

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 апо-липопротеина А (apoA). В крови ХМ встречаются с ЛПВП, содержащими несколько подтипов апо-липопротеина С (apoC) и апо-липопротеина Е (apoE). ХМ обмениваются с ЛПВП апо-липопротеинами: отдают часть apoA и получают apoC и E. В кровеносных капиллярах жировой ткани, миокарда, скелетных мышц и молочных желез ХМ расщепляются липо-протеидлипазой, 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 апо-липопротеин 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/ реманантов (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 липо-литических 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 липо-протеинов 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, гепаран-сульфатными 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 липо-протеинов, 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 происходят 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 гиполипидемической 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 apoB, 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 гиполипидемическую терапию. Таким образом, этот биомаркер может служить ключевой мишенью для снижения остаточного риска после достижения целей ХС ЛПНП с помощью гиполипидемической 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.