

Репринт



Полигенная природа гипертриглицеридемии: практическое значение, диагностика и лечение

Robert A Hegele, Henry N Ginsberg, M John Chapman, Børge G Nordestgaard, Jan Albert Kuivenhoven, Maurizio Averna, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberico L Catapano, Olivier S Descamps, G Kees Hovingh, Steve E Humphries, Petri T Kovanen, Luis Masana, Päivi Pajukanta, Klaus G Parhofer, Frederick J Raal, Kausik K Ray, Raul D Santos, Anton F H Stalenhoef, Erik Stroes, Marja-Riitta Taskinen, Anne Tybjærg-Hansen, Gerald F Watts, Olov Wiklund, от имени группы экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза

Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 655–666



Данный репринт
статьи переведен
и напечатан
ООО «Контент Эд Нэт»
Elsevier Sp. z o. o.



ELSEVIER

Перепечатка материалов
и использование их в любой
форме возможны только
с письменного разрешения
Elsevier Sp. z o. o.

Дополнительная информация
доступна на сайте:
<http://health.elsevier.ru/>

Несмотря на то, что
содержание данного репринта
было тщательно проверено,
ни издатели, ни их партнеры
не несут какой-либо ответственности
или обязательств за актуальность
предоставленной информации, за любые
ошибки, пропуски или опечатки
в оригинальном тексте или переводе,
как и за любые вызванные этим последствия.
Перед тем как предписывать препарат,
следует ознакомиться с действующими
инструкциями по применению.

Русское издание. Бесплатное
распространение репринта статьи
на территории Российской Федерации
осуществлено при поддержке компании
ООО «Новартис фарма».

Старший специалист по развитию бизнеса
Грег Дэвис
Тел.: +44 (0)20 7424 4422
Факс: +44 (0)20 7424 4433
gr.davies@elsevier.com

The Lancet – еженедельный журнал,
распространяющийся по подписке.
За подробной информацией о том,
как подписаться, пожалуйста,
обращайтесь в наш отдел подписки.
Тел.: +44 (0) 1865 843077
Факс: +44 (0) 1865 843970
custserv@lancet.com

(Северная Америка)
Тел.: +1 (800) 462 6198
Факс: +1 (800) 327 9021
USLancetCS@elsevier.com

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved. Этот журнал и включенные
в него статьи охраняются авторским правом и Elsevier Ltd, при
использовании материалов действуют следующие условия и ог-
раничения. *The Lancet*® – зарегистрированная торговая марка
Elsevier Properties S.A., используемая по лицензии.

Информация об издании. *The Lancet* (ISSN 0140-6736) – еженеде-
льное издание Elsevier (The Boulevard, Langford Lane, Kidlington,
Oxford, OX5 1GB, UK). Почтовые расходы оплачены в Rahway, NJ,
USA. ПОЧТОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ: уточнения в адресе присылайте
The Lancet через Mercury International, 365 Blair Road, Avenel, NJ
07001, USA.

Фотокопирование. В соответствии с национальными законами
об авторских правах разрешено единичное фотокопирование
статьи для личного использования. Для любого другого вида
копирования, включая множественное и систематическое копи-
рование, копирование в рекламных целях или для продвижения
товара, продажи, ознакомления, необходимо получить разрешение
издателя и оплатить соответствующий сбор. Для образовательных

учреждений установлены специальные цены на копирование
материалов для некоммерческого использования.

Соответствующее разрешение можно запросить непосред-
ственно в Департаменте международного права издательства
Elsevier, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB,
UK, тел.: +1 215 239 3804 или +44 (0)1865 843830, факс: +44 (0)1865
853333, e-mail: healthpermissions@elsevier.com

В США пользователи могут получить разрешение и оплатить
его с помощью Copyright Clearance Center Inc, 222 Rosewood
Drive, Danvers, MA 01923, USA; тел.: +1 (978) 7508400, факс: +1 (978)
646-8600.

В других странах оплата производится через соответствующие
агентства.

Производные продукты. Подписчики вправе воспроизвести со-
держание или подготовить список статей, включая абстракты,
для использования внутри учреждений. На перепродажу или рас-
пространение за пределами учреждения необходимо разреше-
ние издателя. Такое необходимо в отношении всех производ-
ных продуктов, включая компиляцию и перевод.

Хранение и использование в электронном виде. Для хранения
или использования в электронном виде любого материала –
статьи или ее части – из данного журнала, необходимо разреше-
ние издателя.

За исключением случаев, описанных выше, никакая часть дан-
ной публикации не может воспроизводиться, храниться в поиско-
вых системах или распространяться в любой форме и любыми
способами – электронными, механическими, с помощью фото-
копирования, записи и другими, без предварительного письмен-
ного разрешения издателя.

Для получения разрешения направляйте запросы по указанно-
му выше адресу, по почте, факсу, электронной почте в Депар-
тамент Elsevier, специализирующийся на авторских правах в об-
ласти медицинских наук.

Уведомление. Elsevier не несет ответственности за любой ущерб
и/или повреждения, нанесенные людям или имуществу некачест-
венной продукцией, вследствие небрежности или любого исполь-
зования методов, продуктов, инструкций или идей, содержащих-
ся в данном материале. В связи с быстрым развитием медицины
необходима, в частности, верификация диагноза и дозы препарата.



Полигенная природа гипертриглицеридемии: практическое значение, диагностика и лечение

Robert A Hegele, Henry N Ginsberg, M John Chapman, Børge G Nordestgaard, Jan Albert Kuivenhoven, Maurizio Averna, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberico L Catapano, Olivier S Descamps, G Kees Hovingh, Steve E Humphries, Petri T Kovanen, Luis Masana, Päivi Pajukanta, Klaus G Parhofer, Frederick J Raal, Kausik K Ray, Raul D Santos, Anton F H Stalenhoef, Erik Stroes, Marja-Riitta Taskinen, Anne Tybjaerg-Hansen, Gerald F Watts, Olov Wiklund, от имени группы экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза

Концентрация триглицеридов (ТГ) в плазме крови является биомаркером, отражающим содержание липопротеинов, богатых триглицеридами, а также их метаболических остатков (ремнантов). Наиболее распространённая форма гипертриглицеридемии (ГТГ) лёгкой или умеренной степени выраженности, как правило, носит полигенный характер, и обусловлена комбинацией распространённых и редких вариантов мутаций в более, чем 30-ти генах, выявляемых с помощью шкал генетического риска. Редкие аутосомно-рецессивные моногенные формы ГТГ могут являться следствием значимых мутаций в 6 различных генах. Течение ГТГ усугубляется рядом негенетических факторов. Основываясь на недавно полученных генетических данных, мы предлагаем разделить ГТГ на две категории: тяжёлую (концентрация ТГ > 10 ммоль/л), для которой наиболее вероятна моногенная этиология, и лёгкую или умеренную (концентрация ТГ 2–10 ммоль/л). Учитывая, что в семьях аллели, определяющих предрасположенность к развитию данного состояния, сочетаются с вторичными факторами риска, обязательными являются биохимический скрининг и консультирование членов семьи, в тоже время, рутинное проведение генетических анализов не обосновано. Лечение включает в себя изменение образа жизни и воздействие на вторичные факторы, а также проведение медикаментозной терапии. При тяжёлой ГТГ лечение необходимо из-за риска развития панкреатита; при лёгкой или умеренной ГТГ в зависимости от концентрации триглицеридов, сопутствующих нарушений липидного спектра и сердечно-сосудистого риска в целом, терапия может быть показана с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Введение

Сложности, возникающие при установлении причин и классификации гипертриглицеридемии, зачастую затрудняют ее диагностику и лечение врачами различных специальностей. Диагноз гипертриглицеридемии, как правило, ставится при превышении концентрации триглицеридов в плазме крови натошак порогового значения (например, > 1,7 ммоль/л [> 150 мг/дл]). Диагноз тяжёлой гипертриглицеридемии часто ставится при повышении концентрации триглицеридов в плазме крови более 10 ммоль/л (> 885 мг/дл)^{1–7}. Существующие определения гипертриглицеридемии (см. табл. 1) различаются между собой, и ни одно из них не преобладает по частоте использования в клинической практике. В традиционных классификациях гипертриглицеридемии используются такие термины, как семейная гипертриглицеридемия и семейная комбинированная гиперлипидемия, что предполагает участие конкретного гена или моногенную этиологию заболевания. Тем не менее, большинство случаев гипертриглицеридемии является следствием воздействия множества генетических факторов, т. е. являются мультигенными или полигенными с накоплением распространённых вариантов мутаций ДНК с небольшим эффектом, а также наличием редких вариантов мутаций ДНК с выраженным эффектом⁴. Течение гипертриглицеридемии у лиц с предрасположенностью к развитию данного состояния дополнительно усугубляется воздействием вторичных негенетических факторов⁴, таких как избыточная масса тела и потребление алкоголя.

Хотя в проспективных исследованиях и в исследованиях по типу «случай-контроль» повышение

концентрации триглицеридов в плазме крови являлось независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний^{8, 9}, остаётся неопределённость

Таблица 1. Клинические определения гипертриглицеридемии

	Концентрация триглицеридов в плазме (ммоль/л)
Руководства ESC/EAS от 2011 года ⁴⁷	
Норма	< 1,7
Гипертриглицеридемия	1,7–9,9
Тяжёлая гипертриглицеридемия	≥ 10
Руководства NCEP ATP III от 2001 года ⁵	
Норма	< 1,7
Гипертриглицеридемия	
Погранично высокая	1,7–2,3
Высокая	2,3–5,6
Очень высокая	> 5,6
Руководства Американского эндокринологического общества от 2012 года ¹	
Норма	< 1,7
Гипертриглицеридемия	
Лёгкая	1,7–2,3
Умеренная	2,3–11,2
Тяжёлая гипертриглицеридемия	
Тяжёлая	11,2–22,4
Крайне тяжёлая	> 22,4

ESC = Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology);

EAS = Европейское общество по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society);

NCEP ATP III = третий доклад экспертов по лечению взрослых пациентов в рамках Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III).

Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 655–66

Опубликовано онлайн 23 декабря 2013 года
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8)

Медицинский факультет Западного университета, г. Лондон, провинция Онтарио, Канада (проф. R A Hegele MD); Институт клинических и трансляционных исследований им. Ирвинга, Колумбийский университет, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США (проф. H N Ginsberg MD); отдел изучения дислипидемий и атеросклероза, INSERM U939, университетская клиника Pitié-Salpêtrière, г. Париж, Франция (проф. M J Chapman DSc); отдел диагностических научных исследований, клиника Herlev, Копенгагенский университет, г. Копенгаген, Дания (проф. B G Nordestgaard DMSc); кафедра молекулярной генетики, медицинский центр при Университете г. Гронинген, Нидерланды (J A Kuivenhoven PhD); кафедра внутренних болезней, Университет г. Палермо, Италия (Prof M Averna MD); Центр стратегических научных исследований, Центр изучения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний Sahlgrenska, Гётеборгский университет, Г. Гётеборг, Швеция (Prof J Borén PhD); кафедра эндокринологии и метаболизма, отдел профилактики эндокринных и метаболических заболеваний, клиника Pitié-Salpêtrière, г. Париж, Франция (проф. E Bruckert MD); кафедра фармакологических исследований, Миланский университет и центр Multimedica IRCSS, г. Милан, Италия (проф. A L Catapano PhD); Центр медицинских исследований, липидологическая клиника, больница de Jolimont, Haine Saint-Paul, Бельгия (O S Descamps PhD); отдел сердечно-сосудистых заболеваний, академический медицинский центр при Амстердамском университете, г. Амстердам, Нидерланды (G K Hovingh PhD, проф. E Stroes MD); Центр генетики

сердечно-сосудистых заболеваний, институт изучения сердечно-сосудистых заболеваний, университетский колледж, г. Лондон, Великобритания (проф. S E Humphries PhD); исследовательский институт Wiluri, г. Хельсинки, Финляндия (проф. P T Kovanen MD); отдел изучения сосудистых заболеваний и метаболизма, университетская клиника св. Иоанна, Университет Rovira & Virgili, IISPV, CIBERDEM, г. Реус, Испания (проф. L Masana PhD); кафедра генетики человека, медицинская школа David Geff, Калифорнийский университет, г. Лос-Анджелес, штат Калифорния, США (P Pajukanta PhD); кафедра эндокринологии и метаболизма, Мюнхенский университет, г. Мюнхен, Германия (проф. K G Parhofer MD); отдел эндокринологии и метаболизма, директор подразделения по изучению нарушений углеводного и липидного метаболизма, Университет Witwatersrand, г. Йоханнесбург, ЮАР (проф. F J Raal PhD); Центр изучения сердечно-сосудистых заболеваний, госпитальный траст св. Георгия при Национальной службе здравоохранения, г. Лондон, Великобритания (проф. K K Ray MD); липидологическая клиника при кардиологическом институте (InCo), больница при медицинском факультете университета г. Сан-Паулу, Бразилия (R D Santos PhD); кафедра внутренних болезней, университетский медицинский центр Radboud, г. Неймеген, Нидерланды (проф. A F H Stalenhoef PhD); группа изучения сердечно-сосудистых заболеваний при кардиологическом и пульмонологическом центре, центральная университетская клиника г. Хельсинки и отдел научных программ по сахарному диабету и ожирению при Хельсинкском университете, г. Хельсинки, Финляндия (проф. M-R Taskinen PhD); кафедра клинической биохимии, королевская клиника при Копенгагенском университете, г. Копенгаген, Дания (проф. A Tybjaerg-Hansen DMSc); медицинский и фармакологический факультет, королевский клинический центр г. Перт, Университет Западной Австралии, г. Перт, штат Западная Австралия, Австралия (проф. G F Watts DSc); и кафедра кардиологии, лаборатория Wallenberg, университетская клиника Sahlgrenska, г. Гётеборг, Швеция (проф. O Wiklund PhD)

относительно конкретной роли липопротеинов, богатых триглицеридами, в процессе атерогенеза¹⁻³. Более того, результаты интервенционных исследований, проводившихся с целью изучения эффективности снижения уровня триглицеридов, продемонстрировали противоречивые эффекты в отношении сердечно-сосудистых исходов и отсутствие влияния на частоту развития инсультов и общую смертность³. Таким образом, лёгкая и умеренная гипертриглицеридемия часто рассматривается не более, чем маркер сердечно-сосудистого риска, в то время как, тяжёлая гипертриглицеридемия остаётся хорошо известным фактором риска развития острого панкреатита⁴. В то время, как необходимость лечения тяжёлой гипертриглицеридемии не вызывает вопросов, оптимальный алгоритм действия при выявлении лёгкой или умеренной гипертриглицеридемии остаётся неопределённым. В данном обзоре мы рекомендуем пересмотреть определение гипертриглицеридемии с переходом на использование двух-групповой классификации для упрощения диагностики и ведения подобных пациентов в соответствии со степенью ГТГ.

Соображения по поводу измерения концентрации триглицеридов

В большинстве стран концентрация триглицеридов определяется с помощью прямого лабораторного исследования плазмы крови (обычно) или сыворотки, взятых натощак (с последним приёмом пищи за 10–12 часов). Действительно, в ежедневной клинической практике измерение содержания триглицеридов проводятся в плазме крови, потому что это обычно требуется для расчета концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) по формуле Фридвальда. Современные методы измерения концентраций триглицеридов в плазме крови предполагают определение концентраций свободного глицерина после воздействия специфичной липазы. Этот показатель является суммой содержания глицерина, образующегося из триглицеридов, и глицерина, изначально находившегося в свободном состоянии. Тем не менее, содержание свободного глицерина, как правило, игнорируется ввиду низких концентраций этой молекулы в плазме. Таким образом, в ряде случаев ГТГ может быть некорректно диагностирована у пациентов с дефицитом глицерокиназы, который сопровождается высокой исходной концентрацией глицерина в плазме крови¹⁰. Единственной процедурой, позволяющей достоверно дифференцировать специфичные фракции липопротеинов, богатые триглицеридами, является ультрацентрифугирование с последующими электрофорезом, которое выполняется в некоторых специализированных липидологических центрах.

В большинстве случаев, на протяжении большей части дня, по крайней мере, в странах с достаточно высокими показателями доходов населения, человек не находится в постпрандиальном состоянии или

натощак. Хотя недавними руководствами^{1-3, 5-7} однозначно рекомендуется исследование концентрации триглицеридов натощак, важность измерения триглицеридов и ремнантов холестерина не натощак становится всё более важным аспектом стратификации сердечно-сосудистого риска, поскольку эти показатели частично отражают индивидуальные особенности элиминирования постпрандиальных липидов. Согласно результатам популяционных исследований, несмотря на постпрандиальное увеличение концентрации триглицеридов, количественные изменения уровней прочих липидов, липопротеинов и аполипопротеинов после приёма пищи среднего объема, по-видимому, у большинства людей носят лишь минимальный характер и ими можно пренебречь^{11, 12}. В то же время, вне зависимости от наличия инсулинорезистентности у пациентов с дислипидемией постпрандиальные показатели площади под кривой «концентрация-время» для липопротеинов, богатых триглицеридами, могут оказаться до 4 раз выше соответствующих показателей у пациентов без дислипидемии. При этом выраженное изменение ремоделирования липопротеинов приводит к увеличению содержания фракций холестерина, являющихся потенциально атерогенными¹².

Имеется также тесная корреляция между высокими концентрациями триглицеридов, измеренных не натощак, и повышением риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта или ранней смерти^{13, 14}. Имеющиеся объективные данные позволяют предполагать, что повышенное содержание липопротеинов, богатых триглицеридами, либо их ремнантов, измеренных не натощак, предрасполагает к развитию ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда^{15, 16}. Концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина не-ЛПВП, холестерина ЛПНП, Апо-В, Апо-А1, соотношение общего холестерина к холестерину ЛПВП, и соотношение Апо-В к Апо-А1, измеренные не натощак, также ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний¹¹. Эти данные позволяют предполагать, что, по сравнению с профилями липидов натощак, постпрандиальные профили липидов не только являются полезными, но также, вероятно, равно или даже более информативными для прогноза риска сердечно-сосудистых заболеваний. Данный подход уже начал использоваться в клинической практике в некоторых скандинавских странах (например, в Дании)¹⁷.

Триглицериды и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Высокие концентрации триглицеридов и липопротеинов, богатых триглицеридами, играют роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний¹⁻³. На данный момент пока не до конца ясно, в какой именно степени концентрации триглицеридов соотносятся с риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также остаются неясными точные механизмы, благодаря которым

липопротеины, богатые триглицеридами, оказывают свое действие на сосудистую стенку. Тот факт, что постпрандиальный уровень триглицеридов имеет значение для оценки сердечно-сосудистого риска, стал ясен из результатов крупных и длительных проспективных исследований^{13, 18}, проведенных в общей популяции и подтвердивших первоначальную гипотезу, которая была высказана Zilvermit¹⁹. Согласно этой гипотезе атеросклероз, по крайней мере, частично, развивается в постпрандиальном состоянии. В самом деле, для липопротеинов, богатых триглицеридами (например, для липопротеинов промежуточной плотности и для липопротеинов очень низкой плотности), характерна повышенная вероятность захвата артериальной стенкой, в то время, как размер образующихся хиломикрон и наиболее крупных липопротеинов очень низкой плотности оказывается слишком большими для проникновения в сосудистую стенку^{19–23}. Этим результатам соответствуют и данные исследований, в которых проводилась менделевская рандомизация. Они продемонстрировали, что сохраняющееся на всем протяжении жизни повышенные концентрации липопротеинов, богатых триглицеридами, или их ремнантов ассоциировано с повышением риска ишемической болезни сердца (ИБС)^{15, 16} вне зависимости от уровня холестерина ЛПВП¹³.

Относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении содержания концентрации триглицеридов в плазме на 1 ммоль/л составляет от 1,14 до 1,80 в зависимости от пола и расовой принадлежности после коррекции на признанные факторы риска (например, холестерин ЛПВП)³. В других исследованиях, проведенных в различных популяциях, сравнивались максимальные и минимальные тертили либо квинтили концентраций триглицеридов, и были получены скорректированные отношения шансов риска сердечно-сосудистых заболеваний 1,2–4,0². Совместной группой по изучению развивающихся факторов риска (Emerging Risk Factors Collaboration)²⁴ были проанализированы данные, полученные в 68 проспективных исследований (302 430 человек из Европы и Северной Америки), у которых исходно отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания. После коррекции по факторам риска, не связанных с липидами, отношение рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний составило 1,37 на одно стандартное отклонение уровней триглицеридов (95% ДИ: 1,31–1,42). Тем не менее, после коррекции как по холестерину ЛПВП, так и по холестерину не-ЛПВП, это дополнительное увеличение риска практически полностью сходило на нет (отношение рисков составило 0,99, 95% ДИ: 0,94–1,05)²⁴; если же учитывался лишь только холестерин ЛПВП, подобная корреляция становилась более слабой, но не исчезала полностью (Pau KK, неопубликованные данные). Важно отметить, что даже для постпрандиальных образцов независимая корреляция между уровнями триглицеридов и риском сердечно-сосудистых заболеваний после поправки

на уровни холестерина не-ЛПВП и холестерина ЛПВП отсутствовала. Хотя этот результат позволяет предполагать, что именно холестерин ЛПВП является определяющим во взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, переоценка потенциальной атеропротективной роли ЛПВП²⁵ наводит на мысль о необходимости пересмотра значимости механизмов, связанных с триглицеридами и роли патофизиологии гипертриглицеридемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Наконец, результаты анализов исследований менделевской рандомизации позволяют предполагать прямую причинно-следственную связь между концентрациями триглицеридов, а также богатых триглицеридами липопротеинов, и риском развития ишемической болезни сердца с отношениями шансов, сходными с полученными в проспективных исследованиях^{15, 16, 26}. Результаты недавно проведенного генетического исследования²⁷, в котором учитывались эффекты различных компонентов липидного спектра, аналогичным образом поддерживают этиологическую роль триглицеридов в развитии ишемической болезни сердца. Основываясь на существующих эпидемиологических и генетических данных, можно предполагать, что в рандомизированном клиническом исследовании препарата, снижающего уровень триглицеридов, можно было бы продемонстрировать причинно-следственную связь между концентрациями триглицеридов в плазме и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Однако результаты клинических исследований существующих препаратов, снижающих концентрацию триглицеридов и параллельно воздействующих на другие компоненты липидного спектра, продемонстрировали лишь незначительное их влияние на сердечно-сосудистые исходы^{28–31}. Одной из причин подобных результатов может являться тот факт, что в исследованиях, где проводилась оценка сердечно-сосудистых исходов, преимущественно включались лица без клинически значимой гипертриглицеридемии, что затрудняет интерпретацию результатов этих клинических исследований.

Историческая классификация фенотипов гипертриглицеридемии

Фенотипическая гетерогенность, наблюдаемая у пациентов с гипертриглицеридемией, в прошлом основывалась на количественных и качественных различиях липопротеинов плазмы крови. В эру, предшествующую геномным исследованиям, классификация фенотипов гиперлипидемий по Фредриксону (включенная в Международную классификацию болезней ВОЗ³²) была основана на результатах электрофореза липопротеиновых фракций (см. табл. 2). В определение 5 из 6 фенотипов, описанных в рамках данной классификации, включена гипертриглицеридемия, и единственным исключением является семейная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIa типа)^{33, 34}.

Для корреспонденции
обращаться по адресу:
Prof Robert A Hegele,
Blackburn Cardiovascular
Genetics Laboratory,
Robarts Research Institute,
London, ON, Canada
№ 6A 5K8
hegele@robarts.ca

Различные фенотипы, связанные с гипертриглицеридемией, определяются на основании специфичного класса или классов накапливаемых липопротеиновых частиц, богатых триглицеридами, в том числе хиломикронов, а также липопротеинов очень низкой плотности и их ремнантов (см. табл. 2)³³. Зачастую избыточное содержание липопротеинов, богатых триглицеридами, сосуществует с нарушениями обмена других классов липопротеинов; например, у пациентов со всеми формами гипертриглицеридемии часто снижены концентрации холестерина ЛПВП. В основе этой классификации лежала идея, согласно которой различия между фенотипами, связанными с гипертриглицеридемией, обусловлены генетическим разнообразием; тем не менее, недавно полученные данные позволяют предполагать, что подобный подход обычно не применим^{35–39}. Поэтому данная классификация не добавила ни научного понимания, ни клинической пользы для выбора терапии или прогнозирования конечных исходов (например, сердечно-сосудистой смерти). Мы предполагаем, что сама концентрация триглицеридов (см. рис. 1), наряду

с другими имеющимися факторами риска, должна определять решение, принимающееся в клинической практике.

Комплексная генетическая основа гипертриглицеридемии

На протяжении нескольких десятилетий для определения и классификации нарушений метаболизма триглицеридов в плазме использовался термин «наследственные». Однако постоянное использование этого определения искажало понимание сути проблемы. Термин «наследственный» на практике часто используют для описания нарушений, развитие которых связано с дефектом какого-либо конкретного гена, как в случае с семейной гиперхолестеринемией – моногенным нарушением, характеризующимся увеличением концентраций холестерина ЛПНП, ксантелазмами век, arcus cornealis (стойким помутнением роговицы), ксантомами сухожилий и ускоренным атеросклерозом³⁴. Семейная гиперхолестеринемия часто обусловлена мутациями гена *LDLR*, кодирующего рецептор ЛПНП, что приводит к утрате его функции, и прочих

Таблица 2. Обзор классических фенотипов гиперлипидемий

	Номер согласно МКБ ВОЗ	Фенотип гиперлипидемии по Фредриксону	Номер по OMIM	Основные изменения липидных параметров	Основные изменения липопротеинов	Генетика
Семейная гиперхиломикронемия	E78.3	Тип 1	238600	↑ триглицеридов	↑ хиломикронов	Моногенное заболевание; аутосомно-рецессивное наследование, связанное с наличием двух мутантных аллелей <i>LPL</i> , <i>Apo-C2</i> , <i>Apo-A5</i> , <i>LMF1</i> , <i>GPIIIBP1</i> или <i>GPD1</i> ; заболевание, как правило, развивается в детском возрасте или вскоре после взросления
Семейная гиперхолестеринемия	E78.0	Тип 2A	143890	↑ общего холестерина	↑ ЛПНП	Моногенное заболевание; аутосомный кодоминантный тип наследования; гетерозиготная форма связана с наличием одного мутантного аллеля <i>LDLR</i> , <i>Apo-B</i> или <i>PCSK9</i> ; гомозиготная форма связана с наличием двух мутантных аллелей этих генов или <i>LDLRAP1</i>
Комбинированная гиперлипидемия	E78.2, E78.4	Тип 2B	144250	↑ общего холестерина, ↑ триглицеридов	↑ ЛПОНП, ↑ ЛПНП	Полигенное заболевание; высокий показатель GRS по гипертриглицеридемии; преобладание редких вариантов генов, связанных с гипертриглицеридемией; высокие показатели GRS со стороны холестерина ЛПНП
Дисбеталипопротеинемия	E78.2	Тип 3	107741	↑ общего холестерина, ↑ триглицеридов	↑ ЛППП	Полигенное заболевание; высокий показатель GRS по гипертриглицеридемии; преобладание редких вариантов генов, связанных с гипертриглицеридемией; высокие показатели GRS со стороны холестерина ЛПНП; гомозиготность по <i>Apo-E ε2/ε2</i> либо гетерозиготная редкая мутация со стороны <i>Apo-E</i>
Первичная или простая гипертриглицеридемия	E78.1	Тип 4	144600 и 145750	↑ триглицеридов	↑ ЛПОНП	Полигенное заболевание; высокий показатель GRS по гипертриглицеридемии; преобладание редких вариантов генов, связанных с гипертриглицеридемией
Смешанная гипертриглицеридемия	E78.3	Тип 5	144650	↑ общего холестерина, ↑ триглицеридов	↑ ЛПОНП, ↑ хиломикронов	Полигенное заболевание; высокий показатель GRS по гипертриглицеридемии; преобладание редких вариантов генов, связанных с гипертриглицеридемией, с более высокой нагрузкой аллелей, определяющих повышение риска, по сравнению с гиперлипидемией типа 4

Шкала GRS была разработана путём взвешивания роли аллелей, определяющих повышение риска, без коррекции по результатам оценки полиморфизмов одиночных нуклеотидов, коррелировавших с повышением концентраций триглицеридов в плазме и гипертриглицеридемией. Адаптировано на основании Hegele (2009)³³. МКБ = Международная классификация болезней; ВОЗ = Всемирная Организация Здравоохранения; ЛПНП = липопротеины низкой плотности; ЛПОНП = липопротеины очень низкой плотности; ЛППП = липопротеины промежуточной плотности; OMIM = представленная онлайн база данных менделевского наследования у человека (Online Mendelian Inheritance in Man database); GRS = полигенная шкала генетического риска (polygenic genetic risk score).

генов, кодирующих белки, которые взаимодействуют с рецепторами ЛПНП, в частности, генов *Ano-B* или *PCSK9*. Явную моногенную причину удаётся выявить у более, чем 80% пациентов с убедительным клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии, в то время как у остальных пациентов высокое содержание холестерина ЛПНП может иметь полигенную природу наследования вследствие накопления распространённых вариантов генов, ассоциированных с высоким риском⁴¹. Напротив, более чем у 95% пациентов с гипертриглицеридемией, повышенная вероятность развития данного состояния обусловлена полигенной причиной^{3, 35–39}.

Мультигенная гипертриглицеридемия обусловлена комплексом причин, включающих большое количество распространённых вариантов мутаций, имеющих относительно невыраженный эффект (см. приложение), в сочетании с несколькими редкими (но с выраженным эффектом) гетерозиготными вариантами генов, наличие которых напрямую или косвенно коррелирует с концентрациями триглицеридов в плазме. Не следует считать термин «семейный» синонимом понятия «моногенный»; большинство случаев гипертриглицеридемии являются семейными или наследственными, но не моногенными^{35, 36}.

Моногенная гипертриглицеридемия

Моногенная гипертриглицеридемия у пациентов с тяжёлой формой гипертриглицеридемии (концентрации триглицеридов у которых превышают 10 ммоль/л) характеризуется классическим аутосомно-рецессивным типом наследования, ее распространённость в популяции составляет около 1 на 1 000 000. Как правило, данное нарушение впервые проявляется в детском и подростковом возрасте. У лиц с данным состоянием часто имеются гомозиготные или комплексные гетерозиготные мутации генов, регулирующих катаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами (например, *LPL*, *Ano-C2*, *Ano-A5*, *LMF1*, *GPIIIBP1* и *GPD1*; см. табл. 2), что приводит к утрате их функций. Каждая из этих мутаций по отдельности обладает выраженным эффектом^{37–39}. Для пациентов с моногенными нарушениями характерно существенное увеличение концентраций хиломикронных натошак, однако, как правило, у них не развивается ранний атеросклероз. Это, вероятно, связано с ограничением способности хиломикронных к преодолению эндотелиального барьера из-за большого размера^{19–23}. В XX веке диагноз дефицита липопротеинлипазы устанавливался биохимически на основании отсутствия активности липопротеинлипазы в образце плазмы, полученном после внутривенной инъекции гепарина⁴². В настоящее время данный диагноз можно поставить по результатам секвенирования ДНК, позволяющего выявить мутации в обоих аллелях *LPL*, которые вызывают полную утрату функции липопротеинлипазы. Кроме того, повторное секвенирование позволяет выявить мутации и в других генах⁴³.

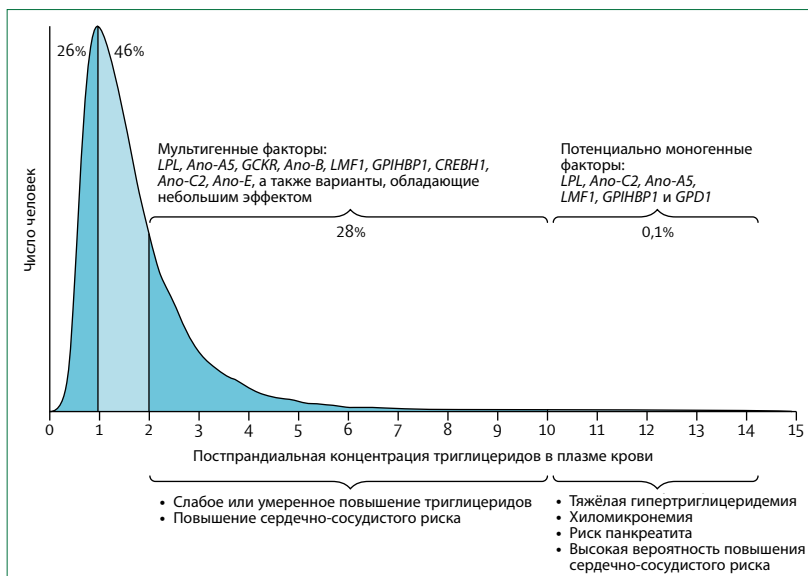


Рисунок 1. Изменение степеней гипертриглицеридемии с учётом новых генетических данных. Концентрации триглицеридов, превышающие 10 ммоль/л, в особенности у молодых лиц, скорее всего, обусловлены моногенными причинами в сочетании с вторичными факторами, в то время как пациенты, концентрации триглицеридов у которых находятся в диапазоне от 2 до 10 ммоль/л, представляют собой единую популяцию, обусловленную наличием взаимодействия нескольких генов (как гетерозиготных мутаций, обладающих выраженным эффектом, так и совокупным действием различных вариантов мутаций, каждая из которых обладает незначительным эффектом, что приводит к высоким показателям генетического риска; см. рис. 2) совместно с вторичными факторами. Концентрации триглицеридов в плазме и соответствующие проценты их распределения в популяции основаны на данных, полученных в рамках Копенгагенского общепопуляционного исследования на более чем 70 000 взрослых (в возрасте > 20 лет)⁴⁰.

Мультигенная гипертриглицеридемия

Роль редких вариантов

Гипертриглицеридемия, вне зависимости от того, сопровождается ли она изменениями со стороны липидов или липопротеинов или нет, характеризуется тенденцией к формированию семейных кластеров. Хотя, как правило, гипертриглицеридемия не является состоянием с моногенным наследованием, она всё же генетическое нарушение, но более сложное по своей сути. В пользу комплексной природы данного нарушения говорят результаты семейных исследований, проводившихся ещё до молекулярной эры у родителей-носителей облигатных гетерозиготных мутаций пациентов с полным дефицитом липопротеинлипазы или Апо-С²^{44, 45}, а также у неродственных гетерозиготных носителей патологических мутаций в общей популяции⁴⁶. Согласно результатам этих исследований, гетерозиготные носители патологических мутаций характеризуются весьма широким разнообразием фенотипов гипертриглицеридемии: от нормотриглицеридемии до тяжёлой гипертриглицеридемии^{44–46}, по всей видимости, в связи с вероятностью совместного наследования различного числа распространённых вариантов генов, приводящих к повышению триглицеридов. Аналогичным образом, концентрации триглицеридов у гетерозиготных носителей мутаций *Ano-A5* варьируют от нормальных до очень высоких⁴⁷. В целом, средняя концентрация

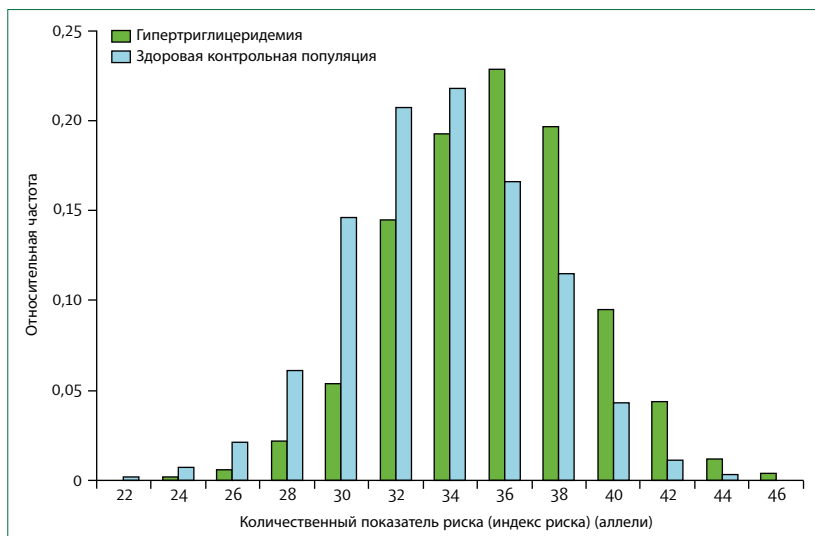


Рисунок 2. Показатели генетического риска для аллелей, связанных с риском повышения уровня триглицеридов

Количественные показатели риска (без взвешивания) основаны на данных по аллелям, связанных с увеличением риска, в 32 локусах, относящихся к обмену триглицеридов, которые были получены у разных индивидуумов с последующим сравнением данных, полученных у пациентов с гипертриглицеридемией и контрольной популяцией. Минимальный показатель по шкале риска без взвешивания составляет 0, в то время как максимальное значение риска по данной шкале без взвешивания составляет 64, однако большинство значений в популяции находится в диапазоне от 22 до 46. По сравнению со здоровой контрольной популяцией, относительная распространенность значений генетического риска, связанного с триглицеридами, существенно выше у 504 пациентов с гипертриглицеридемией ($p = 1,6 \times 10^{-53}$). Рисунок воспроизведён из публикации Johansen и коллег³⁹, с разрешения компании Elsevier.

триглицеридов у носителей различных гетерозиготных мутаций выше, чем у здоровых лиц (контроль) в семейных или в популяционных выборках, однако у многих носителей мутаций концентрации триглицеридов остаются в норме.

Ресеквенирование ДНК продемонстрировало, что клинически значимые редкие гетерозиготные мутации, которые приводят к утрате функции одного из нескольких генов, отвечающих за метаболизм триглицеридов, встречаются (приблизительно в 2,5 раза) чаще у лиц с концентрацией триглицеридов выше 3,3 ммоль/л (выше 95 перцентили для США и Канады), по сравнению с контрольной популяцией с нормальными концентрациями триглицеридов^{48, 49}. Для большинства из этих вариантов подтвержден эффект утраты функции *in vitro*, либо установлены патологические эффекты *in silico* (при компьютерном моделировании)^{48, 49}. Хотя эти редкие мутации тесно коррелируют с гипертриглицеридемией в определенных группах пациентов, у конкретного пациента они могут и не сопровождаться гипертриглицеридемией. Даже в одной семье у носителей одной и той же мутации отмечается широкий разброс концентраций триглицеридов от нормальных значений до уровней, характерных для тяжелой гипертриглицеридемии. При этом у носителей конкретной мутации ее наследование от одного поколения к другому происходит по разному, что отражается на концентрации триглицеридов⁵⁰. Эти данные дополнительно подтверждают тот факт, что

в большинстве семей, где имеется проба́нд с гипертриглицеридемией, наследование данного состояния происходит не по доминантному типу.

Роль распространённых вариантов

Согласно результатам исследований, в которых изучалась связь между изменениями во всем геноме и развитием гипертриглицеридемии, распространённые варианты мутаций нескольких генов (например, *Ano-A5*, *GCKR*, *LPL* и *Ano-B*) тесно коррелируют с вероятностью развития гипертриглицеридемии⁵¹. Действительно, наличие распространённых вариантов 32 генов, ассоциированных с триглицеридами, которые были выявлены Глобальным консорциумом по изучению генетики липидного обмена (Global Lipids Genetics Consortium)³⁷⁻³⁹, достоверно коррелирует с развитием гипертриглицеридемии; у здоровых людей эти же локусы связаны с небольшой вариабельностью концентраций триглицеридов плазмы в пределах нормальных значений (см. приложение). Показатели шкалы генетического риска (создана путем количественного учёта (без взвешивания) носительства аллелей, приводящих к повышению триглицеридов в 32 соответствующих локусах) в среднем оказались выше у пациентов с гипертриглицеридемией, по сравнению со здоровой контрольной популяцией (см. рис. 2)^{36, 51}. Таким образом, у пациентов без мутаций с семейной гиперхолестеринемией и с вариантами генов, приводящих к росту холестерина ЛПНП⁴¹, повышенное содержание аллелей, которые связаны с повышением триглицеридов, способствует увеличению вероятности гипертриглицеридемии^{48, 49}.

Распространённые и редкие варианты

Таким образом, вероятность развития гипертриглицеридемии определяется комбинациями распространённых вариантов генов с ограниченными эффектами и редкими (с выраженными эффектами) вариантами генов, которые отвечают за выработку или катаболизм (либо за оба аспекта метаболизма) липопротеинов, богатых триглицеридами^{35-38, 48, 49}. У лиц со средними концентрациями триглицеридов может достигаться равновесие между наличием протективных и патологических аллелей. На основании исследований у 765 человек, которым было выполнено ресеквенирование 9 генов, связанных с гипертриглицеридемией, установлено, что распространённые и редкие генетические варианты в совокупности составляют около 25% от всех вариантов генов, предрасполагающих к развитию гипертриглицеридемии (и около 50% от вариантов генов, приписываемых данному состоянию)^{44, 45}. Принимая во внимание широкий диапазон концентраций триглицеридов и тяжести фенотипов гипертриглицеридемии в пределах семей и среди лиц со схожим генотипом, рекомендация о проведении генетических анализов не представляется целесообразной. Наконец, классические фенотипы по Фредриксону, характеризующие гипертриглицеридемией, весьма близки друг

к другу на генетическом уровне со схожим накоплением как распространённых, так и редких генетических вариантов, несмотря на различия в биохимических фенотипах^{33, 35–38, 48, 49}. Среди этих фенотипов гиперлипидемии типа 3 (дисбеталипопротеинемии) уникальна тем, что единственный ген (*Апо-Е*) может приводить к экспрессии как гипертриглицеридемии, так и гиперхолестеринемии в связи с накоплением ремнантных частиц; кумулятивный эффект полигенной предрасположенности сочетается либо с гомозиготной изоформой Е2 гена *Апо-Е*, приводящей к дефекту связывания, либо редкой гетерозиготной дисфункциональной мутацией *Апо-Е*³⁶.

Вторичные причины

Гипертриглицеридемия часто сопровождается другими нарушениями, приводящими к увеличению концентраций триглицеридов в плазме крови, такими как сахарный диабет второго типа, ожирение, злоупотребление алкоголем, гипотиреоз, беременность, жировой гепатоз, почечная недостаточность или сопутствующий приём лекарственных препаратов (см. список 1)^{1, 4, 6, 7}. При наличии одного из этих факторов гипертриглицеридемия называется вторичной. Кроме того, при вторичной гипертриглицеридемии также часто имеется и генетический компонент, поскольку некоторые вторичные факторы хоть и часто, но не всегда ассоциированы с гипертриглицеридемией. Наличие данного генетического компонента позволяет предполагать, что лица с дислипидемией могут быть носителями врождённых дефектов, предрасполагающих к развитию подобного состояния, которое клинически проявляется в случае определённых внешних или

вторичных воздействий⁴. Например, абдоминальное ожирение, метаболический синдром и неалкогольный жировой гепатоз сопровождаются повышенным риском гипертриглицеридемии, а распространённость этих состояний увеличивается у взрослых, подростков и даже детей. Требуется установить, имеется ли достаточно мощный вторичный фактор, лежащий в основе развития дислипидемии, поскольку эти сведения могли бы способствовать правильной тактике ведения таких пациентов. Более того, тяжесть вторичной гипертриглицеридемии у конкретного человека, по всей видимости, определяется генетическим компонентом, от которого зависит предрасположенность к её развитию. Более того, некоторые вторичные причины, в частности, ожирение, метаболический синдром, неалкогольный жировой гепатоз и сахарный диабет могут, в свою очередь, иметь собственные генетические компоненты развития.

Пересмотр определения гипертриглицеридемии

Основываясь на новых генетических данных, мы рекомендуем пересмотреть степени гипертриглицеридемии (см. список 2). Во-первых, для концентраций триглицеридов, превышающих 10 ммоль/л, скорее всего, характерна моногенная природа (в особенности у молодых пациентов) в комбинации с вторичными факторами. Тем не менее, даже в этой группе во многих случаях (особенно у взрослых) не представляется возможным установить какую-либо моногенную этиологию; в этих случаях отмечается выраженная полигенная предрасположенность в сочетании с выраженным воздействием вторичных факторов. Таким образом, за исключением детей и подростков с тяжёлой гипертриглицеридемией, мы не рекомендуем рутинно проводить генетическое исследование даже у пациентов с концентрациями триглицеридов выше 10 ммоль/л. Во-вторых, лиц с концентрациями триглицеридов от 2 до 10 ммоль/л следует рассматривать в качестве единой популяции вне зависимости от сопутствующих отклонений со стороны липопротеинов (например, повышения холестерина ЛПНП). При этом, повышение содержания триглицеридов обусловлено взаимодействием между несколькими генетическими эффектами и вторичными факторами (см. рис. 1). Например, у лиц с гиперлипидемией типа 2В (часто называемой семейной комбинированной гиперлипидемией; см. табл. 2) количественные показатели генетического риска такие же, как и у лиц

Список 1: Вторичные причины гипертриглицеридемии

- Ожирение.
- Метаболический синдром
- Диета с высоким положительным балансом между поступлением и расходом энергии, с высоким содержанием жиров или высоким гликемическим индексом
- Повышенное потребление алкоголя *
- Сахарный диабет (в первую очередь – 2 типа)
- Гипотиреоз
- Заболевания почек (протеинурия, уремия или гломерулонефрит)
- Беременность (в особенности – в третьем триместре)
- Парапротеинемия
- Системная красная волчанка
- Лекарственные средства, включая кортикостероиды, пероральные эстрогены, тамоксифен, тиазиды, некардиоселективные β-блокаторы и секвестранты желчных кислот, циклофосфамид, аспарагиназа, ингибиторы протеаз, а также антипсихотические средства второго поколения (например, клозапин и оланзапин)

* Хотя количественные показатели варьируют, клинический риск гипертриглицеридемии, как обычно полагают, увеличивается при превышении следующих пороговых уровней: две стандартные единицы алкоголя в сутки для мужчин и одна стандартная единица алкоголя в сутки для женщин.

Список 2: Предлагаемый пересмотр определения гипертриглицеридемии с его упрощением

- Норма: концентрация триглицеридов ниже 2,0 ммоль/л (175 мг/дл)
- Лёгкая или умеренная: концентрация триглицеридов от 2,0 до 10,0 ммоль/л (175–885 мг/дл)
- Тяжёлая: концентрация триглицеридов выше 10,0 ммоль/л (885 мг/дл)

со схожими концентрациями триглицеридов, у которых имеется изолированная гипертриглицеридемия или гиперлипопротеинемия типа 4; отличие, однако, заключается в том, что при гиперлипопротеинемии типа 2В повышено содержание аллелей, связанных с гиперхолестеринемией³⁶. Вновь хотелось бы отметить, что авторы не рекомендуют рутинное проведение генетических анализов кому-либо с концентрациями триглицеридов в диапазоне от 2 до 10 ммоль/л; генетические анализы рекомендуется проводить лишь при тяжелой гипертриглицеридемии, и только в детском и подростковом возрасте.

Желательные концентрации триглицеридов и связанные с ними параметры

Гипертриглицеридемия достаточно произвольно определяется как превышение концентрации триглицеридов уровня в 2 ммоль/л (> 175 мг/дл); эти значения основаны на крупных проспективных наблюдательных исследованиях, хотя повышение концентраций триглицеридов в плазме является маркером сердечно-сосудистого риска даже при более низких значениях^{4, 6, 7, 13, 14}. Превышение концентрации триглицеридов выше порогового уровня в связи с повышенной выработкой или замедленным выведением из кровотока липопротеинов, богатых триглицеридами, сопровождается изменениями метаболизма и состава фракций липопротеинов, в частности, ЛПНП и ЛПВП, что частично могло бы объяснять повышение сердечно-сосудистого риска³.

Согласно совместным руководствам по лечению дислипидемии, разработанным Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом по изучению атеросклероза, а также Консенсусом Европейского общества по изучению атеросклероза, рекомендуемые концентрации триглицеридов должны быть ниже 1,7 ммоль/л (< 150 мг/дл), в особенности если холестерин ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин, либо ниже 1,2 ммоль/л (< 45 мг/дл) у женщин^{3, 6, 7}. По результатам *post-hoc* анализа конечных точек в подгруппах, в которых изучались фибраты, клиническая эффективность была отмечена у лиц с концентрациями триглицеридов, превышавшими 2,3 ммоль/л (> 200 мг/дл) при низком уровне холестерина ЛПВП^{28, 29}. Таким образом, если меры по коррекции образа жизни оказываются недостаточными у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и повышенными концентрациями триглицеридов, следует рассматривать возможность назначения лекарственной терапии при уровне триглицеридов выше 2,3 ммоль/л^{3, 6, 7}. Тем не менее, существующая доказательная база недостаточна для определения целевых для терапии уровней триглицеридов в плазме крови. Даже пороговое значение концентрации триглицеридов, на основании которого ставится диагноз гипертриглицеридемии, потенциально можно оспорить; отсутствуют какие-либо достаточно убедительные

данные, на основании которых можно было бы говорить, что уровни в 2,0 ммоль/л каким-либо образом предпочтительнее уровней в 1,7 или 2,3 ммоль/л. В данном обзоре в качестве порогового уровня для диагностики гипертриглицеридемии мы используем значение в 2,0 ммоль/л (см. список 3), однако в рекомендациях экспертов содержится предложение об использовании диапазона в $\pm 0,3$ ммоль/л по обе стороны от соответствующего порогового значения^{1, 3-7}.

Всё большее внимание в контексте снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с гипертриглицеридемией привлекает концентрация холестерина не-ЛПВП (состоящего из холестерина, входящего в состав ЛПНП и ремнантов липидов, богатых триглицеридами), который представляет собой весь холестерин циркулирующих в кровотоке атерогенных липопротеиновых частиц^{3, 13, 15, 16}. Плюсом использования данного параметра является невозможность оценки значений холестерина ЛПНП по формуле Фридвальда при концентрациях триглицеридов выше 4,5 ммоль/л; кроме того, стандартизированное прямое измерение холестерина ЛПНП в большинстве центров не представляется возможным. Желательный уровень концентрации холестерина не-ЛПВП – ниже 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл) у лиц высокого риска, и ниже 3,4 ммоль/л (< 130 мг/дл) у лиц низкого риска (см. список 3). Вновь хотелось бы отметить недостаточность высококачественных доказательств для определения конкретных целевых значений какого-либо из этих альтернативных параметров, согласно которым можно было бы индивидуально подобрать терапию^{3, 6, 7}.

Альтернативным подходом к определению концентраций атерогенных липопротеинов является использование Апо-В вместо холестерина не-ЛПВП. Уровень Апо-В соответствует общему содержанию атерогенных липопротеиновых частиц, в состав которых входит Апо-В, что позволяет прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний по крайней мере столь же точно, как и уровень холестерина не-ЛПВП^{6, 7}. Апо-В можно достоверно измерить при наличии гипертриглицеридемии и в постпрандиальном состоянии. В связи с этим некоторыми экспертными группами было рекомендовано использовать именно Апо-В в качестве дополнительного целевого параметра при гипертриглицеридемии^{3, 6, 7, 52}. Таким образом, концентрации Апо-В выше 1,2 г/л позволяют

Список 3: Желательные концентрации липидов и Апо-В у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний

- Триглицериды: концентрации ниже 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
- Холестерин не-ЛПВП: концентрации ниже 2,6 ммоль/л (100 мг/дл)
- Апо-В: концентрации ниже 0,8 г/л у пациентов высокого риска и ниже 0,7 г/л у пациентов очень высокого риска

определить лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как рекомендуемый уровень составляет ниже 0,8 г/л^{3,6,7}. У лиц с очень высоким риском могут быть рекомендованы целевые значения Апо-В ниже 0,7 г/л, что соответствует концентрациям холестерина не-ЛПВП ниже 2,6 ммоль/л (100 мг/дл; см. список 3)^{3,6,7}.

Подходы к лечению гипертриглицеридемии Коррекция краткосрочного и долгосрочного риска

Лечение гипертриглицеридемии преследует две конкретные цели: непосредственную профилактику развития панкреатита у пациентов с тяжёлой гипертриглицеридемией (с концентрациями триглицеридов > 10 ммоль/л), а также снижение общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку гипертриглицеридемия характеризуется повышением концентраций ремнантных липопротеинов, богатых триглицеридами, концентрации холестерина не-ЛПВП или Апо-В рассматриваются в качестве дополнительных терапевтических целей, следующих за холестерином ЛПНП⁵³.

После успешного устранения состояний, являющихся вторичными причинами лёгкой или умеренной гипертриглицеридемии, дальнейшее её лечение должно соответствовать рекомендациям^{3,6,7}, при этом, первоначально особое внимание уделяется диете и режиму физических нагрузок. Нефармакологические

методы коррекции рекомендованы у лиц с концентрациями триглицеридов, превышающими 2 ммоль/л. Решение о начале фармакотерапии зависит от того, насколько повышен уровень триглицеридов. У лиц с концентрациями триглицеридов выше 10 ммоль/л требуется незамедлительное и агрессивное снижение уровней триглицеридов для сведения к минимуму риска острого панкреатита со строгим ограничением потребления жира и прекращение употребления легкоусвояемых углеводов; можно также рассмотреть вопрос о назначении фибратов, никотиновой кислоты или ω 3-жирных кислот. При наличии боли в животе лечение тяжёлой гипертриглицеридемии требует госпитализации с прекращением приёма пищи и началом поддерживающих мероприятий по восполнению потерь жидкости (при этом следует избегать инфузий глюкозы), и контролем явных предрасполагающих факторов (например, сахарного диабета). Лекарственные средства в подобной ситуации менее эффективны; кроме того, у большинства пациентов даже такие весьма значимые вмешательства как, например, инфузии инсулина или гепарина, применение высоких доз антиоксидантов или процедуры плазмафереза, по всей видимости, не приносят ощутимой пользы⁴. Как ранее отмечалось, в связи с неопределённой клинической эффективностью отсутствуют универсальные практические рекомендации или единые подходы к лечению лиц, концентрации триглицеридов у которых находятся в диапазоне от 2 до 10 ммоль/л.

Таблица 3. Стратегии лечения гипертриглицеридемии в зависимости от концентраций триглицеридов

	Умеренное повышение (2–9,9 ммоль/л)	Высокие показатели (≥ 10 ммоль/л)
Приоритет лечения	Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Профилактика острого панкреатита
Основная задача лечения	Достижение целевых значений холестерина ЛПНП	Снижение концентраций триглицеридов
Дополнительные задачи лечения	Достичь целевых значений холестерина не-ЛПВП, которые на 0,8 ммоль/л выше целевых показателей холестерина ЛПНП, либо достичь концентраций Апо-В < 0,8 г/л; выявить вторичные факторы и провести направленные на них мероприятия	Задача: достичь целевых значений холестерина ЛПНП и холестерина не-ЛПВП после снижения риска острого панкреатита, согласно описанию выше; выявить вторичные факторы и воздействовать на них
Нефармакологические стратегии терапии	Снизить массу тела, снизить потребление алкоголя, уменьшить потребление легкоусвояемых углеводов, повысить аэробную физическую активность, уменьшить общее потребление углеводов, заменить транс- и насыщенные жиры мононенасыщенными, повысить потребление ω 3-жирных кислот	Во время острого панкреатита – прекратить приём пищи внутрь, обеспечив внутривенное восполнение потерь жидкости, после чего постепенно возобновлять приём пищи внутрь частыми небольшими порциями, далее – длительное ограничение потребления жиров (на долю жиров должно приходиться < 20% калорий), снижение массы тела, снижение потребления алкоголя, снижение потребления легкоусвояемых углеводов, снижение общего потребления углеводов, замена транс- и насыщенных жиров мононенасыщенными жирами; повышение содержания ω 3-жирных кислот в рационе; увеличение аэробной физической активности
Стратегии фармакотерапии	Статины при необходимости контроля уровня холестерина ЛПНП; если концентрации холестерина ЛПНП близки к целевым значениям, титровать дозу статинов до достижения целевых значений как холестерина ЛПНП, так и холестерина не-ЛПВП; если значения холестерина ЛПНП находятся в пределах целевого диапазона, однако холестерин не-ЛПВП по-прежнему повышен, следует титровать дозу статинов либо добавить фибрат, никотиновую кислоту или ω 3-жирные кислоты	Рассмотреть вопрос о приёме фибрата, никотиновой кислоты и ω 3-жирных кислот

У пациентов с гипертриглицеридемией следует провести оценку глобального риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. табл. 3), на результатах которой должно основываться дальнейшее лечение, необязательно предполагающее коррекцию концентраций триглицеридов. Следует принимать во внимание отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (что определяется как наличие сердечно-сосудистых заболеваний у одного человека, находящегося в первой степени родства, или у по крайней мере двух людей, находящихся во второй степени родства), даже если эти заболевания не связаны с дислипидемией. Из-за большого числа аллелей, повышающих вероятность развития подобных состояний, а также факторов окружающей среды и вторичных факторов, которые, как правило, в семье оказываются схожими, у других членов семьи также могут быть нарушения липидного обмена. В связи с этим у них целесообразно провести исследование на предмет наличия дислипидемии и связанного с ней кардиометаболического риска. Данная ситуация аналогична таковой при сахарном диабете 2 типа, когда также наблюдается формирование семейных кластеров, однако, как правило, отсутствует конкретная моногенная этиология.

Повышенные концентрации холестерина ЛПНП являются компонентом фенотипа смешанной гиперлипидемии, что увеличивает сердечно-сосудистый риск. Поэтому следует провести скрининг всех членов семьи (в особенности находящихся в первой степени родства с подобными пациентами). Вне зависимости от клинических проявлений сохраняется необходимость в ведении лиц с любой гипертриглицеридемией и, в частности, со смешанной гиперлипидемией. Оценка риска и последующее ведение пациента предполагают необходимость как в исходном, так и в повторных исследованиях липидного спектра, в особенности в связи с тем, что гипертриглицеридемия в этих случаях может затруднить количественную оценку холестерина ЛПНП. Более того, измерение концентраций холестерина не-ЛПВП (или, при доступности, определение Апо-В) может оказаться полезным как для оценки риска, так и для мониторинга лечения, если не представляется возможным измерить концентрацию холестерина ЛПНП.

Статины

Статины снижают концентрацию холестерина ЛПНП вплоть до 55%, что приводит к уменьшению сердечно-сосудистого риска на 23% на каждый 1 ммоль/л снижения холестерина ЛПНП, вне зависимости от исходных концентраций холестерина ЛПНП, триглицеридов или холестерина ЛПВП⁵⁴. Применение этих препаратов у пациентов с гипертриглицеридемией оправдано их доказанной эффективностью в предотвращении развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, они вызывают снижение концентрации триглицеридов в плазме крови, при

этом выраженность данного эффекта вариабельна и может достигать 30%⁵⁵; степень снижения зависит от исходных концентраций триглицеридов, а также от использованной дозы статинов. Для достижения рекомендованных значений выбор статина должен основываться на эффективности снижения концентрации холестерина ЛПНП с учетом профиля безопасности^{6,7}. При гипертриглицеридемии, поскольку определить уровень холестерина ЛПНП зачастую не представляется возможным, одной из задач лечения должно являться достижение целевых значений холестерина не-ЛПВП или Апо-В⁵⁶.

Фибраты

Фибраты, приводящие к снижению концентраций триглицеридов до 40%⁵⁷ (степень снижения триглицеридов зависит от их исходных значений), являются терапией первой линии, которая позволяет снизить риск панкреатита у пациентов с уровнем триглицеридов выше, чем 10 ммоль/л. Хотя результаты мета-анализа²⁸, включающего более 45 000 пациентов, являются противоречивыми, они показывают возможность снижения риска нефатального острого коронарного синдрома и необходимости в проведении реваскуляризации при назначении фибратов примерно на 9% (при этом отсутствовало влияние на смертность по любой причине и на сердечно-сосудистую смертность, а также наблюдалось незначимое увеличение числа смертельных исходов, не связанных с сердечно-сосудистыми причинами), в особенности у лиц с концентрациями триглицеридов, превышающими 2,3 ммоль/л и концентрациями холестерина ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л²⁹. Таким образом, фибраты можно использовать в качестве дополнительного метода терапии у лиц с высоким содержанием триглицеридов и низким содержанием холестерина ЛПВП³. Тем не менее, при моногенной гипертриглицеридемии, обусловленной дефицитом липопротеинлипазы, с концентрациями триглицеридов выше 20 ммоль/л, фибраты практически не обладают клинической эффективностью.

Никотиновая кислота

Терапия никотиновой кислотой (ниацином) в дозах 2–3 г/сут сопровождается снижением концентрации триглицеридов вплоть до 30%, с увеличением уровня холестерина ЛПВП на 20%, снижением концентрации холестерина ЛПНП до 20% и уменьшением концентраций липопротеина(а) до 25%. Результаты исследований, в которых изучались эффекты никотиновой кислоты в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, остаются противоречивыми. В рекомендациях Консенсуса Европейского общества по изучению атеросклероза от 2011 года³ говорится о целесообразности добавления никотиновой кислоты к терапии статинами у лиц, не достигающих целевых значений холестерина ЛПНП или холестерина не-ЛПВП, в особенности, если концентрации триглицеридов

у них остаются высокими, а концентрации холестерина ЛПВП – низкими. Комбинированная терапия, содержащая никотиновую кислоту, является одной из возможностей терапии у пациентов с переносимостью статинов. Тем не менее, в Европе вопрос о применении никотиновой кислоты на данный момент не рассматривается в связи с отзывом с рынка никотиновой кислоты замедленного высвобождения в комбинации с ларопипрантом (после объявления об отрицательных результатах исследования HPS-2 THRIVE)⁵⁸. Никотиновая кислота в лекарственной форме замедленного высвобождения по-прежнему доступна в Северной Америке под торговым наименованием Ниаспан. Данная лекарственная форма использовалась в исследовании AIM-HIGH³⁰, результаты которого также говорят об отсутствии клинической эффективности в отношении снижения частоты событий первичных конечных точек, включавших в себя смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда и ишемический инсульт.

Секвестранты желчных кислот

У пациентов с гипертриглицеридемией применение секвестрантов желчных кислот часто приводит к дополнительному увеличению концентраций триглицеридов, в связи с чем следует соблюдать осторожность при назначении этих препаратов в подобной популяции. Колесевелам может вызвать снижение концентраций холестерина ЛПНП на 15–20% дополнительно к снижению, достигаемому на терапии статинами⁵⁹, что может оказаться целесообразным при наиболее лёгких формах гипертриглицеридемии у лиц, чьи концентрации холестерина ЛПНП, Апо-В или холестерина не-ЛПВП выше целевых уровней, либо у лиц с переносимостью статинов.

ω3-жирные кислоты

Применение ω3-полиненасыщенных жирных кислот в дозах до 4 г/сут приводит к снижению концентраций триглицеридов до 30% в зависимости от их исходных концентраций, в связи с чем может способствовать профилактике панкреатита⁴. Результаты мета-анализа³¹ показали, что дополнительный приём ω3-полиненасыщенных жирных кислот не приводит к значимому снижению общей смертности, частоты инфаркта миокарда или инсульта.

Направления дальнейших исследований гипертриглицеридемии

Недавно проведенные мета-анализы исследований геномных ассоциаций с выделением отдельных генов, а также исследований ресеквенирования расширили и углубили уже имеющиеся сведения о генетических изменениях, лежащих в основе различных форм гипертриглицеридемии⁶⁰. Учёт подобных данных при проведении будущих экзомных и геномных исследований секвенирования может привести к выделению новых генов, потенциально играющих роль в развитии

данного состояния. Например, у пациентов с гипертриглицеридемией и в семьях с высокими показателями генетического риска можно было бы провести секвенирование известных локусов, относящихся к обмену триглицеридов, с целью выявления полного спектра вариантов, связанных с гипертриглицеридемией в этих областях, в то время как у пациентов с гипертриглицеридемией и в семьях с низкими показателями генетического риска гипертриглицеридемии можно было бы проводить секвенирование на уровне экзома или генома с целью выявления новых вариантов и генов, связанных с развитием гипертриглицеридемии.

Подобные подходы могут представлять интересную возможность развития персонализированной медицины, в рамках которой оценка, диагностика и лечение гипертриглицеридемии зависят от индивидуальных генетических параметров и молекулярного фенотипа⁶⁰. Учитывая сложность подобной задачи, разрабатываются системные подходы, позволяющие объединить геномные, транскриптомные, протеомные и эпигеномные данные с метаболическими и клиническими фенотипами⁶¹. Одним из примеров является сетевой анализ взвешенной совместной экспрессии, описывающей корреляцию между сетями экспрессии и метилирования генов и различными вариантами и фенотипами⁶². Подобный анализ может представлять функционально ориентированный метод, позволяющий выявить дополнительные гены, связанные с развитием гипертриглицеридемии, а также механизмы на тканевом уровне, играющие роль в метаболизме липидов. Тем не менее, для многих лиц с гипертриглицеридемией привычные методы лечения, вероятно, будут равно эффективными, вне зависимости от исходных комбинаций аллелей, предрасполагающих к развитию подобного состояния; данную гипотезу необходимо формально изучить.

Кроме того, изучаются возможности генной терапии у лиц с семейной гиперхиломикронемией. В частности, экспрессия рекомбинантного вируса, содержащего человеческий вариант *LPL* S447X*, приводящий к усилению функции, продемонстрировала многообещающие результаты в экспериментах на животных⁶³, а также в ранних клинических исследованиях у лиц, которым проводились внутримышечные инъекции алипогена типаровека (аденоассоциированного вируса, выступающего в качестве носителя *LPL*), что способствовало локальной экспрессии *LPL* и сопровождалось транзитным снижением концентраций триглицеридов в плазме⁶⁴. Подобный метод терапии, известный под торговым наименованием «Глибера», недавно был зарегистрирован Европейским Агентством по Лекарственным Средствам для лечения классической гиперлипипротемии типа 1 (дефицита липопротеинлипазы).

Наконец, были разработаны новые методы терапии гипертриглицеридемии, основанные на данных генетических исследований, в которых были выявлены

редкие этиологически значимые мутации в семьях с фенотипами, характеризовавшимися резким снижением концентраций триглицеридов. Например, ломитапид, ингибитор МТТР (микросомального белка, отвечающего за транспорт триглицеридов), который вызывает снижение как триглицеридов, так и всех липопротеинов, содержащих Апо-В, был разработан в связи с выявлением сниженных концентраций триглицеридов у лиц с гомозиготными мутациями *MTTP*, что вызывало абеталипопротеинемия⁶⁵. Аналогичным образом, низкие концентрации триглицеридов, отмечаемые в других семьях с моногенно обусловленным дефицитом триглицеридов, способствовали разработке новых биологических препаратов, воздействующих на Апо-В100 (недавно зарегистрированный препарат мипомерсен)⁶⁶, ингибиторы Апо-СIII⁶⁷ и *ANGPTL3*⁶⁸.

Выводы

Значимость диагноза гипертриглицеридемии обусловлена тем фактом, что даже небольшой прирост концентрации триглицеридов, как правило, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а для тяжёлых форм гипертриглицеридемии характерно повышение риска панкреатита; кроме того, гипертриглицеридемия часто сосуществует с другими метаболическими нарушениями, которые повышают риск кардиометаболических осложнений. Эпидемиологические и генетические данные, а также объективные результаты клинических исследований позволили нам рекомендовать использование упрощённого определения гипертриглицеридемии (см. список 1) с выделением тяжёлой гипертриглицеридемии (концентрация триглицеридов в плазме крови более 10 ммоль/л, в особенности в педиатрической практике), которая с наибольшей вероятностью связана с моногенными причинами, и лёгкой или умеренной гипертриглицеридемии (концентрация триглицеридов варьирует от 2 до 10 ммоль/л), для которой характерна полигенная природа в комбинации с вторичными факторами. Наличие сопутствующих изменений со стороны других липидных показателей зависит от дополнительных генетических факторов.

Стратегия поиска и критерии отбора

Авторами проведен поиск систем Medline, Current Contents, PubMed и значимых литературных источников по терминам «триглицериды», «гипертриглицеридемия», «гиперлипидемия», «семейный», «моногенный», «полигенный», «полиморфизм», «мутация», «фармакогенетика». Включались статьи, опубликованные на английском языке с 2000 по 2013 год. Данный обзор был основан на обсуждениях, имевших место на двух встречах консенсусной группы экспертов при Европейском обществе по изучению атеросклероза, организованных и проводившихся под председательством МJC и HNG, где критически оценивались результаты поиска и черновые версии данного обзора; большая часть результатов обзора является следствием консенсуса экспертов.

Точные сведения о присутствии конкретных молекулярных дефектов могут способствовать правильному подбору терапии при моногенных случаях гипертриглицеридемии, в особенности у детей и подростков с тяжёлой гипертриглицеридемией, обусловленной дефицитом липопротеинлипазы, и при схожих нарушениях. Однако при полигенной гипертриглицеридемии отсутствуют какие-либо объективные данные, позволяющие говорить об улучшении результатов диагностики или лечения после проведения генотипирования. Постприандиальное измерение уровней липидов может повысить эффективность скрининга и диагностики гипертриглицеридемии, в то время как оценка связанных параметров (например, холестерина не-ЛПВП и Апо-В) может способствовать оптимальному подбору терапии, в особенности в случаях умеренной или тяжёлой гипертриглицеридемии. На данный момент основой лечения всех разновидностей гипертриглицеридемии являются прицельный контроль факторов риска, диета и коррекция образа жизни, обеспечивающие оптимальное состояние здоровья лиц с гипертриглицеридемией. Кроме того, в отдельных подгруппах может принести пользу фармакотерапия, если она соответствует рекомендациям. Наконец, продолжающиеся научные исследования, как генетические, так и прочие, могут привести к появлению новых терапевтических мишеней, которые потенциально позволят оптимизировать клинические подходы к лечению лиц с гипертриглицеридемией.

Роль различных авторов

МJC и HNG являются сопредседателями консенсусной группы экспертов при Европейском обществе по изучению атеросклероза. MA, JB, EB, ALC, MJC, HNG, RAH, GKH, JAK, PP, KKR, AFHS, ES, M-RT и AT-H являются членами авторского комитета консенсусной группы экспертов. OSD, SEN, PTK, LM, BGN, KGP, FJR, RDS, GFW и OW являются членами консенсусной группы экспертов. Группа экспертов проводила встречи дважды в Париже и в Лондоне; организаторами этих встреч и председателями на них выступали МJC и HNG. На первой встрече было проведено критическое рассмотрение литературных источников, в то время как на второй встрече был тщательно изучен первый черновой вариант данного обзора. Каждый из следующих авторов – RAH, MA, JB, EB, ALC, JAK, PP, KKR, AFHS, ES, M-RT, AT-H, MJC и HNG – составлял черновой текст разделов или основных элементов, вошедших в состав первой версии; черновой вариант был полностью рецензирован авторами RAH, MJC и HNG. Все члены экспертного комитета согласны с концепцией и дизайном, внесли свой вклад в интерпретацию имеющихся данных и предлагали пересмотры обзора. Все члены экспертного комитета одобрили итоговый документ перед его подачей на публикацию.

Конфликт интересов

RAH были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Aegerion, Amgen, Merck/Schering Plough и Valeant. HNG были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Hoff man-La Roche, Janssen, Kowa, Merck/Schering Plough, Novartis, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. MJC были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Danone, Genzyme, Hoff man-La Roche, Kowa,

Merck/Schering Plough, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. BGN были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Aegerion, AstraZeneca, ISIS Pharmaceuticals, Merck/Schering Plough, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. MA были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Aegerion, Genzyme, Hoff man-La Roche, Merck/Schering Plough, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. JB были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний AstraZeneca, Merck/Schering Plough, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. EB были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Genzyme, Kowa, Lilly, Merck/Schering Plough, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. OSD были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний AstraZeneca, Merck/Schering Plough, Pfizer, Sanofi-Aventis/Regeneron и Solvay. GKH были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Genzyme, Merck/Schering Plough и Pfizer. SEH были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Genzyme. LM были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Amgen, AstraZeneca, Danone, Kowa, Merck/Schering Plough, Novartis и Sanofi-Aventis/Regeneron. KGP были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Abbott, Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, ISIS Pharmaceuticals, Lilly, Merck/Schering Plough, Novartis и Sanofi-Aventis/Regeneron. FJR были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Amgen, ISIS Pharmaceuticals и Sanofi-Aventis/Regeneron. KKR были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Abbott, Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Hoff man-La Roche, Kowa, Merck/Schering Plough, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis/Regeneron, Solvay и Takeda. RDS были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, ISIS Pharmaceuticals, Merck/Schering Plough, Novo-Nordisk, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. AFHS были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Genzyme и Hoff man-La Roche. ES были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Bristol-Myers Squibb, Genzyme, ISIS Pharmaceuticals и Sanofi-Aventis/Regeneron. M-RT были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Genzyme, Hoff man-La Roche, Kowa, Lilly, Merck/Schering Plough, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. GFW были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Genfit, Merck/Schering Plough, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. OW были получены гонорары за лекции, консультативные услуги или финансирование научно-исследовательских работ от компаний AstraZeneca, Merck/Schering Plough, Pfizer и Sanofi-Aventis/Regeneron. JAK, PTK, PP и AT-H заявили об отсутствии у них каких-либо конфликтов интересов.

Выражения благодарности

Работа Европейского общества по изучению атеросклероза поддерживается неограниченными образовательными грантами от компаний Amgen, Aegerion, AstraZeneca, Genzyme, Hoff man-La

Roche, Kowa Europe, Novartis, and Sanofi-Aventis/Regeneron. Эти компании не присутствовали на встречах консенсусной группы экспертов, не играли роли в составлении дизайна или содержания данного обзора, а также не обладали правом одобрять или не одобрять итоговый документ. Работа автора RAN была проведена с поддержкой Jacob J Wolfe, почётного председателя программы медицинских научных исследований в Западном университете, председателем научно-исследовательских программ Edith Schulich Vinet Canada по человеческой генетике (первого уровня), а также Martha G Blackburn, председателем программы сердечно-сосудистых исследований, и операционными грантами, предоставленными CIHR (MOP-13430, MOP-79523, CTP-79853) и Фондом по борьбе с инфарктом миокарда и инсультом в провинции Онтарио (NA-6059, T-6018, PRG-4854). Мы благодарим Jane Stock (сотрудника административного офиса консенсусной группы экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза в г. Лондоне, Великобритания) за редакторскую и административную поддержку.

Литературные источники

- 1 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al, and the Endocrine Society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969–89.
- 2 Boullart AC, de Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 867–75.
- 3 Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al, and the 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: 1345–61.
- 4 Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113–20.
- 5 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
- 6 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al, and the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), and the ESC Committee for Practice Guidelines 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (suppl 1): S1–44.
- 7 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al, and the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, and the ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- 8 Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–58.
- 9 Sarwar N, Sattar N. Triglycerides and coronary heart disease: have recent insights yielded conclusive answers? *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 275–81.
- 10 Goussault Y, Turpin E, Neel D, et al. 'Pseudohypertriglyceridemia' caused by hyperglycerolemia due to congenital enzyme deficiency. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 269–74.
- 11 Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011; 57: 482–89.

- 12 Guerin M, Egger P, Soudant C, et al. Cholesteryl ester flux from HDL to VLDL-1 is preferentially enhanced in type IIB hyperlipidemia in the postprandial state. *J Lipid Res* 2002; 43: 1652–60.
- 13 Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
- 14 Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008; 300: 2142–52.
- 15 Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427–36.
- 16 Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34: 1826–33.
- 17 Nordestgaard BG, Benn M. Fasting and nonfasting LDL cholesterol: to measure or calculate? *Clin Chem* 2009; 55: 845–47.
- 18 Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–16.
- 19 Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473–85.
- 20 Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 534–42.
- 21 Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis* 2007; 193: 321–27.
- 22 Malloy MJ, Kane JP. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med* 2001; 47: 111–36.
- 23 Mamo JC, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 141 (suppl 1): S63–69.
- 24 Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al, and the Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
- 25 Ng DS, Wong NC, Hegele RA. HDL – is it too big to fail? *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 308–12.
- 26 The Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634–39.
- 27 Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1345–52.
- 28 Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–84.
- 29 Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 692–94.
- 30 Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al, and the AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–67.
- 31 Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1024–33.
- 32 Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31: 321–27.
- 33 Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 109–21.
- 34 Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–25.
- 35 Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4189–94.
- 36 Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1916–26.
- 37 Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011; 52: 189–206.
- 38 Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 247–53.
- 39 Johansen CT, Hegele RA. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 833–42.
- 40 Nordestgaard BG, Freiberg JJ. Clinical relevance of non-fasting and postprandial hypertriglyceridemia and remnant cholesterol. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 281–86.
- 41 Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293–301.
- 42 Beil U, Grundy SM, Crouse JR, Zech L. Triglyceride and cholesterol metabolism in primary hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 44–57.
- 43 Rahalkar AR, Giffen F, Har B, et al. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 151–60.
- 44 Babirak SP, Iverius PH, Fujimoto WY, Brunzell JD. Detection and characterization of the heterozygote state for lipoprotein lipase deficiency. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 326–34.
- 45 Hegele RA, Breckenridge WC, Cox DW, Maguire GF, Little JA, Connelly PW. Interaction between variant apolipoproteins C-II and E that affects plasma lipoprotein concentrations. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1303–09.
- 46 Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency: frequency in the general population, effect on plasma lipid levels, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 96: 1737–44.
- 47 Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 411–17.
- 48 Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 2010; 42: 684–87.
- 49 Johansen CT, Wang J, McIntyre AD, et al. Excess of rare variants in non-genome-wide association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 66–72.
- 50 Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med* 2011; 17: 812–15.
- 51 Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707–13.
- 52 Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29: 151–67.
- 53 Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337–45.

- 54 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, and the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
- 55 Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012; 223: 251–61.
- 56 Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302–09.
- 57 Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088–93.
- 58 University of Oxford Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit. HPS2-THRIVE. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/research/mega-trials/hps2-thrive> (accessed Nov 28, 2013).
- 59 Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, et al, and the Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010; 32: 615–25.
- 60 Asselbergs FW, Guo Y, van Iperen EP, et al, and the LifeLines Cohort Study. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 823–38.
- 61 Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148: 1293–307.
- 62 Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* 2012; 489: 391–99.
- 63 Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, et al. Review of the clinical development of alipogene tiparvec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl* 2010; 11: 55–60.
- 64 Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2303–04.
- 65 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al, and the Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. 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.
- 66 Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
- 67 Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science* 2008; 322: 1702–05.
- 68 Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220–27.

