

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 хиломикронемии — 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 хило-микронемии.

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 |