

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