Chapman M.J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies — a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021; 42(47): 4791–4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551
9. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. On behalf of the participants of the ESSE-RF study. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016. 19(1): 15–23). DOI: 10.17116/profmed201619115-23
10. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., 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):62–67. Russian (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): 62–67). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67
11. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, López-Uriarte B, et al. Prevalence of hypertriglyceridemia in adults and related cardiometabolic factors. SIMETAP-HTG study. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(6):242–255. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.04.001
12. Salomaa VV, Tuomilehto J, Jauhiainen M, et al. Hypertriglyceridemia in different degrees of glucose intolerance in a Finnish population-based study. *Diabetes Care.* 1992;15(5):657–65. DOI: 10.2337/diacare.15.5.657
13. Dagneb B., Yeshaw Y., Geremew D. et al. Hypertriglyceridemia and Other Plasma Lipid Profile Abnormalities among People Living with Diabetes Mellitus in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2021: 7389076. DOI: 10.1155/2021/7389076
14. Karpov YA. On behalf of participants of the Prometheus study. Prevalence of Hypertriglyceridemia: New Data Across the Russian Population. The PROMETHEUS Study. *Kardiologia.* 2016;56(7):63–71.
15. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020; 41(24): 2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
16. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996; 37(4):693–707.
17. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Boren J, Chapman MJ. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(7):670.
18. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345–1361.
19. Borén J, Watts GF, Adiels M, et al. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity. Multicenter Tracer Kinetic Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(10):2218–2224.
20. Blonde L, Umpierrez G. E., S. Reddy S., et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract.* 2022 Oct; 28(10): 923–1049. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.08.002
21. Nakamura T., Obata J., Hirano M. et al. Predictive Value of Remnant Lipoprotein for Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease after Achievement of LDLcholesterol Goals. *Atherosclerosis.* 2011;218:163–167. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.040
22. Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with

- Hyperlipidemia. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan; 24(1): 75. DOI: 10.3390/ijms24010075
23. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV. Clinical recommendations "Lipid metabolism disorders". Russian Society of Cardiology. M., 2023. Russian (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена». Российское кардиологическое общество. М., 2023).
24. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
25. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet.* 2020; 8(1): 50–67. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30264-5
26. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006; 79: 514–523.
27. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013; 45(11): 1345–1352. DOI: 10.1038/ng.279
28. Kathiresan S, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008;40:189–97. DOI: 10.1038/ng.2480.
29. Deloukas P, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013;45:25–33. DOI: 10.1038/ng.75
30. Goyal Sh., Tanigawa Y., Zhang W., et al. APOC3 genetic variation, serum triglycerides, and risk of coronary artery disease in Asian Indians, Europeans, and other ethnic groups. *Lipids Health Dis.* 2021; 20: 113. DOI: 10.1186/s12944-021-01531-8
31. Alexopoulos A., Qamar A., Hutchins K., et al. Triglycerides: Emerging Targets in Diabetes Care? Review of Moderate Hypertriglyceridemia in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019 Feb 26; 19(4): 13. DOI: 10.1007/s11892-019-1136-3
32. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis,* 2018, 25(9):771–782. DOI: 10.5551/jat.rv17023
33. Chen AH, Tseng CH. The role of triglyceride in cardiovascular disease in asian patients with type 2 diabetes—a systematic review. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(2–3):101–9. DOI: 10.1900/RDS.2013.10.101
34. Xiaofeng Ye, Wen Kong, Mohammad Ishraq Zafar, and Lu-Lu. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 48.
35. Børge G Nordestgaard. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):547–63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
36. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6:299–304.
37. Navarro-Gonzalez D, Sanchez-Inigo L, Pastrana-Delgado J, Fernandez-Montero A, Martinez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med.* 2016;86:99–105.
38. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:41.
39. Kim MK, Ahn CW, Kang S, et al. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:108.
40. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride glucose (TyG) index: a surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(5):986–8. DOI: 10.47391/JPMA.22–63
41. Khalaji A., Behnoush H., Khanmohammadi Sh. Triglyceride-glucose index and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 244. DOI: 10.1186/s12933-023-01973-7
42. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007;17:491–497. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.02.002
43. Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Xu L, Zhao Q. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology.* 2011;11:92–98. DOI: 10.1159/000327688
44. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis summary of the international symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993;128:586–590. DOI: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019
45. Singh VK, Bollen TL, Wu BU et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1098–1103. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.026
46. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379–2400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
47. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141:1254–1263. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.073
48. Rashid MU, Hussain I, Jehanzeb S, Ullah W, Ali S, Jain AG, et al. Pancreatic necrosis: complications and changing trend of

- treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11:198–217. DOI: 10.4240/wjgs.v11.i4.198
49. Chua TY, Walsh RM, Baker ME, Stevens T. Necrotizing pancreatitis: diagnose, treat, consult. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:639–648. DOI: 10.3949/ccjm.84a.16052
50. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158:67–75.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064
51. Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med.* 1969;15:117–154.
52. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014;25:689–694. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008
53. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int.* 2006;70:1560–1566. DOI: 10.1038/sj.ki.5001834
54. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63:818–831. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305062
55. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)–are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013;24:203–206. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.12.017
56. Zechner D, Spitzner M, Bobrowski A, et al. Diabetes aggravates acute pancreatitis and inhibits pancreas regeneration in mice. *Diabetology.* 2012;55:1526–1534. DOI: 10.1007/s00125-012-2479-3
57. Mankad P, James A, Siriwardena AK, Elliott AC, Bruce JIE. Insulin protects pancreatic acinar cells from cytosolic calcium overload and inhibition of plasma membrane calcium pump. *J Biol Chem.* 2012;287:1823–1836. DOI: 10.1074/jbc.M111.326272
58. Samad A, James A, Wong J, et al. Insulin protects pancreatic acinar cells from palmitoleic acid-induced cellular injury. *J Biol Chem.* 2014;289:23582–23595. DOI: 10.1074/jbc.M114.589440
59. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol.* 2009;9:252–257. DOI: 10.1159/00021209
60. Deng L-H, Xue P, Xia Q, Yang X-N, Wan M-H. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4558–4561. DOI: 10.3748/wjg.14.4558
61. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1497–1503. DOI: 10.1038/ajg.2015.261
62. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 2008;37:13–22. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1
63. Hidalgo NJ, Pando E, Alberti P, Vidal L, et al. Elevated serum triglyceride levels in acute pancreatitis: a parameter to be measured and considered early. *World J Surg.* 2022;46:1758–1767. DOI: 10.1007/s00268-022-06533
64. Peter P. Toth, Craig Granowitz, Michael Hull, Djibril Liassou, Amy Anderson, Sephy Philip. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A Real-World Administrative Claims Analysis of Statin-Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(15): e008740. DOI: 10.1161/JAHA.118.008740
65. Saadatagah S., Pasha A.K., Alhalabi L. et al. Coronary Heart Disease Risk Associated with Primary Isolated Hypertriglyceridemia; a Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(11): e019343. DOI: 10.1161/JAHA.120.019343
66. Langsted A, Freiberg J J, Tybjaerg-Hansen A. et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med.* 2011 Jul;270(1):65–75. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x
67. Tada H., Nomura A., Yoshimura K., Itoh H., Komuro I., Yamagishi M., Takamura M., Kawashiri M.A. Fasting and Non-Fasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Diabetic Patients under Statin Therapy. *Circ. J.* 2020;84:509–515. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0981
68. Varbo A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin. Chem.* 2015;61:533–543. DOI: 10.1373/clinchem.2014.234146
69. Jepsen A.M., Langsted A., Varbo A. et al. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clin. Chem.* 2016;62:593–604. DOI: 10.1373/clinchem.2015.253757
70. Langsted A., Madsen C.M., Nordestgaard B.G. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J. Intern. Med.* 2020;288:116–127. DOI: 10.1111/joim.13059
71. Zhang K., Qi X., Zhu F., Dong Q. et al. Remnant cholesterol is associated with cardiovascular mortality. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:984711. DOI: 10.3389/fcvm.2022.984711
72. Nguyen S.V., Nakamura T., Uematsu M. et al. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J. Cardiol.* 2017;69:529–535. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.04.011
73. Castañer O., Pintó X., Subirana I. et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2712–2724. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.008
74. Keirns B.H., Sciarillo Ch.M., Koemel N.A., Emerson S.R. Fasting, non-fasting and postprandial triglycerides for screening cardiometabolic risk. *Nutr Sci.* 2021; 10: e75. DOI: 10.1017/jns.2021.73
75. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A., et al., for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

- (EFLM) Joint Consensus Initiative Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(4): 496–517. DOI: 10.1515/cclm-2019-1253
76. Pearson RC, Cogan B, Garcia SA, Jenkins NT. Effect of Prior Exercise on Postprandial Lipemia: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2022;32(6):501–518. DOI: 10.1123/ijsnem.2022-0043
77. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Ed. M. 2023. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. М.; 2023). DOI: 10.14341/DM13042
78. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2014. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2307–2314.
79. Gurevich V.S., Koziolova N.A., Ezhov M.V., et al. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2022; 1(46): 31–39. Russian (Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В. и соавт. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022; 1(46): 31–39).
80. Toth P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management.* 2016.12: 171–183.
81. Halcox J.P. et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study *BMC Cardiovasc Disord.* 2017. 17(1): 160.
82. Myerson M. *Dyslipidemia. A Clinical Approach.* Wolters Kluwer. Philadelphia. 2019.
83. Feher MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 395–399.
84. Jun M, Foot C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9729): 1875–1888.
85. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001; 357(9260):905–910. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04209-4
86. Millan J, Pintó X, Brea A, Blasco M. et al. Antonio Hernández-Mijares, Juan Ascaso, Angel Diaz, Teresa Mantilla, Juan Pedro-Botet. Fibrates in the secondary prevention of cardiovascular disease (infarction and stroke). Results of a systematic review and meta-analysis of the Cochrane collaboration. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):30–35. DOI: 10.1016/j.arteri.2017.11.001
87. Pradhan A.D., Glynn R. J., Jean-Charles Fruchart Sc. et al., for the PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387:1923–1934. DOI: 10.1056/NEJMoa2210645
88. Jones P.H. et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010. 10(2): 73–84.
89. Roth E.M. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010. 10(3): 175–186.
90. Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in modern cardiology practice. Krasnoyarsk, 2012. Russian (Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в современной кардиологической практике. Красноярск, 2012.)
91. Davidson M.H. et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study *Clin Ther.* 2007. 29(7): 1354–1367.
92. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Eng J Med.* 2019; 380: 11–22.
93. Abdelhamid A S, Brown TJ, Brainard JS, et al. Cochrane Heart Group. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 2020(3): DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub5
94. Khan S.U., Lone A.N., Khan M.S. et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2021; 38: 100997. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100997
95. von Eckardstein, Binder C. J. (eds.). *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology* 270, Springer. DOI: 10.1007/164_2020_353
96. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 2013;112(11):1479–1490. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367
97. Witztum J.L., Gaudet D., Freedman S.D. et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Aug 8; 381(6):531–542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944
98. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015;373(5):438–447. DOI: 10.1056/NEJMoa1701329
99. Gouni-Berthold I. The role of antisense oligonucleotide therapy against apolipoprotein-CIII in hypertriglyceridemia.

- Atherosclerosis. 2017; Suppl 30:19–27. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.003
100. D'Erasmus L., Gallo A., Costanzo A.D. et al. Evaluation of efficacy and safety of antisense inhibition of apolipoprotein C-III with volanesorsen in patients with severe hypertriglyceridemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020; 21(14):1675–1684. DOI: 10.1080/14656566.2020.1787380
101. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, et al. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1408–1415. DOI: 10.2337/dc16-0126
102. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377(3):222–232.
103. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017; 377(3):296–297. DOI: 10.1056/NEJMc1705994
104. Santos R.D., Duel P.B., East C. et al. Mittleman. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J*. 2015; 36(9): 566–575. Published online 2013 Dec 23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf549
105. Stefanutti C, Chan DC, Di Giacomo S, Morozzi C, Watts GF. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Nov 11;15(11):1389. DOI: 10.3390/ph15111389
106. Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ et al. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With Evinacumab in Subjects With High and Severe Hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 13;78(2):193–195. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.091
107. Željko R. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Novel Targets for Anti-atherosclerotic Therapy. *Korean Circ J*. 2018 Dec; 48(12): 1097–1119. Published online 2018 Oct 31. DOI: 10.4070/kcj.2018.0343
108. Meyers Ch., Tremblay K., Amer A. et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 8. DOI: 10.1186/s12944-015-0006-5
109. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26:484–491.
110. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381:40–46.
111. Azhigirova M.A., Belozerskaya G.G., Berkovsky A.L. et al. *Essays on Industrial and Clinical Transfusiology, M., 2006. 500–510. Russian (Ажигирова М.А., Белозерская Г.Г., Берковский А.Л. и др. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии, М., 2006. 500–510 с.)*
112. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations. V Revision. Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2012. 4: 5–52. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V Пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012. 4: 5–52).
113. Konovalov G.A., Abramov S.Yu., Zvezdkin P.V. et al. Extracorporeal methods of correction of metabolic disorders. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2002. 2: 9–13. Russian (Коновалов Г.А., Абрамов С.Ю., Звездкин П.В. и др. Экстракорпоральные методы коррекции метаболических нарушений. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2002. 2: 9–13).
114. Konovalov G.A. Immunosorption and rheopheresis in clinical practice. *Achievements and prospects. New Medical Technologies in Outpatient Practice: Materials of the Scientific and Practical Conference Dedicated to the 10th Anniversary of the Medsi Medical Center*. 2006. 7–11. Russian (Коновалов Г.А. Иммуносорбция и реоферез в клинической практике. Достижения и перспективы. Новые медицинские технологии в поликлинической практике материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию работы Медицинского центра Медси. 2006. 7–11).
115. Ruderman MI, Palmer RH, Olarte MR, et al. Rowland Tarsal tunnel syndrome caused by hyperlipidemia. Reversal after plasmapheresis. *Arch Neurol*. 1983; 40:124–125.
116. Betterigl DJ, Bakowski M, Taylor KG et al. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridemia by plasmapheresis. *Lancet*. 1978; 1:1368.
117. Karneeva O.V., Konovalov G.A., Doroshchenko N.E., Smolnikov V.S. The use of hemapheresis methods in otorhinolaryngology. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2002. 2: 60–61. Russian (Карнеева О.В., Коновалов Г.А., Дорошенко Н.Э., Смольников В.С. Применение методов гематофереза в оториноларингологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2002. 2: 60–61).
118. Voinov V.A., Goldfarb Yu.S., Konovalov G.A., et al. *Clinical Use of Extracorporeal Methods of Treatment. M., 2006. 105–107, 125–126. Russian (Воинов В.А., Гольдфарб Ю.С., Коновалов Г.А. и др. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения, М., 2006. 105–107, 125–126).*
119. Gerard A, Schooneman F, Guine TM et al. Plasmapheresis treatment of a patient with hyperlipidemia and diabetic ketoacidosis with focal pulmonary edema and acute pancreatitis. *Vox Sang*. 1982. 43: 147–150.
120. Dau P.C., Cardella C.J., Taft E.G., *Therapeutic Plasma Exchange Disease Compendium, COBE Laboratories*. 1983. 141–143 с.
121. Konovalov G.A., Chebyshev A.N., Zvezdkin P.V. et al. Extracorporeal methods in the treatment of severe forms

- of atherosclerosis, metabolic syndrome and dilated cardiomyopathy. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2001 4: 48–54. Russian (Коновалов Г.А., Чебышев А.Н., Звездкин П.В. и др. Экстракорпоральные методы в лечении тяжелых форм атеросклероза, метаболического синдрома и дилатационной кардиомиопатии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2001. 4: 48-54).
122. Konovalov G.A., Filonenko I.V., Akopyan V.S. et al. Rheopheresis in clinical practice. 2004. 3: 48–53. Russian (Коновалов Г.А., Филоненко И.В., Акопян В.С. и др. Реоферез в клинической практике. Кремлевская медицина, Клинический вестник. 2004. 3: 48–53).
123. Filonenko I.V., Akopyan V.S., Konovalov G.A. et al. Assessment of the ocular and preocular optic nerves in patients with anterior ischemic optic neuropathy before and after a course of plasmapheresis. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2002. 2: 51–54. Russian (Филоненко И.В., Акопян В.С., Коновалов Г.А., Грешнова О.Б., Альбицкая Е.В., Харлап С.И. Оценка состояния окулярного и преокулярного отделов зрительного нерва у пациентов с передней ишемической оптической невропатией до и после курса плазмафереза. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2002. 2: 51–54).
124. Aljouda L., Nagy L., Schulze A. Long-Term Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency with Medium-Chain Triglyceride-Enriched Diet: A Case Series. *Nutrients*. 2023; 15(16): 3535. DOI: 10.3390/nu15163535