

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

**Ведение пациентов с
гипертриглицеридемией.
Фокус на сахарный диабет**

**Москва
2024**

Сведения об авторах

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

Мамедов Мехман Ниязиевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

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

Мешков Алексей Николаевич, д-р мед. наук, руководитель Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-5989-6233

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

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

Ахундова Хумра Рамизовна, ассистент кафедры терапии Азербайджанского государственного медицинского университета, Баку, Азербайджан. ORCID: 0000-0001-6707-5128

Коновалов Геннадий Алекснадрович, д-р мед. наук, профессор, председатель Научного Совета ГК МЕДСИ. ORCID: 0000-0001-6644-3064

Оглавление

Список сокращений.....	4
Оглавление.....	5
Эпидемиологические аспекты гипертриглицеридемии.....	6
Метаболизм триглицерид насыщенных липопротеинов, патогенез гипертриглицеридемии, роль триглицеридов и триглицерид насыщенных липопротеинов в атерогенезе.....	9
Причины увеличения концентрации триглицеридов в плазме крови.....	10
Патогенетическая связь между сахарным диабетом и гипертриглицеридемией.....	27
Клиническое значение гипертриглицеридемии.....	32
Гипертриглицеридемия и риск ССЗ.....	37
Методы определения концентрации триглицеридов и триглицерид насыщенных липопротеинов.....	40
Лечение гипертриглицеридемии	46
Изменение образа жизни и гипертриглицеридемия.....	46
Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии.....	48
Коррекция гипертриглицеридемии и гипергликемии	61
Экстракорпоральные методы лечения гипертриглицеридемии.....	68
Заключение.....	76
Список литературы.....	76
Приложение 1. Алгоритм действий при гипертриглицеридемии в зависимости от уровня липидных факторов риска для снижения риска ССЗ и развития панкреатита.....	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ABCG5/G8 - АТФ-связывающие кассетные (ABC) белки G5/G8
- GPD1 - глицерол-3-фосфатдегидрогеназы 1
- GPINBP1 – кодирующий гликозилфосфатидилнозитол (glycosylphosphatidylinositol)-ЛВП на якорь-связывающем белке 1
- DGAT1- диацилглицерол-ацилтрансфераза 1
- HELP - гепарин индуцированная ЛНП преципитация
- IL-1 β - интерлейкин 1 β
- LMF1 -кодирующий фактор 1 созревания липазы
- MASLD- метаболический стеатогепатит
- NHANES - Национальное исследование здоровья и питания США
- PPAR- γ - агонист рецептора, активирующего пролифератор пероксисом
- HELP – гепарин ЛНП/фибриноген преципитация
- SNP – однонуклеотидный полиморфизм
- TNF- α - фактор некроза опухоли α
- аГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида -1
- VCAM-1- молекулы адгезии сосудистых клеток
- ICAM-1- молекулы внутриклеточной адгезии
- Апо-В- аполипопротеин В (48 или 100), белок переносчик ХЛ не ЛВП
- Апо С-II (апо С-II) – аполипопротеин С2 в составе хиломикронов и ЛПОНП
- Апо С-III (апо С- III) – аполипопротеин С3 в составе ЛОНП и ЛВП, ингибирует липопротеинлипазу
- АССЗ - атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
- БПЭХ (СЕТР) - белок-переносчик эфира холестерина
- ВОЗ –всемирная организация здравоохранения
- ГТГ - гипертриглицеридемия
- ДС – декстран - сульфат плазмосорбция (одноразовый сорбент)
- ДГК - докозагексоеновая кислота

ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ИР - инсулинорезистентность
ИС – иммуносорбция
КПФ – каскадная плазмофльтрация
Лп (а) – липопротеид (а)
ЛПОНП1 -ТГ– крупные ЛПОНП в составе триглицеридов
ЛПОНП2 -ТГ– мелкие ЛПОНП в составе триглицеридов
ЛПЛ (LPL) – липопротеинлипаза
МС - метаболический синдром
МТР -микросомальный триглицерид-транспортный протеин
НЕФА (НСЖК)- неэтерифицированные свободные жирные кислоты
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе
ОП – острый панкреатит
ОР - отношение рисков
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ПА - плазмаферез
ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты
ППЛ - постпрандиальная липемия
ПЛ (HL) - печеночная липаза
ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты
ПА – непрерывный плазмаферез
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СД 2 типа –сахарный диабет второго типа
СН - сердечная недостаточность
ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания
ССХ - синдром семейной хиломикронемии
ТГ индекс - триглицерид-глюкозный индекс
ТГ- триглицериды

ТНЛ- триглицерид насыщенные липопротеины

ТНЛ-ремнанты –триглицерид насыщенные липопротеины остатки

ХС ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХНИЗ – хроническое не инфекционное заболевание

ХС ЛВП - холестерин липопртеинов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛПП липопротеины промежуточной плотности ()

ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс

ЭПК - эйкозапентаеновая кислота

ЭХ – эфиры холестерина

Эпидемиологические аспекты гипертриглицеридемии

В начале XXI века осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с атеросклерозом, занимают лидирующие позиции в структуре смертности взрослого населения в большинстве стран мира. Несмотря на значимый успех в реализации высоких технологий и профилактики в ближайшее десятилетие по прогнозам ВОЗ эта тенденция будет сохраняться. В 2020 году в России смертность от ИБС составила 204,50 случаев (34.2%), а мозговой инсульт 117,23 случаев (19.9%) на 100 тыс населения, и среди всех стран мира занимают 27 и 48 место, соответственно.

Наряду с этим отслеживается прирост другого ХНИЗ, которого ВОЗ объявил пандемией в начале XXI века. Известно, что глобальная распространенность диабета среди людей в возрасте 20–79 лет в 2021 г. оценивалась в 10,5% (536,6 млн человек) и может вырасти до 12,2% (783,2 млн человек) в 2045 г. [1]. Россия относится к странам высокой распространенности сахарного диабета и входит в первую десятку стран мира наряду с Китаем, Индией, США и Японией.

СД 2 типа является значительным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и заболевания периферических артерий. Факторы, связанные с этим сердечно-сосудистым риском, включают комбинацию модифицируемых (ожирение, гипергликемия, гипертония, дислипидемия) и немодифицируемых (возраст, раса, пол, генетика) переменных. АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени часто сопутствуют СД и еще больше увеличивают риск, который достигает максимума у лиц с СД 2 типа и несколькими факторами кардиометаболического риска [2]. Высокий уровень ТГ обнаруживается у пациентов с СД 2 типа как компонент метаболического синдрома, наряду с низким уровнем холестерина ЛВП, ожирением и гипертонией [3, 4].

Гипертриглицеридемия (ГТГ) в сочетании с низким уровнем холестерина ЛВП и высоким уровнем холестерина ЛНП у пациентов с сахарным диабетом (СД) способствует развитию угрожающих жизни сосудистых осложнений [5,6]. Помимо заболеваемости и смертности, гипертриглицеридемия увеличивает расходы на здравоохранение у больных СД [7].

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

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

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

В перекрестное обсервационное исследование SIMETAP-HTG study, проведенное в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, принимало участие 6588 взрослых лиц, случайно выбранных из популяции. Показатели распространенности ГТГ с поправкой на пол и возраст составили 27,0% среди обследованных, 34,6% среди мужчин и 21,4% среди женщин. Независимыми переменными, которые были наиболее связаны с ГТГ, были гиперхолестеринемия (ОШ: 4,6), низкий уровень холестерина ЛПВП (ОШ: 4,1), стеатоз печени (ОШ: 2,8), диабет (ОШ: 2,0) и ожирение (ОШ: 1,9) [11].

В финском исследовании была определена распространенность гипертриглицеридемии при различных степенях толерантности к глюкозе - сахарном диабете 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нормальной толерантности к глюкозе. Распространенность гипертриглицеридемии составила 47,6% (95% доверительный интервал [ДИ] 32,5–62,7%) у мужчин с СД 2 типа, 21,9% (95% ДИ 7,6–36,2%) у мужчин с НТГ, и 15,4% (95% ДИ 9,3–21,5%) при нормогликемии. У женщин гипертриглицеридемия выявлена у 51,9% (95% ДИ 38,6–65,2%) среди больных СД 2 типа, у 25,7% (95% ДИ 15,5–35,9%) среди больных с НТГ и у 10,7% (95% ДИ 6,3–15,1%) у женщин с нормогликемией. Гипертриглицеридемия была часто связана с низким уровнем холестерина ЛПВП, высоким уровнем общего холестерина, гиперинсулинемией и повышенной концентрацией мочевой кислоты в сыворотке [12].

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

В перекрестном ретроспективном обсервационном исследовании с использованием базы данных результатов определения липидного профиля у 357 072 субъектов из 254 городов России за 3-летний период с 2011 по 2013 год оценивали распространенность гипертриглицеридемии. Всего у 29,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 29,1-29,4%) россиян была выявлена гипертриглицеридемия. Процент пациентов с очень высоким (ТГ более или равным 5,6 ммоль/л) и тяжелым ГТГ (ТГ более или равным 10,0 ммоль/л) был невысок (0,01% и 0,011% соответственно). В то же время доля больных со смешанной гиперлипидемией составляло 19% исследуемой популяции. У мужчин риск ГТГ был в 1,25 (95% ДИ, 1,24-1,26) раз выше, чем у женщин. Распространенность ГТГ увеличивалась с возрастом: у женщин уровень ТГ

был максимальным в возрастной группе 60-69 лет (34%), тогда как у мужчин уровень ТГ был максимальным в возрастной группе 40-49 лет (43%). Распространенность ГТГ увеличилась с 2011 по 2013 год с 28 до 30% ($p < 0,0001$). Риск ГТГ был в 1,69 раза выше при высоком уровне HbA1C более или равном 6,5%, и наоборот, риск HbA1C более или равном 6,5% был в 2,04 раза выше у лиц с ГТГ. Распределение ГТГ и дислипидемии по регионам России имело большую вариабельность: выше на юге и ниже в северных регионах европейской части России [14].

Метаболизм триглицерид насыщенных липопротеинов, патогенез гипертриглицеридемии, роль триглицеридов и триглицерид насыщенных липопротеинов в атерогенезе.

Печень вырабатывает аполипопротеин (апо) В100-содержащие частицы ((apo)В100) размером от крупных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)1 (VLDL), богатых триглицеридами (ТГ) (TG), через небольшие ЛПОНП2 и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) (IDL) до ЛНП (LDL). Содержание ТГ в печени (пул ТГ) влияет на профиль секретируемых частиц. ЛПОНП секретируются печенью и находятся под сильным влиянием инсулина и потребления углеводов, тогда как хиломикроны выводятся из кишечника и секретируются в ответ на потребление жиров с пищей. Секретируемые ЛПОНП подвергаются липолизу и ремоделированию с образованием остатков/ реманантов (ЛПП); Затем ЛНП образуется под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) (LPL), печеночной липазы (ПЛ) (HL) и белка-переносчика эфира холестерина (СЕТР). У людей со средним уровнем ТГ в популяции около половины липолитических остатков (которые соответствуют ЛНП на основе плотности и размера) в этом пути выводятся относительно эффективно, а оставшаяся часть преобразуется в основном в ЛНП-II, который имеет более высокое сродство к рецепторам ЛНП и более короткое время пребывания, чем ЛНП, возникающее из ЛПОНП1. Состав ЛНП, полученных из ЛПОНП, модулируется как за счет СЕТР-опосредованного переноса эфиров холестерина (ЭХ) (CE) из липопротеинов высокой плотности (ЛВП), так и за счет СЕТР-опосредованного переноса ТГ из ЛПОНП и их остатков. У лиц с низким ТГ плазмы преобладают ЛНП-I и II. Клиренс этих липопротеинов быстрый, а концентрации холестерина ЛНП (ХС ЛНП) и апоВ низкие. Люди с повышенным уровнем ТГ в плазме избыточно производят ЛПОНП1 и имеют сниженную скорость липолиза отчасти из-за ингибирования активности ЛПЛ из-за обильного содержания в них апоС-III, ингибитора ЛПЛ. Ремоделирование ЛПОНП1 приводит к образованию остатков в диапазоне размеров ЛПОНП, которые обогащены

apoE; такие циркулирующие остатки могут быть удалены несколькими механизмами, в первую очередь в печени, с помощью белка, родственного рецептору ЛНП, гепарансульфатными протеогликанми и рецептором ЛНП. Печеночный клиренс остаточных частиц, происходящих из ЛПОНП1, может, однако, замедляться за счет обогащения apoC-III [15].

Необходимо подчеркнуть, что ЛПОНП1 и ЛПОНП2 являются мишенью CETP, который заменяет основной ЭХ в ЛНП на ТГ, причем, как в ЛПОНП1, так и в ЛПОНП2. Гидролиз ТГ под действием липопротеинлипазы затем уменьшает частицы ЛНП с образованием преимущественно небольших, плотных ЛНП-III при умеренной гипертриглицеридемии или даже более мелких ЛНП-IV при тяжелой гипертриглицеридемии; такие небольшие плотные ЛНП проявляют ослабленную аффинность при связывании с рецептором ЛНП, что приводит к длительному нахождению в плазме. Вместе это комплекс изменений липопротеинов, возникающий в результате повышенных уровней больших ЛПОНП1 и малых плотных ЛНП, представляет липидный фенотип, обозначаемый как атерогенная дислипидемия, ключевой признак метаболического синдрома и диабета 2 типа.

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

Последние достижения в области генетики человека указывают на то, что оставшийся «остаточный риск» сердечно-сосудистых заболеваний при атеросклерозе (АССЗ) связан с повышенным уровнем плазмы уровень триглицеридов. Поскольку считается, что сам по себе триглицерид не способствует атерогенезу, появилось консенсусное мнение, что оставшийся риск связан с повышением образование «остаточных» частиц. Они получены

из триглицеридов в крови, когда триглицериды удаляются ферментом ЛПЛ [8,15].

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

По мере того, как триглицериды удаляются из частиц, они сжимаются, и их плотность увеличивается [16]; хиломикроны становятся ремнантами хиломикрон, а крупные частицы ЛПОНП1, богатые триглицеридами, становятся более мелкими ЛПОНП2 и, следовательно, липопротеинами промежуточной плотности (ЛППП). Частицы ЛППП могут быть дополнительно гидролизованы до частиц ЛНП под действием липазы печени. Поскольку все человеческие триглицериды содержат значительное количество эфиров холестерина, гидролиз триглицеридов приводит к обогащению эфиров холестерина. Следовательно, остатки ТГ обогащены эфирами холестерина [17].

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

Ремнантные частицы не эффективно уменьшаются за счет снижения уровня холестерина с помощью известных лекарственных препаратов. Чтобы попасть в стенку артерии, липопротеиды должны проникнуть через

эндотелий путем трансцитоза, т.е. везикулярного транспортного процесса. В то время как хиломикроны и большие ЛПОНП не могут подвергаться трансцитозу из-за их размера, меньшие остатки хиломикронов и малые ЛПОНП могут проникать через артериальную стенку. Таким образом, остатки триглицеридов, помимо ЛНП, могут быть задерживаются в артериальной стенке [18]. Даже несмотря на то, что остаточные частицы остаются более богатыми триглицеридами, чем холестерин, их большой размер означает, что они содержат в два раза больше холестерина на частицу, чем ЛНП. Однако относительная атерогенность остатков по отношению к ЛНП остается неясной [8].

Путь синтеза объясняет только 20% вариаций триглицеридов в плазме [19]. Напротив, путь клиренса объясняет 50% вариаций общего количества триглицеридов в плазме. Таким образом, нарушение катаболизма ЛПОНП1-триглицеридов является наиболее важным фактором, определяющим концентрацию триглицеридов в плазме крови у пациентов с абдоминальным ожирением и дислипидемией.

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

Доказано, что апоВ-содержащие частицы диаметром около 70 нм или менее могут проникать в артериальный эндотелиальный слой и впоследствии задерживаться в стенке артерии. Таким образом, богатые холестерином остатки (т.е. как остатки хиломикрона, так и остатки ЛПОНП) могут приводить к отложению холестерина в растущих бляшках, ускоренному атеросклерозу и повышенному риску ССЗ аналогично ЛНП. Остатки ЛПОНП (апо В-100) атерогенны, и их первичные частицы накапливаются, когда уровень триглицеридов составляет от 2,8 до 5,6 ммоль/л. ЛПОНП и хиломикроны могут сосуществовать при гипертриглицеридемии >5,6

ммоль/л., хотя остатки хиломикрон (апо В-48) преобладают со значительным увеличением уровня триглицеридов $>5,6$ ммоль/л [20].

Триглицерид насыщенный липопротеин [23] (ТНЛ) вычисляют путем вычитания ХС ЛВП и ХС ЛНП из общего ХС, (**Таблица 1**), что является альтернативным и простым способом расчета так называемого остаточного холестерина (remnant-C), указывающего на холестериновый компонент липопротеинов, богатых ТГ. Этот биомаркер связан с кардиометаболическим риском. В частности, циркулирующие уровни ТГ и холестерина, транспортируемые в ТНЛ, могут предсказывать сердечно-сосудистые события, при этом ТНЛ-ремнант ≥ 30 мг/дл (0,3 ммоль/л) идентифицирует субъектов с более высоким сердечно-сосудистым риском. Соответственно, связь ТГ и остаточного холестерина с серьезными неблагоприятными сердечными событиями — МАСЕ (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) — оценивалась в когорте пожилых людей с высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании PREDIMED, рандомизированном контролируемом исследовании, в котором изучались эффекты средиземноморской диеты по сравнению с диетой с низким содержанием жиров для первичной профилактики ССЗ у субъектов с высоким риском. ТНЛ-ремнант распределялся одинаковым образом между группами вмешательства (средиземноморская диета, обогащенная оливковым маслом первого отжима и средиземноморская диета, обогащенная орехами) и между полами и повышался с увеличением ИМТ у пациентов с диабетом по сравнению с лицами без диабета. Кроме того, независимо от концентрации ЛНП, уровень ТНЛ-ремнант ≥ 30 мг/дл позволял дифференцировать пациентов с более высоким риском МАСЕ по сравнению с ТНЛ-ремнант при более низкой концентрации. Ранее, в двух различных, проспективных, долговременных наблюдательных когортах США, включающих почти 5000 участников в целом, было показано, что TRL-C связан с повышенным на 23% риском возникновения ИБС для объединенной популяции в течение 8-летнего наблюдения после корректировки для факторов риска ССЗ. Тем не

менее, эта ассоциация была ослаблена после поправки на ЛВП и ЛНП в данной модели. ТНЛ-ремнант также оценивали у пациентов с ИБС и ЛНП <100 мг/дл после гиполипидемической терапии. Когда был проведен пошаговый многомерный пропорциональный анализ рисков Кокса, ТНЛ-ремнант был значимым предиктором сердечно-сосудистых событий после корректировки на ТГ, ХС не-ЛВП и общий апоВ, что привело к более высокой эффективности, чем для ХС не-ЛВП, в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС с уровнем ЛНП <2,6 ммоль/л, которые проходят гиполипидемическую терапию. Таким образом, этот биомаркер может служить ключевой мишенью для снижения остаточного риска после достижения целей ХС ЛНП с помощью гиполипидемической терапии [21]. Также, остатки ТНЛ увеличивают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам за счет усиления экспрессии белка молекул адгезии (например, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, молекулы внутриклеточной адгезии (ICAM)-1, Е-селектина), увеличивают выработку эндотелием фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерлейкин (IL)-1 β и способствуют активации тромбоцитов. Эти эффекты ремнантов могут быть связаны с обогащением ТНЛ апоС-III, что характерно для людей с дислипидемией и аналогичным образом активирует NF- κ B и увеличивает адгезию моноцитов и/или образование продуктов липолиза триглицеридов липоротеидлипазой, которые могут способствовать воспалению и апоптозу эндотелиальных клеток.

Таблица 1. **РАСЧЕТНЫЕ ЛИПИДНЫЕ ИНДЕКСЫ АТЕРОГЕННОСТИ** [22]

Индекс	Формула расчета	Норма по индексу атерогенности (ммоль/л)
ХС не ЛВП (Non-HDL-C)	Общий ХС (ммоль/л)- ХС ЛВП (ммоль/л)	<3,8

Индекс риска Кастели 1 (CRI-I)	Общий ХС(ммоль/л)/ХС ЛВП (ммоль/л)	Мужчины <5; женщины <4.5
Индекс риска Кастели 2 (CRI-II)	ХС ЛНП(ммоль/л)/ ХС ЛВП(ммоль/л)	Мужчины <3.5; женщины <3
Лipoproteины, богатые триглицеридами (ТНЛ)	ХС не ЛВП (ммоль/л) –ХЛ ЛНП(ммоль/л)	<0,3
Индекс атерогенности в плазме (AIP)	Log (Триглицериды (ммоль/)/ХС ЛВП(ммоль/л)	≤0.3

Причины увеличения концентрации триглицеридов в плазме крови

Генетические причины гипертриглицеридемии

Гипертриглицеридемия определяется как концентрация триглицеридов натощак, превышающая 2,0 ммоль / л или превышающая 180 мг / дл [23,24]. (хотя считается, что пороговое значение риска сердечно-сосудистых заболеваний составляет > 1,7 ммоль / л или > 150 мг / дл) [23,24].

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

Внутри этой группы большинство людей с выявленными генетическими причинами имеют полигенную предрасположенность, определяемую как накопление общих вариантов с небольшими индивидуальными эффектами на концентрацию триглицеридов или гетерозиготные, редкие, не полностью проникающие мутации потери функции (или мутации) [25].

В большинстве случаев 1-2% взрослых с тяжелой гипертриглицеридемией имеют моногенную причину, определяемую как рецессивный (биаллельный), редкий вариант с большим эффектом (т. е. простая гомозигота или компаунд гетерозигота), в генах, участвующих в регуляции липопротеинов, богатых триглицеридами.

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

- тенденцию проявлять свой фенотип гипертриглицеридемии в более молодом возрасте, включая детство;

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

Хотя перепроизводство ЛПОНП в печени является наиболее частой причиной гипертриглицеридемии от легкой до умеренной степени тяжести, моногенная тяжелая гипертриглицеридемия является результатом дефицита или полностью нарушенного производства липопротеиновой липазы (ЛПЛ) (LPL), связанного с липолизом липопротеинов, богатых триглицеридами, особенно больших хиломикронов, содержащих большое количество триглицеридов.

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

На сегодняшний день биаллельные мутации с потерей функции в пяти генах, участвующих в катаболизме триглицеридов в хиломикронах и ЛПОНП вызывают моногенную хиломикронемиию - это *LPL* (кодирующую липопротеинлипазу(ЛПЛ)), *APOC2* (кодирующий аполипопротеин С-II), *APOA5* (кодирующий аполипопротеин), *LMF1* (кодирующий фактор 1 созревания липазы [LMF1]), и *GPIHBP1* (кодирующий glycosylphosphatidylinositol-ЛВП на якорь-связывающем белке 1 [GPIHBP1]) [25] (Таблица 2).

Все эти генные элементы необходимы для липопротеинлипазно (ЛПЛ)-опосредованного липолиза хиломикронов и ЛПОНП. Тем не менее, концентрации ЛПОНП могут быть нормальными или низкими, поскольку секреция ЛПОНП в основном определяется триглицеридами, доставляемыми

в печень остатками хиломикронов. Секреция ЛПОНП может быть увеличена, если также присутствует метаболический синдром (т. е. имеется общее ожирение, инсулинорезистентность и диабет). Более 80% людей с моногенной хиломикронемией имеют двуаллельные мутации гена *LPL*, из которых идентифицировано более 100 вариантов[].

Таблица 2. МОНОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ СВЯЗАННЫЕ С ПОВЫШЕНИЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ [25].

↑ триглицериды	Наследование	Ген	Хромосома	MIM ссылочные номера
Моногенная хиломикронемия (ранее тип 1 HLP)				
Дефицит ЛПЛ	АР	<i>LPL</i>	8p22	609708, 238600
Аполипопротеин С-II дефицит	АР	<i>APOC2</i>	19q13	207750, 608083
Аполипопротеин А-V дефицит	АР	<i>APOA5</i>	11q23	145750, 144650, 606368
Нарушение созревание липазы - дефицит фактора 1	АР	<i>LMF1</i>	16p13	246650, 611761

GPIIb/IIIa дефицит	AP	<i>GPIIb/IIIa</i>	8q24	612757, 615947
Триглицеридемия у детей, транзиторная	AP	<i>GPD1</i>	12q13	614480, 138420
Дисбеталипопротеинемия (тип 3 гиперлипопротеинемии)	Комплексное	<i>APOE</i>	19q13	107741, 617347

Аполипопротеин С-II является необходимым ко-активатором ЛПЛ. Хотя биаллельные мутации с потерей функции гена *APOC2* вызывают фенотип, который по существу идентичен гомозиготному дефициту ЛПЛ, молекулярное тестирование показывает, что только у 2–5% людей с моногенной хиломикронемией наблюдаются биаллельные мутации в гене *APOC2*.

Точно так же редко встречается полное отсутствие аполипопротеина AV, который, как полагают, облегчает взаимодействие хиломикронов и ЛПОНП с ЛПЛ на поверхности эндотелия капилляров.

Биаллельные мутации потери функции в гене *APOA5* наблюдаются у 2–5% людей с моногенной хиломикронемией которые могут представлять с фенотипом, сходным с дефицитом ЛПЛ, хотя тяжесть часто зависит от вторичных факторов, таких как резистентность к инсулину или диабет.

LMF1 (кодирующий фактор 1 созревания липазы), идентифицированный как причина мышинового комбинированного дефицита липазы, представляет собой белок, необходимый для правильного свертывания и внутриклеточного переноса зарождающейся ЛПЛ.

Дефицит LMF1 приводит к заметному снижению секреции ЛПЛ, вызывая тяжелую гипертриглицеридемию, сходную с дефицитом ЛПЛ.

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

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

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

Избыточный вес или резистентность к инсулину еще более усугубляет фенотип.

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

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

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

Наконец, тяжелая гипертриглицеридемия иногда является вторичной особенностью редких моногенных форм инсулинорезистентности или диабета, включая семейную генерализованную или частичную липодистрофию.

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

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

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

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

Диагностика моногенной хиломикронемии должна рассматриваться в тех случаях, когда концентрации триглицеридов в плазме превышают 10 ммоль/л (> 885 мг / дл), особенно когда триглицериды значительно превышают эту концентрацию. Большинство пациентов с такими концентрациями триглицеридов имеют многофакторную или полигенную

хиломикронемии; доля с моногенной хиломикронемией может составлять только 1-2%.

Отсутствие вторичных факторов и диагностика в очень раннем возрасте наводят на мысль о моногенной хиломикронемии, особенно если гипертриглицеридемия связана с панкреатитом.

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

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

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

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

Семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия типа 3) [25].

Этот вид нарушения встречается у одного-двух человек на 20 000. Как триглицериды, так и холестерин варьируются из-за патологического накопления остатков липопротеинов промежуточной плотности или ЛПОНП. Хотя биохимически она напоминает смешанную дислипидемию, дисбеталипопротеинемия можно отличить путем измерения концентраций аполипопротеина В.

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

Около 10% пациентов имеют доминантный редкий миссенс-вариант АРОЕ. Однако, поскольку нормолипидемические люди также имеют эти генотипы, требуются дополнительные факторы восприимчивости, включая резистентность к инсулину или диабет, вместе с вторичными негенетическими факторами (например, экзогенные гормоны, плохое питание, гипотиреоз, почечная недостаточность, диабет, парапротеинемия или системная красная волчанка). Лечение включает в себя контроль вторичных факторов и использование статинов или фибратной терапии, или и того, и другого.

Связь с ССЗ триглицеридемии с определением ассоциация силы воздействия однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на липиды плазмы с силой их влияния на риск ИБС, было изучена в одном из исследований опубликованном в 2013 г. [27]. Авторы наблюдали значительную связь триглицеридов и ИБС ($p = 3 \times 10^{-5}$). Был сделан вывод, что SNP с одинаковым направлением и одинаковой величиной ассоциации как для триглицеридов, так и для холестерина ЛНП (ХС ЛНП) имеют тенденцию ассоциироваться с риском ИБС; локусы, оказывающие исключительное влияние на триглицериды, также связаны с ИБС; сила воздействия SNP на триглицериды коррелирует с величиной его влияния на риск ИБС, даже после учета влияния того же SNP на ХС ЛНП и/или ХС ЛВП. Это открытие, основанное на 185 распространенных SNP, согласуется с данными о конкретных генах, преимущественно связанных с триглицеридами, которые также влияют на риск ИБС. SNP промотора в гене АРОА5, общий SNP гена TRIB1 [28] и

нонсенс-полиморфизм в гене АРОС3 [29] преимущественно связаны с триглицеридами плазмы, и каждый SNP убедительно связан с клинической ИБС. В исследовании, опубликованном в 2021 г., распространенный вариант rs5128 в АРОС3 был тесно связан с повышенными уровнями ТГ у пациентов с ИБС, показывая значение $p = 2,8 \times 10^{-4}$. Генетически модифицированное увеличение уровня ТГ в плазме на 1 стандартное отклонение на 15 мг/дл вызывает умеренное увеличение (3%) риска ИБС ($p = 0,042$) [30].

Вторичные причины гипертриглицеридемии [31].

Стиль жизни

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

Медицинские причины

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

Прием лекарств

- Пероральные эстрогены
- Стероиды
- Тамоксифен

Атипичные нейролептики
Антиретровирусная терапия
Секвестранты желчных кислот
Тиазиды
Бета-блокаторы
Циклоспорин
Сиролимус
Производные ретиноевой кислоты.

Независимо от генетической основы, тяжесть гипертриглицеридемии (и, следовательно, склонность к развитию панкреатита) увеличивается за счет потребления продуктов с высоким содержанием жиров, алкоголя, препаратов, содержащих эстроген, беременности, ожирения и резистентности к инсулину, диабета, гипотиреоза или лекарств, которые увеличивают ЛПОНП секрецию (например, стероиды).

Клинические особенности, связанные с синдромом хиломикронемии:

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

Патогенетическая связь между сахарным диабетом и гипертриглицеридемией

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

Таблица 3.

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

Нарушения веществ	обмена инсулин	Резистентность к инсулину	Метаболизм ЛПОНП
Поток СЖК в печень	↓	↑	Увеличение секреции ЛПОНП
Внутриклеточная деградация apoB	↑	↓	Увеличение секреции ЛПОНП

Нарушения обмена веществ	инсулин	Резистентность к инсулину	Метаболизм ЛПОНП
<i>de novo</i> липогенез	↑	↑ непрямая	Увеличить размер частиц ЛПОНП
Микросомальный белок переноса триглицеридов (МТР)	↓	↑	Стимулировать сборку ЛПОНП
Липопротеинлипаза (ЛПЛ)	↑	↓	Снижение катаболизма ЛПОНП
Аполипопротеин С3	↓	↑	Снижение катаболизма ЛПОНП

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

Таблица 4.

Патогенез диабетической дислипидемии

	Хиломикроны (ХМ)	ЛПОНП
--	------------------	-------

<p>Функции и патофизиология</p>	<p>Циркулируют в плазме после приема пищи [32]</p> <p>ХМ временно вырабатываются в тонком кишечнике после приема жиров с пищей. На выработку ХМ влияет количество пищевых жиров, чувствительность энтероцитов к инсулину. Выработка ХМ регулируется инсулином и циркулирующим СЖК. Удаляются ХМ путем гидролиза под действие липопротеиновой липазы (ЛПЛ) [32]</p> <p>Транспортируют экзогенные ТГ из кишечника в жировую ткань</p>	<p>Присутствуют в плазме как натошак, так и при приеме пищи.</p> <p>Транспортируют эндогенные ТГ из печени в жировую ткань и мышцы</p>
<p>При СД</p>	<p>ХМ повышены.</p> <p>А. Перепроизводство ХМ: повышена экспрессия NPC1L1 (С1-подобный 1 Ниманна-Пика (NPC1L1) - опосредует всасывание холестерина в кишечнике и облегчает транспорт холестерина через печень; повышена экспрессия МТР</p>	<p>ЛПОНП Повышены.</p> <p>А. Перепроизводство ЛПОНП. Основными источниками ТГ натошак в печени являются:</p> <p>1) жирные кислоты, полученные из жировой ткани и поступающие в печень: циркулирующие СЖК является основным источником ТГ ЛПОНП</p> <p>2) жирные кислоты, полученные из</p>

	<p>(Микросомальный белок переноса триглицеридов – играет центральную роль в формировании ХМ)</p> <p>Б. Дефект катаболизма: при развитии ИР снижается активность ЛПЛ (удаляет ТГ из ХМ, формируя остатки частиц) за счет ингибирующего действия повышенной секреции апоС3; снижена экспрессия ABCG5/G8 (АТФ-связывающие кассетные (ABC) белки G5/G8 - стимулируют выведение холестерина из кишечника)</p>	<p>остатков ХМ и ЛПОНП, поглощаемых печенью</p> <p>3) жирные кислоты, продуцируемые печеночным липогенезом de novo. Этот механизм повышения ЛПОНП характеризуется не столько увеличением количества частиц ЛПОНП, сколько увеличенным размером частиц ЛПОНП (ЛПОНП 1 типа) с повышением содержания ТГ в частице; доля продукции ТГ ЛПОНП через липогенезе de novo незначительна [32]</p> <p>Б. Дефект катаболизма: вызван снижением активности ЛПЛ (вследствие дефицита инсулина или ИР) особенно в жировой ткани; повышением уровня апоС3 (стимулируется ИР путем активации FOXO1) [32]</p>
--	--	--

При СД 2 типа повышены уровни ApoC-III, что препятствуют выведению как липопротеинов насыщенных ТГ (ТНЛ), так и их остатков, что приводит к увеличению времени пребывания этих частиц в кровообращении.

Увеличение количества крупных частиц ЛПОНП при СД2 инициирует последовательность событий, которая приводит к образованию атерогенных остатков, мелких плотных ЛНП и мелких функционально неполноценных частиц ЛВП, богатых ТГ. Механизмы образования мелких плотных ЛНП включают следующие этапы: 1) белок переноса эфиров холестерина (СЕТР)

облегчает перенос ТГ из ТНЛ в ЛНП, 2) образующийся в результате богатый ТГ ЛНП является предпочтительным субстратом для печеночной ЛПЛ; 3) повышенный липолиз богатых ТГ ЛНП приводит к образованию бедных холестерином ЛНП (Рисунок 1).

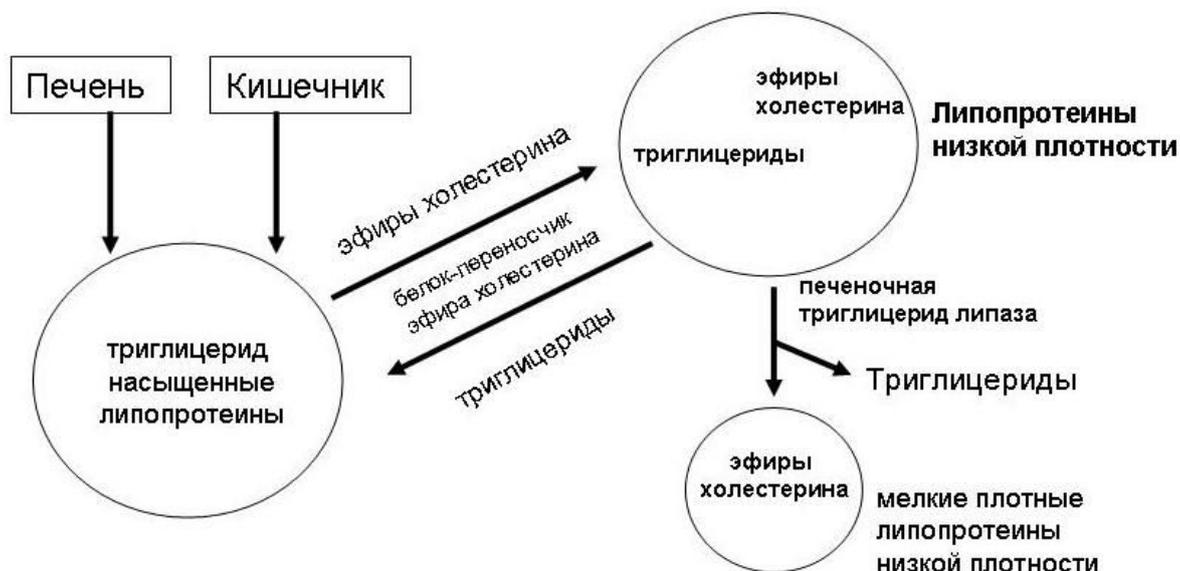


Рис. 1. Перепроизводство ТНЛ приводит к образованию небольших плотных ЛНП при потере ТГ с помощью печеночной липазы [32].

Таким образом, у лиц с СД 2 типа стимулируется выработка ЛПОНП и ХМ (ТНЛ-ремнантов). Длительное пребывание ТНЛ в циркуляции способствует избыточному переносу ТГ в ЛНП и сопутствующему переносу сложных эфиров холестерина (СЕ) в ТНЛ под действием белка переноса сложных эфиров холестерина (СЕТР). Опосредованный печеночной ТГ-липазой гидролиз основного ТГ приводит к образованию частиц ЛНП с низким содержанием холестерина (небольших плотных ЛНП). Обедненные холестерином подвиды малых плотных ЛНП и богатые холестерином подвиды ЛВП2 особенно подвержены влиянию инсулинрезистентности и могут быть названы “метаболическими ЛНП и ЛВП” соответственно [32].

Клиническое значение гипертриглицеридемии

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

Связь повышенного уровня ТГ и риска ССЗ в популяции больных СД 2 типа не является точно установленной и окончательно подтвержденной. Ряд исследований продемонстрировали, что высокие уровни триглицеридов связаны с повышенным риском ССЗ у пациентов с длительным СД2 [33]. В проведенном метаанализе было включено 31 исследование, в котором приняли участие 132 044 пациента с СД2 и произошло 10 733 сердечно-сосудистых события. Объединенное отношение рисков (ОР) (95% ДИ) для сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением исходного уровня ТГ по log ТГ на 1 ммоль/л и отнесенного к категории самого высокого и самого низкого уровня ТГ при СД2 составило 1,06 (1,02; 1,09), 1,30 (1,18; 1,42) и 1,30 (1,16; 1,46), что соответствует увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 6%, 30% и 30% соответственно. Объединенный ОР (95% ДИ) сердечно-сосудистых заболеваний для прироста ТГ на 1 ммоль/л в восьми исследованиях и категорий ТГ в трех исследованиях составил 1,03 (0,98, 1,08) и 1,39 (0,92, 2,1) у пациентов с СД2, скорректированных на другие параметры липидов соответственно. Был сделан вывод, что у пациентов с СД2 повышенный уровень триглицеридов не может служить независимым маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий, но тем не

менее более высокие уровни ТГ в сыворотке, как правило, связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. [34].

Появившиеся новые данные в эпидемиологии теперь позволяют предположить, что липопротеины с высоким содержанием триглицеридов, являются сильными и независимыми предикторами АССЗ и смертности от всех причин, а также что содержание в них холестерина или остаточный холестерин также являются сильными предикторами АССЗ. У 27% взрослых уровень триглицеридов превышает 2 ммоль/л (176 мг/дл), а у 21% уровень остаточного холестерина превышает 1 ммоль/л (39 мг/дл). Для лиц в общей популяции с уровнем триглицеридов не натошак 6,6 ммоль/л (580 мг/дл) по сравнению с лицами с уровнями 0,8 ммоль/л (70 мг/дл) риск инфаркта миокарда был в 5,1 раза выше, а для инфаркта миокарда - в 3,2 раза. для ишемической болезни сердца, в 3,2 раза для ишемического инсульта и в 2,2 раза для смертности от всех причин. Кроме того, генетические исследования с использованием менделевской схемы рандомизации, подхода, который сводит к минимуму проблемы, связанные со смешиванием и обратной причинно-следственной связью, теперь демонстрируют, что липопротеины, богатые триглицеридами, причинно-связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от всех причин [35].

Недавние исследования показали, что такой показатель, как триглицерид-глюкозный индекс (ТГ индекс) тесно коррелирует с резистентностью к инсулину и развитием диабета [36]. Например, у субъектов с нормогликемией в верхнем квартиле ТГ индекса риск развития диабета был в семь раз выше в 8,8-летнем последующем исследовании [37]. Ряд перекрестных исследований продемонстрировал, что ТГ индекс связан с суррогатами сердечно-сосудистого риска, включая жесткость артерий [38] и кальцификацию коронарной артерии [39]. Учитывая, что недиабетическая гипергликемия и высокий уровень триглицеридов способствуют сердечно-сосудистым заболеваниям, ТГ индекс имеет клиническое значение для скрининга людей без явных метаболических нарушений на предмет

будущего риска сердечно-сосудистых заболеваний. ТГ индекс рассчитывается как натуральный логорифм $(\ln) [ТГ (мг/дл) \times \text{показатель глюкозы} (мг/дл)/2]$ (перевод ТГ ммоль/л $\times 88,5 = мг/дл$, Глюкоза ммоль/л $\times 18 = мг/дл$) [40]. В крупном проспективном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения высокий кумулятивный ТГ индекс был связан с более высоким риском сердечной недостаточности (СН). По данным метаанализа 2023 года [41] по семи исследованиям, сравнивавших группу с самым высоким ТГ индексом и группой с самым низким ТГ индексом, выявлялся значительно повышенный риск СН в первой группе (отношение риска ОР 1,21: 95% ДИ от 1,14 до 1,29, $P < 0,01$). Тот же результат был получен для увеличения ТГ индекса на одну единицу (ОР 1,17, 95% ДИ от 1,08 до 1,26). Аналогичным образом, более высокий ТГ индекс был связан с более высокой частотой возникновения СН у пациентов с диабетом 2 типа или ишемической болезнью сердца. Кроме того, частота нежелательных явлений (повторная госпитализация и смертность) у пациентов с СН была связана с ТГ индексом.

Исследователи подтвердили эффективность ТГ индекса в сочетании с антропометрическими измерениями, такими как окружность талии (ТГ индекс-ОТ = ТГ индекс \times окружность талии в см.), индекс массы тела (ТГ индекс-ВМІ = ТГ индекс \times ИМТ) или соотношение ТГ индекса и окружности бедер (ТГ индекс-ОБ = ТГ индекс \times окружности бедер в см.). ТГ индекс можно использовать и у пациентов, страдающих диабетом [40].

В отличие от моделей НОМА-IR и QUICKI, уровень инсулина не нужно оценивать при использовании ТГ индекса. Это делает ТГ индекс легко измеряемым, простым и экономически эффективным методом оценки ИР. Уровни триглицеридов измеряются ферментативными методами, которые проверены и стандартизированы. в дополнение к чувствительности к инсулину, функционированию островков Лангергаса и уровню глюкозы. Показатели, основанные только на уровне глюкозы в крови, могут иметь проблемы, связанные с дискриминационным диапазоном чувствительности к

инсулину у здоровых людей и требую коррекции. Новые липидные комбинированные антропометрические индексы, полученные путем слияния TuG-индекса и антропометрических оценок, таких как ТГ индекс-ОТ, ТГ индекс-ИМТ и ТГ индекс-ОБ, могут считаться эффективными предикторами ИР [40].

Острый панкреатит (ОП) — широко распространенное заболевание, связанное с местными (некрозами, абсцессами и псевдокистами) и системными осложнениями, такими как стойкая одиночная или мультисистемная органная недостаточность [41-44]. Широко описано, что панкреонекроз является одним из тяжелых осложнений острого панкреатита, смертность от которого достигает 35% [45-47]. В связи с этим раннее выявление пациентов с повышенным риском панкреонекроза имеет решающее значение для начала таких вмешательств, как агрессивная инфузионная терапия, профилактика органной недостаточности, профилактика инфекций или более ранняя госпитализация в отделение интенсивной терапии [48-50].

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

тяжесть ОП [56], а инсулин защищает ацинарные клетки от клеточного повреждения [57,58].

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

Во время эпизодов острого панкреатита рекомендуется:

- Полное голодание в течение первых нескольких дней с парентеральной поддержкой жидкости и обезболиванием

- Внутривенное введение инсулина больным сахарным диабетом

Плазмаферез или удаление плазмы как правило, не рекомендуются.

Гипертриглицеридемия и риск ССЗ

Многофакторный анализ сердечно-сосудистых событий в одном из исследований выявил на 34,9% более высокую частоту возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий в единицу времени в когорте с высоким уровнем триглицеридов $\geq 5,6$ ммоль/л ($n = 13\ 411$ пациентов) по сравнению с когортами сравнения с ТГ $< 1,7$ ммоль/л ($n = 32\ 506$ пациентов) (отношение рисков [ОР], 1,35; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,225–1,485; $p < 0,001$) [64], показав значительно более высокий риск нефатального инфаркта миокарда (ОР 1,35; 95% ДИ 1,19–1,52; $p < 0,001$), нефатального инсульта (ОР 1,27 ; 95% ДИ 1,14–1,42 ; $P < 0,001$) и необходимости коронарной реваскуляризации (ОР 1,51; 95% ДИ 1,34–1,69; $p < 0,001$), но не был связан с нестабильной стенокардией или сердечно-сосудистой смертью [64]. Мужской пол (ОР, 1,36; 95% ДИ, 1,23–1,50; $p < 0,001$), сахарный диабет (ОР, 1,46; 95% ДИ, 1,26–1,69; $P < 0,001$) и АССЗ (ОР, 2,30; 95% ДИ, 2,05–2,59; $p < 0,001$) также были значимыми предикторами серьезного сердечно-сосудистого событий в этой модели, как и более молодой возраст, который имел защитный эффект. Повышенный сердечно-сосудистый риск в когорте с высоким уровнем триглицеридов по сравнению с группой сравнения сохранялся даже при добавлении ХС не ЛВП к многомерной модели и при анализе подгрупп с высоким и низким уровнем ХС ЛВП. Средняя общая стоимость медицинской помощи на одного пациента в месяц (коэффициент затрат 1,15; 95% ДИ 1,084–1,210; $p < 0,001$) и частота пребывания в стационаре (ОР 1,17; 95% ДИ 1,113–1,223; $p < 0,001$) также были значительно выше в когорте с высоким уровнем триглицеридов [64]. В другом исследовании связь ГТГ при первичной изолированной гипертриглицеридемии (уровень триглицеридов $\geq 5,6$ моль/л при отсутствии сопутствующей гиперхолестеринемии или вторичной причины высокого уровня триглицеридов) с ишемической болезнью сердца оставалась значимой после поправки на демографические, социально-экономические и

традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (отношение рисков [OR], 1,53; 95% ДИ, 1,06-2,20; P = 0,022) [65]. Копенгагенское городское кардиологическое исследование (Copenhagen City Heart Study) (примерно 14 000 мужчин и женщин; средний период наблюдения >26 лет) показало, что частота инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца и общая смертность значительно увеличились у пациентов во всех пяти квинтилях триглицеридов плазмы крови не натощак, от 1,00 до 1,99 ммоль/л по сравнению с контрольной группой (<1,0 ммоль) как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, полностью скорректированные коэффициенты риска показали, что на каждые 1,0 ммоль/л повышения уровня триглицеридов не натощак у женщин на 20 и 18 % выше вероятность инфаркта миокарда и смерти соответственно [66].

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

В исследовании, проводившемся в Дании в течение 22 лет с участием 90 000 датчан, прогрессивное увеличение измеряемых ТНЛ-ремнантов и ХС ЛНП не натощак было связано с повышенным риском ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда; однако только уровни ТНЛ-ремнантов были связаны со смертностью от всех причин [68]. Было подсчитано, что увеличение ТНЛ-ремнантов на 1 ммоль/л (39 мг/дл) в условиях отсутствия голодания соответствует 2,8-кратному увеличению риска ишемической болезни сердца [68]. Последующее исследование, также проведенное в Дании на суде с участием 5414 пациентов с ишемической болезнью сердца, подтвердило связь между рассчитанными и/или измеренными уровнями ТНЛ-ремнантов не натощак и смертностью от всех причин, в то время как подобная связь не наблюдалась для ХЛ ЛНП [69]. Совсем недавно было

установлено, что снижение ТНЛ-ремнантов на 32 мг/дл и 81 мг/дл снижает частоту рецидивов MACE на 20% и 50% соответственно [70]. Наконец, совсем недавно, в последующем исследовании 19 650 взрослых в США в рамках Национального исследования здоровья и питания (NHANES) (1999–2014), повышенные уровни ТНЛ-ремнантов были независимо связаны со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [71]. Прогностическая роль ТНЛ-ремнантов в отношении сердечно-сосудистых событий была подтверждена у пациентов с диабетом 2 типа и хронической болезнью почек [72]. Более того, в проспективном обсервационном когортном исследовании, включавшем 798 невыбранных пациентов с Метаболический стеатогепатитом (MASLD) и кардиометаболическими заболеваниями, высокие уровни ТНЛ-ремнантов были предикторами будущих сердечно-сосудистых заболеваний [73].

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

Методы определения концентрации триглицеридов и триглицерид насыщенных липопротеинов

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 гипертриглицеридемии [10].

Категория	Уровень триглицеридов 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 триглицериды не натощак (т.е. измеряемые в течение 8 часов после еды) лучше предсказывают ССЗ, чем триглицериды 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 триглицеридов 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 триглицеридов может быть связан со многими факторами, включая чрезмерную секрецию липопротеинов, богатых триглицеридами (ТНЛ-ремнант), в кишечнике и печени, снижение активности LPL и насыщение ЛПЛ. ТНЛ-ремнант (т.е. ЛОНП и хиломикроны с частично гидролизованными триглицеридами), по-видимому, объясняют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у людей с высоким уровнем триглицеридов 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 ЛНП, что делает их высокоатерогенными.

В отличие от триглицеридов натощак, постпрандиальная оценка триглицеридов относится к почасовому измерению триглицеридов 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 (т.е. либо установленный болюс жира, либо пища с высоким содержанием жира, рассчитанная на массу тела), после чего проводится ежечасное измерение триглицеридов в течение 6–8 часов. Другие важные модификаторы триглицеридов, 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 триглицеридов под кривой, постпрандиальные протоколы в их нынешнем виде требуют много времени и не подходят для крупномасштабных исследований или клинической практики. Постпрандиальные триглицериды, по-видимому, являются ценным маркером для выявления раннего риска заболевания, что требует дополнительных усилий, чтобы сделать постпрандиальные тесты более клинически осуществимыми. Хотя общепризнано, что триглицериды 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 триглицеридов, при этом уровень триглицеридов остается выше уровня голодания 75% всего дня. У среднего европейца, уровень триглицеридов натощак составляет 1,37 ммоль/л и который потребляет примерно 2400 ккал/день, 35% из которых

приходится на жир на 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/ у субъектов с нормальным уровнем триглицеридов натощак $<1,70$ ммоль/л [74]. Если

предполагается четыре приема пищи с интервалом в 3 часа, а постпрандиальная кинетика триглицеридов схожа после третьего и четвертого приема пищи, мы предполагаем, что средний мужчина может иметь пик триглицеридов около 3,39 ммоль/л примерно в 19:00. и не вернется к исходному уровню примерно до 1 часа ночи. Хотя это относительно грубая оценка, предполагаются определенные режимы питания в популяции, и можно было бы ожидать некоторых различий у женщин из-за влияния половых гормонов на триглицериды и наличия меньшего количества висцерального жира, чем у мужчин (предположительно снижение секреции триглицеридов ЛПОНП печенью), 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 триглицеридов натощак на 1,00 ммоль/л было связано с увеличением относительного риска сердечно-сосудистых событий на 32 %. Точно так же у женщин наблюдалось повышение относительного риска сердечно-сосудистых событий на 76 % в выборке из почти 11 000 женщин с повышением уровня триглицеридов натощак на 1,00 ммоль/л. После корректировки по возрасту, общему холестерину, ХС ЛВП и ХС ЛНП, курению, ИМТ и артериальному давлению эти взаимосвязи все еще

оставались значимыми, но снижались до 14 и 37 % повышенного риска для мужчин и женщин соответственно [74].

В норвежском исследовании (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 триглицеридов не натошак 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 сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с самым низким квинтилем, а самый высокий квинтиль был связан с повышенным на 77 % риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. У мужчин повышение риска смерти от ишемической болезни сердца на 20-21% наблюдалось в двух самых высоких квинтилях триглицеридов не натошак [74]. В совокупности эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что триглицериды не натошак связаны с сердечно-сосудистыми событиями и смертью, даже после поправки на соответствующие смешанные переменные, и, возможно, являются лучшим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем триглицериды натошак.

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

конкуренция между ЛПОНП-триглицеридами и хиломикрон-триглицеридами за гидролиз LPL и избыточная секреция кишечных хиломикронов являются уникальными факторами высокого уровня триглицеридов не натощак/после приема пищи. В Российских рекомендациях «Нарушения липидного обмена» 2023 г. порог АССЗ риска для триглицеридов, измеренных натощак, $\geq 1,7$ ммоль / л. и если уровень более 10 ммоль / л. - тяжелая гипертриглицеридемия с высоким риском острого панкреатита [23]. Рекомендуется измерение (натощак после 12-14 часов голодания) для дополнительной оценки риска и вторичной цели терапии [75].

В контексте инсулинорезистентности обогащенные триглицеридами ЛПОНП секретируются сверх меры и выводятся медленнее, чем у лиц, чувствительных к инсулину. Из-за более длительного времени пребывания триглицеридов и активации инсулином белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР) триглицериды в ЛПОНП в большей степени переносятся в частицы ЛВП и ЛНП. После дальнейшего гидролиза триглицеридов из этих ЛВП и ЛНП печеночной липазой они приобретают небольшой, плотный фенотип. Последствия этих небольших, плотных ЛНП и ЛВП включают нарушение захвата ЛНП рецептором ЛНП, с более высокой вероятностью удержания ЛНП в субинтимальном пространстве и повышенную деградацию ЛВП, приводящую к снижению циркулирующих ЛВП. Вместе эти неблагоприятные изменения липидов связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и могут быть прослежены до высокой нагрузки триглицеридами печенью и секреции ЛПОНП. Важно отметить, что повышенная секреция хиломикронов и последующее поглощение остатков хиломикронов 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 хиломикронов и насыщения ЛПЛ. Учитывая, что пища с

высоким содержанием жиров приводит к увеличению секреции хиломикрон, повышение содержания триглицеридов в пище увеличивает количество остатков хиломикрон с проатерогенным потенциалом и задерживает гидролиз существующих остатков ЛПОНП с помощью липопроотеидлипазы. 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 субэндотелиальное пространство.

Триглицериды не только включают измерения триглицеридов, полученные в течение 8 часов после еды, а также легко измеряются с помощью одного забора крови, что делает их актуальными для определения АССЗ риска, тем более в связи с выше указанными доказательными исследованиями [74,75].

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

Дополнительные исследования в диагностике и дифференциальной диагностике гипертриглицеридемии.

-Сывороточная панкреатическая липаза: повышенные концентрации при гипертриглицеридемическом панкреатите

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

-Желудочно-кишечные и печеночные: УЗИ брюшной полости для жирной печени при пониженных концентрациях холестерина липопротеинов низкой плотности, гепатоспленомегалия при моногенной хиломикронемии.

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

-Липолитический анализ плазмы крови после гепарина для подтверждения дефицита липопротеинлипазы.

Лечение гипертриглицеридемии

Изменение образа жизни и гипертриглицеридемия

Врачи должны выявлять и устранять вторичные причины гипертриглицеридемии, корректировать образ жизни, диетические режимы и назначать фармакотерапию. Для профилактики ССЗ доказала свое преимущество диета с высоким уровнем употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. Рекомендуется использовать жиры растительных масел. Пациентам с СД2 рекомендуется средиземноморская диета или рацион DASH [23].

Немедикаментозные методы для снижения ТГ включают в себя снижение избыточной массы тела [индекс массы тела (ИМТ) 20-25 кг/м², окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)], уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), ограничение в потреблении легкоусвояемых углеводов [23].

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

В одном из метаанализов модальность упражнений (например, сердечно-сосудистые, упражнения с отягощениями, сочетание сердечно-сосудистых упражнений и упражнений с отягощением или стоя), тип

сердечно-сосудистых упражнений (например, непрерывные, интервальные, одновременные или комбинированные) и время выполнения упражнений перед приемом пищи значительно влияли на общий ответ снижения ТГ ($p < 0,001$). Кроме того, физические упражнения оказали умеренное влияние на увеличение площади под кривой ответа ТГ (d Коэна = $-0,40$; $p < 0,0001$). Снижение постпрандиального уровня ТГ, по-видимому, во многом зависит от затрат энергии при физической нагрузке (~ 2 МДж) и времени выполнения упражнений. Влияние предшествующих упражнений на постпрандиальную реакцию ТГ, является временным; поэтому упражнения должны быть частыми, чтобы вызвать адаптацию [76]. У пациентов с СД2 снижение массы тела на 5% сопровождается улучшением гликемического контроля, снижением инсулинорезистентности и снижением уровня ТГ [77]. Как правило, полезным для снижения массы тела может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) [77].

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

Контроль гликемии также может благотворно влиять на уровень липидов в плазме, особенно у пациентов с очень высоким уровнем ТГ и

плохим контролем гликемии [77]. Препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ2, тиазолидиндионы, агонисты ГПП1, ингибиторы ДПП-4, метформин могут существенно снижать снижают уровень ТГ [77]. Модификация образа жизни остается основной терапии гипертриглицеридемии. Сочетание диетического регулирования и физических упражнений может снизить уровень триглицеридов до 60% [31]. Кроме того, потеря веса на 5–10% от исходной массы тела снижает уровень триглицеридов на 25% и увеличивает уровень холестерина ЛВП на 8% [31]. Ряд диетических подходов могут быть эффективными для снижения уровня триглицеридов; однако ключевым является отказ от продуктов с высоким гликемическим индексом, что не менее важно с точки зрения диабета. Диета с очень низким содержанием жиров становится важной только тогда, когда активность ЛПЛ серьезно нарушена, например, у пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, или просто когда триглицериды очень повышены (например >10 ммоль/л). Когда ЛПЛ недостаточно или она функционально нарушена, может произойти быстрое накопление ТНЛ с участием пищевых жиров [31], отсюда и обоснование снижения потребления жиров. Однако для пациентов с функционирующей ЛПЛ и менее тяжелой гипертриглицеридемией (<10 ммоль/л) потеря веса и диета с низким гликемическим индексом более эффективны для снижения триглицеридов, чем диета с низким содержанием жиров [31], за счет снижения циркулирующих неэстерифицируемых жирных кислот (НЭЖК) и блокирования липогенеза de novo в печени.

Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии

Лечение гипертриглицеридемии у лиц с высоким или очень высоким риском АССЗ следует начинать с интенсивной модификации образа жизни и терапии статинами. Рекомендации ESC/EAS 2019 года по лечению дислипидемии признают, что риск АССЗ увеличивается при уровнях ТГ >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл), но рекомендуют начинать фармакотерапию только у

пациентов с высоким риском, если $>2,3$ ммоль/л (>200 мг/дл) после исключения вторичных причин [24]. Распространенность пограничной ТГ и ГТГ составила 20,0% и 19,5% соответственно у лиц, принимавших статины, и 20,1% и 25,3% соответственно у лиц, не принимавших статины ($P < 0,0001$) по данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES) в США [78]. Среди лиц получавших статины с достигнутым уровнем ХЛ ЛНП $<1,4$ ммоль/л мг/дл пограничная распространенность ТГ составляла 16,8%, а распространенность ГТГ — 16,7%. Примерно у 77,5% пациентов с ГТГ оценочный 10-летний риск АСССЗ составлял $\geq 7,5\%$, при этом почти 40% пользователей статинов имели риск АСССЗ $\geq 20\%$. Остаточный ГТГ встречается более чем у одной пятой (~5,5 миллионов) взрослых в США с диабетом, в том числе у тех, кто принимает статинотерапию и с хорошо контролируемым уровнем ХЛ ЛНП [78].

Лицам, получающим максимально переносимые статинотерапевтические препараты, с концентрацией триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л рекомендуется добавить фибраты или высокие дозы омега-3 жирных кислот для достижения желаемого уровня апо В или ХС не-ЛВП, отсюда Икосапент этил можно рассмотреть к применению у лиц с высоким или очень высоким риском АСССЗ [20]. На уровень триглицеридов плазмы крови оказывают влияние беременность и липодистрофии различного генеза. По мнению экспертов, уровень ТГ оценивают в клинической практике лишь у 30% пациентов, которым необходим его мониторинг, а концентрацию холестерина, не относящегося к ЛВП (ХС не-ЛВП), где большую часть составляют богатые ТГ частицы, - лишь у 11% [79]. В то же время, при анализе крупных когортных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study установлено, что уровень ТГ линейно связан с риском сердечно-сосудистых осложнений как у мужчин, так и у женщин, и целевым уровнем ТГ следует считать показатель $\leq 1,7$ ммоль/л, при этом уровень $\geq 1,7$ ммоль/л определяется примерно у 25% взрослых в США страдающих гипертриглицеридемией [66,80].

В клинической практике необходимо, прежде всего, оценить фенотип пациента. Так, в исследовании EURIKA среди пациентов, которым была показана первичная профилактика, у 20,8% пациентов найдена чистая гипертриглицеридемия ($\geq 2,6$ ммоль/л); у 22,1% обследованных нашли изолированное снижение концентрации ХС ЛВП; у 9,9% пациентов была комбинация гипертриглицеридемии с низким уровнем ХС ЛВП. В то же время существенное повышение уровня ТГ (> 5 ммоль/л) нашли у 1,9% пациентов, а выше 10 ммоль/л – лишь в 0,3% случаев [81].

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

Таблица 5. Лекарства для лечения гипертриглицеридемии

Препарат	Степень снижения триглицеридов	Механизмы действия
Фибраты	30%-50%	Активация рецепторов, стимулируемых пероксисомным пролифератором (PPAR- α), увеличение скорости бета окисления жирных кислот, стимулирование функции ЛПЛ, уменьшение уровня ApoCIII.

Омега-3 ПНЖК	20%-50%	Ингибирование секреции ЛПОНП и усиление скорости их выведения
Статины	10%-30%	Уменьшение синтеза ЛПОНП, повышение активности ЛПНП-рецепторов, участвующих и в выведении из крови ремнантов триглицеридов

Таблица 6. Гиполипидемические препараты: эффективность, суточные дозы и побочные эффекты [23]

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
C10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин* * (20-40 мг) Аторвастатин * * (10-80 мг) Розувастатин 5-40 мг Питавастатин 1—4 мг	ХС ЛНП ↓ 20-60% ХС ЛВП ↑ 5-15% ТГ ↓ 7- 30% ХС не- ЛВП ↓ 15- 50%	Миалгия Миозит Увеличен ие сыворото чных трансами наз	Редкие осложнения: рабдомиолиз , снижение когнитивных способностей, й, развитие СД

<p>С10АХ Другие гиполипиде мические средства</p>	<p>Эзетимиб 10 мг</p>	<p>ХС ЛНП ↓ 15-22% ХС ЛВП ↑ 1-2% ТГ ↓ 5- 10% ХС не- ЛВП ↓ 14- 19%</p>	<p>Головная боль Боль в мышцах</p>	<p>Эффективен в сочетании со статидами</p>
<p>С10АХ Другие гиполипиде мические средства</p>	<p>Эволокумаб (**) (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед./420 мг (3x1 мл), подкожно, раз в месяц) Алирокумаб (**) (75 мг, подкожно, раз в 2 нед); 150 мг (1 мл) раз в 2 нед./ 300 мг (2x1 мл или 2 мл) раз в месяц ИНКЛИСИР АН**(284 мг, подкожно, 1-й год — 3 инъекции, далее 2 инъекции в год</p>	<p>ХС ЛНП ↓ 50-70% ХС ЛВП ↑ 4 -7% ТГ ↓ 6- 19% ХС не- ЛВП ↓ 20- 50%</p>	<p>Реакция в месте инъекции (5%)</p>	<p>Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция</p>

А. Статины

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

2. **Влияние на сердечно-сосудистый риск.** Статины, как известно, не столь эффективно снижают триглицериды, сколь уменьшают сердечно-сосудистый риск. Статины снижают уровень триглицеридов на 20%-40%. Это снижение вероятно обусловлено уменьшением синтеза ЛПОНП и стимуляцией активности ЛНП-рецепторов на поверхности клеток, которые наряду с ХС ЛНП захватывают из плазмы и богатые триглицеридами ремнантные частицы.

Б. Фибраты

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

2. **Уменьшение сердечно-сосудистого риска.** Результаты большого метаанализа с участием 45058 пациентов показали, что терапия фибратами снижает риск больших сердечно-сосудистых событий на 10% (95% ДИ 0-12,

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

Препарат **Фенофибрат** (микронизированная форма) – доказано снижение ХС ЛНП на 22%, и значительное снижение триглицеридов – на 56% в дозе 200 мг.1 раз в сутки. В исследовании, в группе применения фенофибрата, выявлено значительно меньшее увеличение процентного диаметра стеноза, чем в группе плацебо (в среднем 2,11 % против 3,65 % $p = 0,02$) и значительно меньшее уменьшение минимального диаметра просвета (-0,06 против -0,10 мм, $p = 0,029$) [85].

Результаты исследования PROMINENT (пемафибрат для снижения сердечно-сосудистых исходов за счет снижения уровня ТГ у пациентов с СД), показали, что некоторые фибраты могут не снижать риск АССЗ у лиц с СД2 типа с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХЛ ЛВП, несмотря на снижение уровня ТГ. По данным исследования PROMINENT снижение уровня ТГ без снижения концентрации других атерогенных липопротеинов в плазме крови вряд ли снизит риск ССЗ [87]. Отсюда можно сделать вывод о важности комбинированной терапии фибратов со статинами.

В. Комбинация статинов и фибратов

В ряде рандомизированных клинических исследований была показана эффективность комбинированной терапии статинами и фибратами по

снижению ХС не-ЛВП и ТГ. У пациентов с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом II типа терапия статинами в средних дозах в комбинации с фенофибратом обеспечивала пятикратное увеличение числа больных, достигавших целевых значений апо В и ХС не-ЛВП [88]. В другом исследовании [89] у пациентов с умеренным повышением ХС ЛНП и ТГ комбинированная терапия розувастатином и фенофибратом приводила к большему снижению ХС не-ЛВП, чем использование монотерапии симвастатином. Среди пациентов с метаболическим синдромом, которые получали фенофибрат в комбинации со статинами, риск сердечно-сосудистых событий был на 36% ниже, чем среди больных, которые получали статины в качестве монотерапии (отношение шансов [ОШ] = 0,64, 95% ДИ 0,47-0,87, $p = 0,005$).

Г. Омега -3 ПНЖК

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

У пациентов с гипертриглицеридемией добавление омега-3 ПНЖК к терапии статинами приводило к существенному усилению гиполипидемического действия в отношении ТГ и ХС ЛНП, а также к удвоению частоты достижения целевых уровней ХС не-ЛВП [91]

В исследовании (REDUCE-IT) приняли участие 8179 взрослых, получавших терапию статинами, с умеренно повышенным уровнем

триглицеридов (1,52-5,63 ммоль/л, средний уровень 2,44 ммоль/л), у которых были либо установленные АССЗ (когорта вторичной профилактики), либо СД плюс по крайней мере еще один фактор сердечно-сосудистого риска (когорта первичной профилактики - 70% больных с ССЗ и 30% с СД2 + 1 и более риск-фактор), с достигнутым на статинах уровнем ХЛ ЛНП – от 1,03 ммоль/л до 2,6 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы для приема 2 г икозапентаэтил (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты высокой очистки) два раза в день (общая суточная доза 4 г) или плацебо. В группах активного лечения и плацебо доля пациентов с СД2 составила 57,9 и 57,8%, соответственно. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Ключевой вторичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Медиана снижения уровня ТГ составила 19,7% по сравнению с плацебо. Исследование продемонстрировало снижение риска первичной конечной точки на 25% ($p < 0,001$), снижение риска наблюдалось у пациентов с СД или без него исходно. Совокупный показатель сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ или нефатального инсульта был снижен на 26% ($p < 0.001$). Дополнительные конечные точки были значительно ниже в группе, принимавшей икозапентэтил, чем в группе плацебо, включая сердечно-сосудистую смертность, которая была снижена на 20% ($P = 0.03$). Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления и серьезные побочные явления, была одинаковой в группах активного лечения и плацебо. Исследователи подчеркивают, что результаты исследования не следует переносить на другие препараты n-3 жирных кислот (докозагексаеновая кислота, смеси n-3 жирных кислот) [92]. Таким образом доказана эффективность омега-3 ПНЖК не только для снижения уровня ТГ, но и существенного уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Кокрейновский метаанализ 2020 года [93] включавший 86 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со 162 796 участниками показал, что полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 из жирной рыбы (длинноцепочечные омега-3), включая эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и докозагексаеновую кислоту (ДГК) оказывают незначительное влияние или отсутствие влияния на смертность от всех причин (отношение рисков (ОР) 0,97, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,93 до 1,01; 143 693 участника; 11 297 смертей в 45 РКИ; высокая степень достоверности), сердечно-сосудистую смертность (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,86 до 0,99; 117 837 участников; 5658 смертей в 29 РКИ; доказательства средней определенности), сердечно-сосудистые события (ОР 0,96, 95% ДИ от 0,92 до 1,01; 140 482 участника, а именно, развитие инсульта (ОР 1,02, 95% ДИ от 0,94 до 1,12; 138 888 участников; 2850 инсультов в 31 РКИ; доказательства средней определенности) или аритмии (ОР 0,99, 95% ДИ от 0,92 до 1,06; 77 990 участников; в 30 РКИ у 4586 человек наблюдалась аритмия; доказательства низкой определенности). Омега-3 ПНЖК, как оказалось, могут немного снизить смертность от ишемической болезни сердца (ОР 0,90, 95% ДИ от 0,81 до 1,00; 127 378 участников; 3598 смертей от ишемической болезни сердца в 24 РКИ, доказательства низкой определенности) и события связанные с ишемической болезнью сердца (ОР 0,91, 95% ДИ от 0,85 до 0,97; 134 116 участников; у 8791 человека наблюдались события ишемической болезни сердца в 32 РКИ, доказательства низкой определенности).

Еще один метаанализ опубликованный в 2021 г. оценивал влияние Омега-3 ПНЖК, таких как эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты, на сердечно-сосудистые исходы. У 149 051 вошедших в метаанализ пациента омега-3 ПНЖК были связаны со снижением сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,93 [0,88–0,98]; $p = 0,01$), нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 0,87 [0,81–0,93]; $p = 0,0001$), снижением развития событий связанных с ишемической болезнью сердца (ИБС) (RR 0,91 [0,87–0,96]; $p = 0,0002$), с развитием серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий (MACE) (RR 0,95 [0,92–0,98]; $p = 0,002$) и снижением реваскуляризации (RR , 0,91 [0,87–0,95]; $p = 0,0001$) [94] (Рисунок2).

Д. Новые лекарственные средства для лечения гипертриглицеридемии.

Анти-АРОС3 антисмысловая терапия (volanesorsen; АКСЕА-АРОС3-LRx) [95]: Действуя через рибонуклеазу H1, воланесорсен индуцирует деградацию мРНК-мишени и, таким образом, ингибирует продукцию Apo C-III. Антисмысловые терапевтические олигонуклеотиды, конъюгированные с N-ацетилгалактозамин-конъюгированными (GalNAc) аддуктами (т.е. лигандом рецептора азиогликобелка печени). Они очень эффективны в снижении экспрессии АРОС3 [96]. Например, результаты исследования APPROACH, 52-недельного рандомизированного двойного слепого этапа 3 у 66 пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, показали, что препарат привел к впечатляющему снижению уровня триглицеридов в плазме на 77% [97]. Антисмысловой олигонуклеотид, модифицированный GalNAc, снижает как триглицериды плазмы, так и ХС ЛНП (на 63,1% и 32,9% соответственно) [98]. Интересно, что результаты мышинных моделей показывают, что антисмысловой олигонуклеотид, по-видимому, уменьшает стеатоз печени. Помимо снижения ТГ, уровень ХС ЛВП увеличивается, а ХС ЛПОНП дозозависимо снижался. Все эти многообещающие эффекты сопровождалась хорошим профилем безопасности. В другом исследовании воланесорсен по сравнению с плацебо ассоциировался примерно с 80% ($82,3 \pm 11,7\%$, $81,3 \pm 15,7\%$ и $80,8 \pm 13,6\%$) снижением апо С-III-Аpo В100, апо С-III-Lp(a) и липопротеинов Apo С-III-Аpo AI соответственно через 92 дня наблюдения [99]. При использовании воланесорсена были высказаны некоторые опасения по поводу безопасности, в основном связанные с возникновением тромбоцитопении. Из-за потенциальной серьезности побочных эффектов необходима определенная осторожность, прежде чем подтверждать долгосрочную полезность этого препарата [100].

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

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

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

Ингибитор ANGPTL3. Лекарственное средство Эвинакумаб – моноклональное антитело, связывающееся с ангиопоэтин-подобным белком 3 типа (ANGPTL3). При этом ANGPTL3 ингибирует ЛПЛ и эндотелиальную липазу, что приводит к накоплению ЛПОНП. Эвинокумаб, связавшийся с ANGPTL3, приводит к повышению активности ЛПЛ и эндотелиальной липазы и к активированию рецептор-ЛНП независимого клиренса ЛПОНП. Эвинакумаб, так же как и мипомерсен в настоящее время используется для подавления продукции ХЛ ЛНП (при семейной гиперхолестеринемии), однако в исследованиях показано, что эвинакумаб может снижать уровень ТГ более чем на 50%, что свидетельствует о его перспективах в контексте лечения выраженной гипертриглицеридемии (Stefanutti C, Chan DC, Di

Giacomo S, Morozzi C, Watts GF. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Nov 11;15(11):1389. doi: 10.3390/ph15111389. ; Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ, Gaudet D, Ali S, Gonzaga-Jauregui C, Ponda MP, Shumel B, Banerjee P, Dunbar RL. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With Evinacumab in Subjects With High and Severe Hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 13;78(2):193-195. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.091.).

Ж. Генная терапия ЛПЛ (LPL).

Alipogene tiparvovec представляет собой нереплицирующийся аденоассоциированный вирусный вектор, который доставляет копии гена ЛПЛ в мышечную ткань, что ускоряет клиренс липопротеинов, богатых ТГ, тем самым снижая чрезвычайно высокие уровни ТГ.

Этот препарат был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам в Европе, но только для взрослых пациентов с диагнозом семейной недостаточности ЛПЛ и наличием в анамнезе множественных или тяжелых эпизодов панкреатита, у которых диетическая терапия оказалась неэффективной. Применение осуществляется внутримышечно, и хотя причинно-следственная связь не может быть установлена, и, несмотря на ограниченное число обследованных лиц, результаты относительно недавно опубликованного исследования показывают, что лечение этим веществом было связано с более низкой частотой и тяжестью явлений панкреатита [105].

3. Прадигастат является новым ингибитором диацилглицерол-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), который существенно снижает чрезвычайно высокие уровни ТГ и, по-видимому, перспективен для лечения редкого синдрома семейной хиломикронемии. (CCX). Поскольку DGAT1 катализирует заключительную стадию синтеза ТГ и в высокой степени экспрессируется в энтероцитах тонкого кишечника, где он играет ключевую роль в абсорбции пищевого жира, ингибирование DGAT1 является

привлекательной стратегией для снижения синтеза и секреции ТГ и, таким образом, снижения уровня плазмы ТГ. Важно подчеркнуть, что Прадигастат, как правило, хорошо переносился пациентами с ССХ, которые находились на диете с очень низким содержанием жиров в суточных дозах до 40 мг в течение 3 недель, и у них были только легкие или умеренные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, метеоризм и боль в животе. После перорального приема один раз в день равновесная экспозиция достигалась к 14 дню. Наблюдалось примерно пропорциональное дозе увеличение экспозиции прадигастата в изученных дозах. Прадигастат вызывал снижение уровня триглицеридов натощак на 41% (20 мг) и 70% (40 мг) за 21 день лечения. Снижение ТГ натощак почти полностью объяснялось снижением ТГ хиломикронов. Лечение прадигастатом также приводило к существенному снижению постпрандиального ТГ, а также апо48 (как натощак, так и после приема пищи). Прадигастат был безопасен и хорошо переносился, вызывая лишь легкие преходящие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [105, 106].

Е. Ингибиторы МТР. Ломитапид – ингибитор микросомального триглицерид-транспортного протеина (МТР) одобрен FDA для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. В дополнение к снижению ХС ЛНП клинические исследования показали его способность снижать уровень ТГ на 45% [107,108].

Коррекция гипертриглицеридемии и гипергликемии

Общепринятым терапевтическим подходом у пациентов с СД2 и повышенным уровнем ТГ является лечение гипергликемии и ее микрососудистых осложнений, прежде всего диабетической нефропатии. Целенаправленное воздействие на высокий уровень ТГ у лиц с СД является необходимым, но менее эффективным при высоком уровне НвА1С, в отсутствии физической активности, ограничения жиров, легко усвояемых

углеводов, а так же при сопутствующем ожирении. И хотя появились новые терапевтические стратегии в лечении гипертриглицеридемии, такие как агонисты PPAR -альфа рецепторов, а так же двойные агонисты PPAR, так называемых глитазары, контроль гликемического статуса у пациентов с СД сохраняет свои преимущества.

За последнее десятилетие результаты международных РКИ по сердечно-сосудистым исходам у пациентов с диабетом привели к внедрению новых сахароснижающих препаратов, существенно влияющих на сердечно-сосудистый прогноз. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котрансформатора-2 (SGLT2), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), а также новых нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как финеренон, значительно расширили терапевтические возможности, что привело к многочисленным научно обоснованным Рекомендациям по ведению таких пациентов. Особое внимание уделяется многофакторному подходу к ведению пациентов с СД [23]:

1. Статины рекомендованы при СД 1 типа лицам с высоким и очень высоким риском
2. Пациентам с СД2, на фоне терапии статином, но с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л, рекомендовано добавление фенофибрата к терапии статином, предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин+фенофибрат)
3. Если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, рекомендовано к статины добавить эзетимиб (*том числе статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб).*)
4. Рекомендуется назначение других гиполипидемических средств, таких как ингибиторы PCSK9 — алирокумаба, эволокумаба или инклизирана всем пациентам с СД2 высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХС ЛНП на фоне приема максимально

переносимых доз статинов и эзетимиба для достижения целевого уровня ХС ЛНП и снижения риска ССЗ

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

6. ХС неЛВП или апоВ являются хорошими маркерами при метаболическом синдроме и СД и могут быть вторичной целью терапии [105].

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

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

Таблица 7. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [77].

Наличие АССЗ	Возраст			Функционально зависимые	
	Молодой возраст	Средний/пожилой возраст	Функционально независимые	Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	$< 7,0\%$	$< 7,5\%$	$< 8,0\%$	$< 8,0\%$	$< 8,5\%$

Таблица 8. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы [77].

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Указания на высокий риск АССЗ (возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных артерий или каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия ЛЖ)	Эффективны в качестве первичной профилактики <ul style="list-style-type: none"> • аГПП-1* - обладают дополнительными преимуществами • иНГЛТ-2** 	метформин <ul style="list-style-type: none"> • препараты сульфонилмочевины • иДПП-4 • ТЗД (Пиоглитазон) • инсулины 	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (АССЗ)	<ul style="list-style-type: none"> • аГПП-1 (лираглутид, семаглутид*) • иНГЛТ-2** • Пиоглитазон*** (потенциально имеет преимущества) 	Метформин <ul style="list-style-type: none"> • препараты сульфонилмочевины • ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) • аГПП-1 • инсулины 	препараты сульфонилмочевины (глибенкламид)
Хроническая сердечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами в соответствующей популяции 5 (наибольшая доказанность при любой ФВ: дапаглифлозин, эмпаглифлозин) 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин • препараты сульфонилмочевины (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • аГПП-1 • инсулины (осторожность на старте) 	<ul style="list-style-type: none"> • препараты сульфонилмочевины (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглиптин) • ТЗД

Указания на высокий риск АССЗ

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

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 (аГПП-1) -

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

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

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

АССЗ: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой);

В крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2 типа, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- Эмпаглифлозин в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%;
- Канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с ФР): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ; снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 33%;
- Дапаглифлозин в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с ФР):

тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-МАСЕ, не достигшую статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субанализе у больных с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P-МАСЕ на 16%;

- Эртуглифлозин в VERTIS CV (99,9% участников с АССЗ): снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 30%.

Агонист рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR- γ) -***Пиоглитазон в исследовании PROactive при повторном анализе показал снижение риска комбинированной конечной точки МАСЕ, включающей смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда, на 18%, снижение риска повторного инфаркта миокарда на 28% и инсульта на 47%.

Пиоглитазон является агонистом рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR- γ) и сильный сенсibilизатор инсулина с эффективным действием на триглицериды. Пиоглитазон может снизить уровень триглицеридов до 50 мг/дл и повысить уровень ХС ЛВП на 5 мг/дл, хотя уровень ХС ЛНП также повышается. Однако важно отметить, что повышение уровня холестерина ЛНП не обязательно приводит к повышению сердечно-сосудистого риска. Фактически, увеличенное количество плотных частиц ЛНП (ЛНП-П) лучше отражает исключительную атерогенность маленьких плотных частиц ЛНП, которые несут меньше холестерина, чем большие плавучие ЛНП [40]. Пиоглитазон уменьшает плотные атерогенные частицы ЛНП; поэтому вполне вероятно, что наблюдаемое повышение уровня холестерина ЛНП отражает увеличение размера частиц ЛНП, а не количества частиц (ЛНП-П). В отличие от пиоглитазона, росиглитазон является агонистом PPAR- γ с менее благоприятным влиянием на липиды, поскольку в некоторых исследованиях сообщается о нейтральном эффекте, тогда как в других отмечается повышение уровня триглицеридов [31].

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

Экстракорпоральные методы лечения гипертриглицеридемии.

Гипертриглицеридемия приводит к гипервязкости крови, дисфункции эндотелия сосудов, нарушениям микроциркуляции крови, что в свою очередь приводит к снижению чувствительности (рефрактерности) к медикаментам.

Это особенно важно у пациентов с СД и его осложнениях, таких как диабетическая стопа, диабетическая ретинопатия, диабетическая энцефалопатия, метаболическом синдром, панкреатит и конечно ишемической болезнью сердца, мозга и многих других заболеваниях, сопровождающихся выраженной гипервязкостью обусловленных гипертриглицеридемией и другими проявлениями дислипидемии.

Гипервязкость крови

Нормальная вязкость крови является необходимым условием для хорошей микроциркуляции крови, доставки кислорода тканям и нормального обмена веществ. Повышенная вязкость крови затрудняет кровоток в мелких сосудах, способствует повреждению эндотелия сосудов, формированию тромбов и ухудшению обменных процессов, является одним из факторов риска прогрессирования атеросклероза. Кроме того, в условиях гипервязкости снижается биодоступность лекарственных препаратов и эффективность лекарственной терапии существенно снижается. Коррекция гипервязкости важна практически во всех областях медицины. Особенно в кардиологии, неврологии, эндокринологии, акушерстве и гинекологии, реаниматологии и других специальностях. [109,110,111,23,112,113,114]. Уменьшение вязкости крови улучшает микроциркуляцию крови, что наиболее эффективно улучшает состояние больных ИБС, атеросклерозом периферических сосудов, осложнениях СД (диабетической стопе, диабетической и возрастной макулопатии), мозговой дисциркуляции, острой и подострой сенсорной тугоухости [115], панкреатитах и другой патологии. Формула микроциркуляции Hagen-Poiseuille гласит, что микроциркуляция напрямую зависит от перфузионного давления и диаметра сосудов и обратно пропорциональна протяженности сосудов и вязкости крови. Улучшить же микроциркуляцию крови быстро и эффективно можно только уменьшив вязкость крови. [112,23,113,114].

Формула Hagen-Poiseuille для микроциркуляции =

перфузионное давление \times диаметр сосуда⁴ / вязкость крови \times длина сосуда [114].

К ГИПЕРВЯЗКОСТИ КРОВИ ПРИВОДИТ [109]:

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

УМЕНЬШЕНИЕ ВЯЗКОСТИ КРОВИ – УЛУЧШАЕТ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ

- Эффективно при ИБС, атеросклерозе периферических артерий.
- Осложнениях сахарного диабета – диабетической стопе, диабетической и возрастной ретинопатии.
- Панкреатите, обусловленном гипертриглицеридемией
- Мозговой дисциркуляции, острой и подострой сенсорной тугоухости, невынашивании беременности и другой патологии. [109, 110,23,116]

При тяжелой гипертриглицеридемии, по современным Российским рекомендациям, необходимо рассмотреть вопрос использования плазмафереза, плазмосорбции. [23].

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Метод плазмафереза широко применяется в трансфузиологии. Он берет свое начало от кровопусканий, упоминания о которых имелись в древнем Египте. О них говорится в работах Гиппократ и Галена. Термин плазмаферез был предложен Abel и соавт. в 1914 г., от греческого «apheresis» - «удаляю». [109,117].

Применяющиеся методы терапевтического плазмафереза (ПА) приводят к улучшению реологии плазмы крови пациентов с самой разнообразной патологией (109,117,110,23,118,119,120), однако имеют свои

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

Реоферез в клинической практике

В последние годы появились методы лечения, вызывающие выраженный реологический эффект в результате селективного или преимущественного удаления из плазмы крови компонентов, повышающих вязкость крови (фибриноген, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, липопротеид (а), IgM, α 2-макроглобулин), вызывающих нарушение микроциркуляции крови, ухудшение функции эндотелия сосудов, тромбоцитов, эритроцитов, чувствительности к лекарственным препаратам. [109]. Эти методы лечения получили название реофереза и осуществляются путем применения специальных каскадных плазменных фильтров (реофильтры), гепарин ЛНП - преципитации (HELP), иммуносорбции ЛНП и липопротеида (а) - Лп (а). Это приводит к улучшению кровотока и микроциркуляции, вызванной уменьшением вязкости крови и плазмы. Кровоток прямо пропорционален кровяному давлению и диаметру сосудов, обратно пропорционален вязкости крови. [109,121]. При патологических состояниях уменьшение вязкости плазмы крови остается единственной возможностью для увеличения кровотока и поддержки микроциркуляции [23]. Наиболее эффективно улучшают реологию крови и микроциркуляцию применение КПФ и HELP, а также иммуносорбции ЛНП и Лп (а) у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [109,110, 111,23,112,113,122].

Таблица 1. Сравнительный реологический эффект методов терапевтического гемафереза. * [113,121,122].

Реологический Параметр	ПА	ИС	КПФ	ДС	HELP
---------------------------	----	----	-----	----	------

Холестерин-	45%	-51%	-67%	-62%	-65%
ТГ	-48%	-56%	-54%	-68%	-63%
ХСЛНП	-45%	-55%	-72%	-72%	-74%
ХСЛВП	-39%	-14%	-30%	-14%	-13%
Лп (а)	-40%	-65%	-70%	-60%	-80%
ФГ	-49%	-28%	-63%	-31%	-72%
Вязкость	-20%	-14%	-16%	-14%	-17%

* - собственные данные.

ПА – непрерывный плазмаферез

ИС – иммуносорбция ЛНП и Лп(а) (поликлональные антитела)

КПФ – каскадная плазмофильтрация

ДС – декстран - сульфат плазмсорбция (одноразовый сорбент)

HELP – гепарин ЛНП/фибриноген преципитация (обработка 3000 мл плазмы)

Каскадная плазмофильтрация (КПФ)

КПФ выполняют путем первичного отделения плазмы на сепараторе клеток крови или первичном фильтре, затем плазма протекает через вторичный плазменный фильтр (реофильтр), разделяясь на концентрат, содержащий макромолекулы, размер которых больше, чем у IgG, включая ЛНП, Лп(а), триглицериды, фибриноген и плазмофильтрат, содержащий IgG, ЛВП и компоненты плазмы с меньшей молекулярной массой, который вместе с эритроцитами и замещающим раствором возвращался пациентам. При этом за одну процедуру удаляли от 500 до 800 мл концентрата. Замещение удаляемого концентрата плазмы проводили адекватным количеством электролитного раствора или 4% раствором альбумина. [109,117,121, 122]

Гепарин ЛНП преципитация (HELP)

Методы реофереза применяются в коррекции грубых метаболических расстройств с нарушением реологии и микроциркуляции крови при многих заболеваниях, включая различные формы нарушений липидного обмена, включая выраженную гипертриглицеридемию, ИБС, метаболический

синдром, сахарный диабет и его осложнения, цереброваскулярную ишемию, периферический атеросклероз, невынашивание беременности и другие. Применение процедур реофереза приводит к выраженному улучшению реологии и микроциркуляции крови за предельно короткое время, существенно улучшая самочувствие пациентов и прогноз заболевания. [109, 114, 118,119,120,121, 122].

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

Курс одного из методов ПА, включая КПФ и HELP – афереза продолжали до нормализации уровня атерогенных липопротеидов, ФГ и устранения гипервязкости. После окончания курса ПА продолжали лекарственную терапию статинами и фибратами, диету, применение аспирина в дозе 100 мг, поддержание здорового образа жизни [115,123,124].

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

Применение методов плазмафереза при сахарном диабете

Нарушения липидного обмена с повышением уровня триглицеридов, ХС ЛНП и уменьшение концентрации ХС ЛВП (липидная триада), которая атерогенна при СД 2 типа приводят быстрому развитию его осложнений, прогрессированию атеросклероза с развитием осложнений и тромбозов. Большинство больных с атерогенной дислипидемией инсулинорезистентны. Широкое внедрение в практику экстракорпоральных методов лечения, позволяющих удалить из кровяного русла триглицериды, ХС ЛНП и Лп(а), улучшить реологию и микроциркуляцию крови, повысить чувствительность организма к лекарственным, в том числе сахароснижающей препаратам и преодолеть инсулинорезистентность, позволяет с выраженным эффектом использовать эти методы лечения у больных СД 2 типа с нарушением

липидного обмена. Наиболее тяжелыми осложнениями, требующими профилактики и лечения, являются диабетическая ретинопатия, нефропатия, невропатия, диабетическая стопа. Наиболее широко применяются методы плазмафереза (ПА), каскадной плазмофильтрации (КПФ), и гепарин-ЛПН-преципитации (HELP). [114,117,118,119,120]

Показания:

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

Противопоказания:

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

Методика проведения [113,122]

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

Критерии эффективности:

1. Уменьшение степени выраженности основных клинических проявлений указанных выше осложнений сахарного диабета;
2. Коррекция нарушений липидного обмена, устранение гипервязкости, нарушений микроциркуляции, устранение инсулинорезистентности с нормализацией уровня глюкозы крови

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

Недостаточное удаление триглицеридов из кровотока приводит к болям в животе (панкреатит, сосудистая недостаточность), эруптивным ксантомам, липемии сетчатки и повышенной вязкости. У пациентов с гиперлипидемией типа 1 или 5 подобные симптомы могут быть вызваны семейным повышением уровня триглицеридов в сыворотке [114,118,119,120].

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

Каскадная плазмофильтрация (реоферез) при метаболическом синдроме.

Метаболический синдром (МС) или синдром инсулинорезистентности в настоящее время имеет большое клиническое значение, т. к. наблюдаемые при этом синдроме клинические проявления - артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и висцеральный тип ожирения являются факторами риска развития ИБС и ее осложнений. Традиционное лечение МС, включающее диету, увеличение двигательной активности, медикаментозную коррекцию гипертензии и гиперхолестеринемии, далеко не всегда приводит к положительному эффекту. Курс КПФ осуществляется на сепараторе клеток крови с использованием каскадных плазменных фильтров, 3–6 процедур за курс лечения с интервалом 3–4 дня. В среднем за процедуру КПФ удаляется 600 мл концентрата плазмы, заменяемого электролитным раствором. КПФ приводит к уменьшению концентрации общего холестерина в среднем на 48%, холестерина липопротеидов низкой плотности на 60%, триглицеридов на 80%, липопротеидов высокой плотности на 15%, фибриногена на 45%. Уровень инсулина уменьшался в среднем на 49%, С-пептида на 38%, фруктозамина на 12%. В результате курсового применения КПФ отмечается существенное улучшение состояния и самочувствия пациентов. Происходит

нормализация уровня артериального давления, показателей липидограммы, глюкозы, фибриногена и вязкости крови, уменьшение гиперинсулинемии. [109,113,117,121,125].

Методы реофереза при диабетической и возрастной макулопатии.
[111,117]

Методы реофереза применяется у больных с диабетической и старческой макулодистрофией при наличии гипервязкости с целью повышения остроты и качества зрения (расширения полей зрения), преодоления инсулинорезистентности у больных с сахарным диабетом. [109,111,117].

Методы реофереза включают в себя HELP и КПФ [109].

Показания

Снижение остроты зрения, связанное с гипервязкостью.

Методика проведения

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

Критерии эффективности:

1. Устранение гипервязкости;
2. Увеличение полей и остроты зрения;
3. Уменьшение уровня глюкозы и липидов крови.

РЕОФЕРЕЗ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ И МАКУЛОДИСТРОФИИ (30 БОЛЬНЫХ). [109,117,111,113,122,115]

Увеличение остроты зрения (с 0,10 до 0,35)	-23 б
• Сократились центральные скотомы	– 22 б
• Увеличились границы полей зрения	-24 б
• Уменьшение более 50% триглицеридов, фибриногена, ЛНП, и Лп (а)	
Вязкость крови	– 16%

Заключение

Гипертриглицеридемия – часто является следствием генетических причин, образа жизни, приема определенных лекарств или комбинации этих факторов. Очень высокий уровень ТГ может приводить к панкреатиту или манифестировать эруптивными ксантомами. В то же время умеренная гипертриглицеридемия ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Клинические исследования демонстрируют существенное снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии триглицерид-снижающими препаратами. Тем не менее, краеугольным камнем в лечении гипертриглицеридемии остаются оптимальная диета и систематические физические тренировки.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. //Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109-119. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
2. Karimian Pour N., Adeli K. Insulin silences apolipoprotein B mRNA translation by inducing intracellular traffic into cytoplasmic RNA granules. //Biochemistry. 2011;50(32):6942–6950. doi: 10.1021/bi200711v.
3. Berger J. M., Moon Y. A. Increased hepatic lipogenesis elevates liver cholesterol content. //Molecules and Cells. 2021;44(2):116–125. doi: 10.14348/molcells.2021.2147.
4. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? //Diabetologia. 2015;58(5):886–899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8.
5. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. //European heart journal. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Chehade J. M., Gladysz M., Mooradian A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. //Drugs. 2013;73(4):327–339. doi: 10.1007/s40265-013-0023-5.
7. Case B. C., Bress A. P., Kolm P., et al. The economic burden of hypertriglyceridemia among US adults with diabetes or atherosclerotic cardiovascular disease on statin therapy. //Journal of clinical lipidology. 2019;13(5):754–761. doi: 10.1016/j.jacl.2019.07.004.
8. Ginsberg H. N, Packard C.J, Chapman M. J., Borén J., Aguilar-Salinas C. A, Averna M., Ference B. A., Gaudet D., Hegele R.A., Kersten S., Lewis G.F., Lichtenstein A.H., Moulin P., Nordestgaard B.G., Remaley A.T., Staels B., Stroes E. S.G., Taskinen Marja-Riitta, Tokgözoğlu Lale S, Tybjaerg-Hansen A., Stock J. K, Catapano Alberico L. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging

therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. //Eur Heart J. 2021; 42(47): 4791–4806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551

9. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 15-23. DOI 10.17116/profmed201619115-23.

10. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P., Shalnova S.A., Boytsov S.A. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in russian federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>. (Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И., Метельская В. А., Жернакова Ю. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А., Бойцов С. А. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014гг Кардиовапскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 62-67. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>)

11. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, López-Uriarte B, Rivera-Tejjido M, Palacios-Martínez D, Dávila-Blázquez GM, Rosillo-González A, González-Posada Delgado JA, Mariño-Suárez JE, Revilla-Pascual E, Quintana-Gómez JL, Íscar-Valenzuela I, Alonso-Roca R, Javierre-Miranda AP, Escrivá-Ferrairó RA, Tello-Meco I, Ibarra-Sánchez AM, Gutiérrez Sánchez MI, Iglesias Quintana JR, Hernández-Beltrán MI, Pérez Fernández M, Barrios-Rueda E, Pérez Muñoz R, Prieto Marcos M, Delgado Rodríguez S, Pleite Raposo R, Rodríguez-Cabanillas R, Morales-Chico MR, Fernández-Pacheco Vila D, Remón-Pérez B, Del Villar

Redondo MJ, Reguillo-Díaz J, Aguilera Reija P, Rodríguez Rodríguez AO, Gómez-Fernández O, Antón-Sanz MDC, Sánchez-Calso A, Doria-Carlin NA, Frías-Vargas MJ; en representación del Grupo de Investigación del Estudio SIMETAP. Prevalence of hypertriglyceridemia in adults and related cardiometabolic factors. SIMETAP-HTG study. //Clin Investig Arterioscler. 2020 Nov-Dec;32(6):242-255. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.04.001.

12. Salomaa VV, Tuomilehto J, Jauhiainen M, Korhonen HJ, Stengård J, Uusitupa M, Pitkanen M, Penttila I. Hypertriglyceridemia in different degrees of glucose intolerance in a Finnish population-based study. //Diabetes Care. 1992 May;15(5):657-65. doi: 10.2337/diacare.15.5.657.

13. Baye Dagne, Yigizie Yeshaw, Demeke Geremew, Dessie Abebaw Angaw, Henok Dagne, Mekuriaw Alemayehu, Meseret Derbew Molla, Yonas Akalu. Hypertriglyceridemia and Other Plasma Lipid Profile Abnormalities among People Living with Diabetes Mellitus in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. //Biomed Res Int. 2021; 2021: 7389076. doi: 10.1155/2021/7389076

14. Karpov On Behalf Of Participants Of The Prometheus Study YA. Prevalence of Hypertriglyceridemia: New Data Across the Russian Population. The PROMETHEUS Study. //Kardiologiia. 2016 ;56(7):63-71. Russian.

15. Jan Borén, M John Chapman, Ronald M Krauss, Chris J Packard, Jacob F Bentzon, Christoph J Binder, Mat J Daemen, Linda L Demer, Robert A Hegele, Stephen J Nicholls, Børge G Nordestgaard, Gerald F Watts, Eric Bruckert, Sergio Fazio, Brian A Ference, Ian Graham, Jay D Horton, Ulf Landmesser, Ulrich Laufs, Luis Masana, Gerard Pasterkamp, Frederick J Raal, Kausik K Ray, Heribert Schunkert, Marja-Riitta Taskinen, Bart van de Sluis, Olov Wiklund, Lale Tokgozoglu, Alberico L Catapano, Henry N Ginsberg. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. //Eur Heart J. 2020; 41(24): 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.

16. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. //J Lipid Res 1996; 37(4):693–707.
17. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Boren J, Chapman MJ. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? //Curr Cardiol Rep 2016; 18(7):670.
18. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. //Eur Heart J. 2011;32(11):1345–1361.
19. Borén J, Watts GF, Adiels M, Söderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, Lundbom N, Matikainen N, Kahri J, Vergès B, Barrett PHR, Taskinen M. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity. Multicenter Tracer Kinetic Study. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015; 35(10):2218–2224.
20. Blonde L, Umpierrez G. E., S. Reddy S., et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. //Endocr Pract. 2022 Oct; 28(10): 923–1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002.
21. Nakamura T., Obata J., Hirano M., Kitta Y., Fujioka D., Saito Y., Kawabata K., Watanabe K., Watanabe Y., Mishina H. Predictive Value of Remnant Lipoprotein for Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease after Achievement of LDLcholesterol Goals. //Atherosclerosis. 2011;218:163–167. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.040.
22. Melania Gaggini, Francesca Gorini, Cristina Vassalle. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. //Int J Mol Sci. 2023 Jan; 24(1): 75. doi: 10.3390/ijms24010075

23. Clinical recommendations "Lipid metabolism disorders". Russian Society of Cardiology. Moscow. 2023. (In Russ.) (Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Алиева А. С., Анциферов М. Б., Аншелес А. А., Арабидзе Г. Г., Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., Ахмеджанов Н. М., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Воевода М. И., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Горнякова Н. Б., Гуревич В. С., Дедов И.И., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Ерегин С. Я., Ершова А. И., Иртюга О. Б., Карпов Р. С., Карпов Ю. А., Качковский М. А., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коновалов Г. А., Константинов В. О., Космачева Е. Д., Котовская Ю. В., Мартынов А. И., Мешков А. Н., Небиеридзе Д. В., Недогада С. В., Обрезан А. Г., Олейников В. Э., Покровский С. Н., Рагино Ю. И., Ротарь О. П., Скибицкий В. В., Смоленская О. Г., Соколов А. А., Сумароков А. Б., Ткачева О. Н., Филиппов А. Е., Халимов Ю. Ш., Чазова И. Е, Шапошник И. И., Шестакова М.В., Шляхто Е. В. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена». Российское кардиологическое общество. Москва. 2023). https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/novye_klinicheskie_rekomendacii_po_narusheniyam_lipidnogo_obmena.
24. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. //Atherosclerosis. 2019;290:140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
25. Hegele R.A., Borén J., Ginsberg H. N., Arca M., Averna M., Binder C.J, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. //Lancet. 2020; 8(1): 50-67. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30264-5).
26. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. //Am J Hum Genet. 2006; 79: 514-523.

27. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. //Nat Genet. 2013; 45(11): 1345–1352. doi: 10.1038/ng.279
28. Kathiresan S, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. //Nat Genet. 2008;40:189–97. doi: 10.1038/ng.2480.
29. Deloukas P, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. //Nat Genet. 2013;45:25–33. doi: 10.1038/ng.75.
30. Shiwali Goyal, Yosuke Tanigawa, Weihua Zhang, Jin-Fang Chai, Marcio Almeida, Xueling Sim, Megan Lerner, Juliane Chainakul, Jonathan Garcia Ramiu, Chanel Seraphin, Blair Apple, April Vaughan, James Muniu, Juan Peralta, Donna M. Lehman, Sarju Ralhan, Gurpreet S. Wander, Jai Rup Singh, Narinder K. Mehra, Evgeny Sidorov, Marvin D. Peyton, Piers R. Blackett, Joanne E. Curran, E. Shyong Tai, Rob van Dam, Ching-Yu Cheng, Ravindranath Duggirala, John Blangero, John C. Chambers, Charumathi Sabanayagam, Jaspal S. Kooner, Manuel A. Rivas, Christopher E. Aston, Dharambir K. Sanghera. APOC3 genetic variation, serum triglycerides, and risk of coronary artery disease in Asian Indians, Europeans, and other ethnic groups. //Lipids Health Dis. 2021; 20: 113. doi: 10.1186/s12944-021-01531-8.
31. Anastasia-Stefania Alexopoulos, Ali Qamar, Kathryn Hutchins, Matthew J. Crowley, Bryan C. Batch, John R. Guyton. Triglycerides: Emerging Targets in Diabetes Care? Review of Moderate Hypertriglyceridemia in Diabetes. //Curr Diab Rep. 2019 Feb 26; 19(4): 13. doi: 10.1007/s11892-019-1136-3
32. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2018, 25(9):771-782. <https://doi.org/10.5551/jat.rv17023>
33. Chen AH, Tseng CH. The role of triglyceride in cardiovascular disease in asian patients with type 2 diabetes--a systematic review. Rev Diabet Stud. 2013 Summer-Fall;10(2-3):101-9. doi: 10.1900/RDS.2013.10.101

34. Xiaofeng Ye, Wen Kong, Mohammad Ishraq Zafar, and Lu-Lu. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. //Cardiovasc Diabetol. 2019; 18: 48.
35. Børge G Nordestgaard. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology //Circ Res. 2016 Feb 19;118(4):547-63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
36. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6:299–304.
37. Navarro-Gonzalez D, Sanchez-Inigo L, Pastrana-Delgado J, Fernandez-Montero A, Martinez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: the Vascular-Metabolic CUN cohort. Prev Med. 2016;86:99–105.
38. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, You JH, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:41.
39. Kim MK, Ahn CW, Kang S, Nam JS, Kim KR, Park JS. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:108.
40. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride glucose (TyG) index: a surrogate biomarker of insulin resistance. //J Pak Med Assoc. 2022;72(5):986–8. <https://doi.org/10.47391/JPMA.22-63>
41. Amirmohammad Khalaji, Amir Hossein Behnoush, Shaghayegh Khanmohammadi, Kimiya Ghanbari Mardasi, Sourena Sharifkashani, Amirhossein Sahebkar, Caterina Vinciguerra, Alessandro Cannavo. Triglyceride-glucose index and heart failure: a systematic review and meta-analysis. //Cardiovasc Diabetol. 2023; 22: 244. Published online 2023 Sep 7. doi: 10.1186/s12933-023-01973-7

42. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007;17:491–497. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.02.002.
43. Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Xu L, Zhao Q. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology.* 2011;11:92–98. doi: 10.1159/000327688.
44. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis summary of the international symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993;128:586–590. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019.
45. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1098–1103. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.026.
46. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379–2400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
47. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141:1254–1263. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.073.
48. Rashid MU, Hussain I, Jehanzeb S, Ullah W, Ali S, Jain AG, et al. Pancreatic necrosis: complications and changing trend of treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11:198–217. doi: 10.4240/wjgs.v11.i4.198.
49. Chua TY, Walsh RM, Baker ME, Stevens T. Necrotizing pancreatitis: diagnose, treat, consult. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:639–648. doi: 10.3949/ccjm.84a.16052.
50. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158:67–75.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.

51. Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med*. 1969;15:117–154.
52. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014;25:689–694. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008
53. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006;70:1560–1566. doi: 10.1038/sj.ki.5001834.
54. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014;63:818–831. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305062.
55. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)—are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*. 2013;24:203–206. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017.
56. Zechner D, Spitzner M, Bobrowski A, Knapp N, Kuhla A, Vollmar B. Diabetes aggravates acute pancreatitis and inhibits pancreas regeneration in mice. *Diabetologia*. 2012;55:1526–1534. doi: 10.1007/s00125-012-2479-3.
57. Mankad P, James A, Siriwardena AK, Elliott AC, Bruce JIE. Insulin protects pancreatic acinar cells from cytosolic calcium overload and inhibition of plasma membrane calcium pump. *J Biol Chem*. 2012;287:1823–1836. doi: 10.1074/jbc.M111.326272.
58. Samad A, James A, Wong J, Mankad P, Whitehouse J, Patel W, et al. Insulin protects pancreatic acinar cells from palmitoleic acid-induced cellular injury. *J Biol Chem*. 2014;289:23582–23595. doi: 10.1074/jbc.M114.589440.
59. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatology*. 2009;9:252–257. doi: 10.1159/000212091.
60. Deng L-H, Xue P, Xia Q, Yang X-N, Wan M-H. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4558–4561. doi: 10.3748/wjg.14.4558.

61. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1497–1503. doi: 10.1038/ajg.2015.261.
62. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 2008;37:13–22. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1.
63. Hidalgo NJ, Pando E, Alberti P, Vidal L, Mata R, Fernandez N, et al. Elevated serum triglyceride levels in acute pancreatitis: a parameter to be measured and considered early. *World J Surg.* 2022;46:1758–1767. doi: 10.1007/s00268-022-06533
64. Peter P. Toth, Craig Granowitz, Michael Hull, Djibril Liassou, Amy Anderson, Sephy Philip. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A Real-World Administrative Claims Analysis of Statin-Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. // *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(15): e008740. doi: 10.1161/JAHA.118.008740.
65. Seyedmohammad Saadatagah, Ahmed K. Pasha, Lubna Alhalabi, Harigopal Sandhyavenu, Medhat Farwati, Carin Y. Smith, Christina M. Wood-Wentz, Kent R. Bailey, Iftikhar J. Kullo. Coronary Heart Disease Risk Associated with Primary Isolated Hypertriglyceridemia; a Population-Based Study. // *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(11): e019343. doi: 10.1161/JAHA.120.019343
66. Langsted A, Freiberg J J, Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P, Jensen G B, Nordestgaard B G. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. // *J Intern Med.* 2011 Jul;270(1):65-75. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x.
67. Tada H., Nomura A., Yoshimura K., Itoh H., Komuro I., Yamagishi M., Takamura M., Kawashiri M.A. Fasting and Non-Fasting Triglycerides and Risk of

Cardiovascular Events in Diabetic Patients under Statin Therapy. *Circ. J.* 2020;84:509–515. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0981.

68. Varbo A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin. Chem.* 2015;61:533–543. doi: 10.1373/clinchem.2014.234146.

69. Jepsen A.M., Langsted A., Varbo A., Bang L.E., Kamstrup P.R., Nordestgaard B.G. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clin. Chem.* 2016;62:593–604. doi: 10.1373/clinchem.2015.253757

70. Langsted A., Madsen C.M., Nordestgaard B.G. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J. Intern. Med.* 2020;288:116–127. doi: 10.1111/joim.13059.

71. Zhang K., Qi X., Zhu F., Dong Q., Gou Z., Wang F., Xiao L., Li M., Chen L., Wang Y., et al. Remnant cholesterol is associated with cardiovascular mortality. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:984711. doi: 10.3389/fcvm.2022.984711.

72. Nguyen S.V., Nakamura T., Uematsu M., Fujioka D., Watanabe K., Watanabe Y., Obata J.E., Nakamura K., Kugiyama K. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J. Cardiol.* 2017;69:529–535. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.04.011.

73. Castañer O., Pintó X., Subirana I., Amor A.J., Ros E., Hernáez Á., Martínez-González M., Corella D., Salas-Salvadó J., Estruch R., et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2712–2724. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.008.

74. Fasting, non-fasting and postprandial triglycerides for screening cardiometabolic risk. Bryant H. Keirns, Christina M. Sciarrillo, Nicholas A. Koemel, Sam R. Emerson. // *Nutr Sci.* 2021; 10: e75doi: 10.1017/jns.2021.73

75. Langlois Michel R., Nordestgaard Børge G., Langsted Anne, Chapman M. John, Aakre Kristin M., Baum Hannsjörg, Borén Jan, Bruckert Eric, Catapano Alberico, Cobbaert Christa , Collinson Paul, Descamps Olivier S., Duff

Christopher J., von Eckardstein Arnold , Hammerer-Lercher Angelika, Kamstrup Pia R., Kolovou Genovefa, Kronenberg Florian, Mora Samia, Pulkki Kari, Remaley Alan T., Rifai Nader, Ros Emilio , Stankovic Sanja , Stavljenic-Rukavina Ana, Sypniewska Grazyna, Watts Gerald F., Wiklund Olov and Laitinen Päivi for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. //Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517. doi.org/10.1515/cclm-2019-1253

76. Pearson RC, Cogan B, Garcia SA, Jenkins NT. Effect of Prior Exercise on Postprandial Lipemia: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. //Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2022;32(6):501-518. doi: 10.1123/ijsnem.2022-0043.

77. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

78. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2014. //Diabetes Care. 2019;42(12):2307–2314

79. Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., и соавт. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2022; 1(46): 31-39.

80. Peter P Toth. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease.// Vascular Health and Risk Management 2016;12 171–183.

81. Halcox J.P. et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study // BMC Cardiovasc Disord. 2017. Vol. 17, № 1. P. 160.

82. Myerson M. Dyslipidemia. A Clinical Approach. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2019.

83. Feher MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 395-399.
84. Jun M, Foot C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9729): 1875-1888
85. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. // *Lancet.* 2001; 357(9260):905-910. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04209-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04209-4).
86. Jesus Millan, Xavier Pintó, Angel Brea, Mariano Blasco, Antonio Hernández-Mijares, Juan Ascaso, Angel Diaz, Teresa Mantilla, Juan Pedro-Botet. Fibrates in the secondary prevention of cardiovascular disease (infarction and stroke). Results of a systematic review and meta-analysis of the Cochrane collaboration. // *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):30-35. doi: 10.1016/j.arteri.2017.11.001
87. Aruna Das Pradhan, Robert J. Glynn, Sc., Jean-Charles Fruchart, Jean G. MacFadyen, B.A., Elaine S. Zaharris, B.A., Brendan M. Everett, Stuart E. Campbell, B.A., Ryu Oshima, Pierre Amarengo, Dirk J. Blom, Eliot A. Brinton, Robert H. Eckel, et al., for the PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. // *N Engl J Med* 2022; 387:1923-1934. DOI: 10.1056/NEJMoa2210645
88. Jones P.H. et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010. Vol. 10, № 2. P. 73–84.
89. Roth E.M. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010. Vol. 10, № 3. P. 175–186.

90. Гоголашвили НГ, Яскевич РА. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в современной кардиологической практике. Красноярск, 2012.
91. Davidson M.H. et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin Ther.* 2007. Vol. 29, № 7. P. 1354–1367.
92. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. // *N Eng J Med.* 2019; 380: 11-22.
93. Abdelhamid A. S, Brown T. J, Brainard J. S, Biswas P., Thorpe G. C, Moore H. J, Deane K. H.O, Summerbell C. D, Worthington H. V, Song F., Hooper L. Cochrane Heart Group. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 2020(3): doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub5.
94. Safi U. Khan, Ahmad N. Lone, Muhammad Shahzeb Khan, Salim S. Virani, Roger S. Blumenthal, Khurram Nasir, Michael Miller, Erin D. Michos, Christie M. Ballantyne, William E. Boden, Deepak L. Bhatt. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. // *E Clinical Medicine.* 2021; 38: 100997. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997
95. von Eckardstein, C. J. Binder (eds.), *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology 270*, Springer. https://doi.org/10.1007/164_2020_353
96. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. // *Circ Res.* 2013;112(11):1479–1490. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367.
97. Joseph L Witztum, Daniel Gaudet, Steven D Freedman, Veronica J Alexander, Andres Digenio, Karren R Williams, Qingqing Yang, Steven G Hughes, Richard S Geary, Marcello Arca, Erik S G Stroes, Jean Bergeron, Handrean Soran, Fernando Civeira, Linda Hemphill, Sotirios Tsimikas, Dirk J Blom, Louis O'Dea, Eric

Bruckert. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. //N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):531-542. doi: 10.1056/NEJMoa1715944.

98. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, Geary RS, Hughes SG, Viney NJ, Graham MJ, Crooke RM, Witztum JL, Brunzell JD, Kastelein JJ. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. //N Engl J Med. 2015;373(5):438–447. DOI: 10.1056/NEJMoa1701329

99. Gouni-Berthold I. The role of antisense oligonucleotide therapy against apolipoprotein-CIII in hypertriglyceridemia. // Atherosclerosis. 2017; Suppl 30:19–27. doi: 10.1016/j.atherosclerosisup.2017.05.003.

100. Laura D’Erasmus, Antonio Gallo, Alessia Di Costanzo, Eric Bruckert, Marcello Arca. Evaluation of efficacy and safety of antisense inhibition of apolipoprotein C-III with volanesorsen in patients with severe hypertriglyceridemia. //Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2020; 21(14):1675-1684

<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1787380>

101. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, Graham MJ, Hughes SG, Yu R, Singleton W, Baker BF, Bhanot S, Crooke RM. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. //Diabetes Care. 2016;39(8):1408–1415. doi: 10.2337/dc16-0126.

102. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurh E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Crooke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. // N Engl J Med. 2017;377(3):222–232

103. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, Chyu KY, Sasiela WJ, Chan KC, Brisson D, Khoury E, Banerjee P, Gusarova V, Gromada J, Stahl N, Yancopoulos GD, Hovingh GK. ANGPTL3 inhibition in homozygous

familial hypercholesterolemia. //N Engl J Med. 2017; 377(3):296–297. DOI: 10.1056/NEJMc1705994

104. Raul D. Santos, P. Barton Duell, Cara East, John R. Guyton, Patrick M. Moriarty, Wai Chin, Robert S. Mittleman. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. //Eur Heart J. 2015; 36(9): 566–575. Published online 2013 Dec 23. doi: 10.1093/eurheartj/eh549

105. Željko Reiner. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Novel Targets for Anti-atherosclerotic Therapy. //Korean Circ J. 2018 Dec; 48(12): 1097–1119. Published online 2018 Oct 31. doi: 10.4070/kcj.2018.0343

106. Charles Daniel Meyers, Karine Tremblay, Ahmed Amer, Jin Chen, Liewen Jiang, Daniel Gaudet. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. //Lipids Health Dis. 2015; 14: 8. doi: 10.1186/s12944-015-0006-5

107. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. Curr Opin Lipidol. 2015; 26:484-491.

108. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013; 381:40-46.

109.. М.А. Ажигирова, Г.Г. Белозерская, А.Л. Берковский, Л.С. Бирюкова, В.В. Богданова, А.Ю. Буланов, С.А. Васильев, А.В. Власова, А.И. Воробьев П.А. Воробьев, Г.М. Галстян, Л.Л. Головкина, Т.В. Голосова, В.М. Городецкий, Г.Т. Гурия, И.А. Демидова, С.И. Донсков, Н.Г. Дризе, Н.Н. Дрозд, И.В. Дубинкин, В.М. Егоров, Ю.М. Зарецкая, Б.В. Зингерман, Е.А. Зотиков, Р.С. Каландаров, Н.Н. Калинин, А.В. Карякин, Н.Д. Качалова, Л.Г. Ковалева, Г.И. Козинец, А.А. Козлов, К.Г. Копылов, Г.А. Коновалов, В.В. Кочемасов, Ю.В. Крижевская, Л.М. Кудрявцева, Е.А. Лихачева, Д.В. Лукьянцева, В.А. Макаров, В.Е. Мамонов, В.Н. Мигунов, А.В. Мисюрин, В.А. Мороков, Е.А. Никитин И.К. Никитин, М.М. Петров, Г.Н. Петрухина,

О.П. Плющ, В.М. Погорелов, Т.Ю. Полянская, Л.П. Порешина, Т.М. Простакова, Л.А. Пустовойт, Д.Е. Рузанов, А.Г. Румянцев, В.В. Рыжко, Н. Ш. Сагдиева, Я.Д. Сахибов, М.А. Сидоров, А.Б. Судариков, Г.А. Суханова, И.А. Тенцова, М.Д. Фомин, Е.М. Шулутко, С.П. Щербинина, К.В. Яцков. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии, Москва, 2006, с. 500, - 510

110. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V Пересмотр.// Атеросклероз и дислипидемии. 2012, №4: 5-52

111. Д. Килпатрик, Дж. Флеминг, С. Клайн и др.: Снижение вязкости крови после плазмафереза. Атеросклероз 1979; 32:301-306.

112. Г.А. Коновалов, С.Ю. Абрамов, П.В. Звездкин, О.В. Карнеева, И.В. Филоненко, В.С. Акопян. Экстракорпоральные методы коррекции метаболических нарушений. "Кремлевская медицина. Клинический вестник", №2, 2002г, с. 9-13.

113. Г.А. Коновалов. Иммуносорбция и реоферез в клинической практике. Достижения и перспективы. //Новые медицинские технологии в поликлинической практике материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию работы Медицинского центра Медси. 2006, с. 7-11

114. M I Ruderman, R H Palmer, M R Olarte, R E Lovelace, R Haas, L P Rowland Tarsal tunnel syndrome caused by hyperlipidemia. Reversal after plasmapheresis. Arch Neurol 1983; 40:124-125.

115. Betterigl DJ, Wakowski M, Taylor KG и др.: Лечение тяжелой диабетической гипертриглицеридемии путем плазмафереза. Ланцет 1978; 1:1368

116. О.В. Карнеева, Г.А. Коновалов, Н.Э. Дорощенко, В.С. Смольников. Применение методов гемафереза в оториноларингологии. "Кремлевская медицина. Клинический вестник", №2, 2002г, стр. 60-61.

117. В.А. Воинов, Ю.С. Гольдфарб, Г. А. Коновалов, Н. В. Костицын, В.В. Кухарчук, Ю. С. Милованов, М. М. Петров, М. А. Пирадов, Н.Н. Потехаев,

- А.А. Рагимов, И.М. Сеченова, Н. В. Стрелец, С. Д. Теребов, О.А. Титков, Е. И. Шмелев, Т. А.Федорова, Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения, Москва, 2006, с. 105-107, 125-126
118. Gerard A, Schooneman F, Guine TM и др.: Лечение путем плазмафереза пациента с гиперлипидемией и диабетическим кетоацидозом с очаговым отеком легких и острым панкреатитом. *Vox Sang* 1982; 43: 147–150.
119. Peter C. Dau, Carl J. Cardella, Edwin G. Taft, *Therapeutic Plasma Exchange Disease Compendium*, COBE Laboratories, 1983, с.141-143, 156-157
120. Peter Schuff -Werner. Extracorporeal Hemorheotherapy with Selective Plasma Protein Elimination. // *Jpn J. Apheresis*. 1997 – Vol 16. - № 1. P – 25-30.
121. Г.А. Коновалов, А.Н. Чебышев, П.В. Звездкин, Т.Л. Хаютина, С.Ю. Абрамов, В.С. Смольников, А.Г. Тоневицкий, С.Н. Покровский. Экстракорпоральные методы в лечении тяжелых форм атеросклероза, метаболического синдрома и дилатационной кардиомиопатии. "Кремлевская медицина. Клинический вестник", №4, 2001г, стр. 48-54.
122. Г.А. Коновалов, И.В. Филоненко, В.С. Акопян, О.В. Карнеева, Н.Э. Дорощенко, П.В. Звездкин, Т.Л. Хаютина, Е.В. Петухова, Т.С. Курганская, С.Н. Покровский Реоферез в клинической практике // *Кремлевская медицина, Клинический вестник*, 3/2004 г.; с. 48-53
123. Е.В. Никушкин, В.К. Решетняк и др.: *Кремлевская медицина, Клинический вестник*. 03 июля – сентябрь 2004 г.; с. 12-31
124. И.В. Филоненко, В.С. Акопян, Г.А. Коновалов, О.Б. Грешнова, Е.В. Альбицкая, С.И. Харлап. Оценка состояния окулярного и преокулярного отделов зрительного нерва у пациентов с передней ишемической оптической невропатией до и после курса плазмафереза. "Кремлевская медицина. Клинический вестник", №2, 2002г, стр. 51-54.
125. Aljouda L., Nagy L., Schulze A. !! [HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10458522/"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10458522/) ¶ Long-Term Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency with Medium-Chain Triglyceride-Enriched Diet: A Case Series¹ // *Nutrients*. 2023; 15(16): 3535. doi: 10.3390/nu15163535

Приложение 1. Алгоритм действий при гипертриглицеридемии в зависимости от уровня липидных факторов риска для снижения риска ССЗ и развития панкреатита.

