

Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика

Т.В. Чепетова, А.Н. Мешков

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics

T.V. Chepetova, A.N. Meshkov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Обзор посвящен современным представлениям об этиологии и патогенезе гипертриглицеридемии (ГТГ), а так же ее причинной роли в развитии ряда заболеваний. Приведены данные об обмене триглицеридов в норме, основных причинах ГТГ, ее клиническом значении и диагностических подходах у пациентов с этим нарушением. ГТГ, несмотря на важную роль в развитии атеросклероза, панкреатита, болезни Альцгеймера, преэклампсии, остается мало освещенной проблемой для практикующего врача.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, диагностика, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

The review is devoted to modern views on hypertriglyceridemia (HTG) etiology and pathogenesis, and its casual role in some disease development. Data on normal TG metabolism, main causes of HTG, its clinical role and diagnostics are discussed. Even though HTG plays an important role in atherosclerosis, pancreatitis, Alzheimer disease, pre-eclampsia development, it is still inadequately described, from clinicians' point of view.

Key words: Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, diagnostics, atherosclerosis, coronary heart disease.

Введение

Ведущей причиной смертности с середины XX – начала XXI веков в индустриальных странах является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая возникает в результате атеросклероза коронарных сосудов. В патогенезе ИБС основное внимание сфокусировано на холестерине липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) как основном факторе риска (ФР). Однако у многих пациентов с ИБС имеет место дислипидемия (ДЛП), характеризующаяся комбинацией нарушений в содержании триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) плазмы крови даже без повышения уровня ХС ЛНП [1]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) может служить ключевым фактором в развитии ИБС, поскольку в ряде исследований продемонстрирована связь между повышенным уровнем ТГ плазмы и увеличением риска ИБС даже после исключения других ФР [2]. В исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster study) было показано отчетливое увеличение риска инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) при повышении концентрации ТГ с 2,3 до 9,0 ммоль/л, особенно когда отношение

ЛНП/ЛВП > 5 [3]. В исследовании Helsinki Heart Study отмечено, что риск ИБС увеличивается в 3,8 раза при отношении ХС ЛНП/ХС ЛВП > 5 на фоне уровня ТГ > 2,3 ммоль/л [4]. The Copenhagen Male Study продемонстрировало, что при повышении содержания ТГ > 1,6 ммоль/л частота случаев ИБС возрастала с 4,6% до 11,5% [5]. В одном из крупных мета-анализов было подтверждено, что ТГ являются независимым ФР ИБС; повышение уровня ТГ на 1,0 ммоль/л сопровождается увеличением риска заболевания на 32% у мужчин и на 76% у женщин [6].

ГТГ ассоциируется с рядом других заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, артериальная гипертензия (АГ), панкреатит, преэклампсия [7-9].

В повседневной клинической практике врачи самых разных специальностей сталкиваются с тем или иным видом нарушений липидного обмена. Однако, если гиперхолестеринемия (ГХС) довольно хорошо освещена в литературе, то теме ГТГ уделено меньше внимания.

Настоящий обзор ставит своей целью дать современные представления об этиологии, патогенезе и клинической диагностике различных форм ГТГ.

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 414-67-98
Факс: (495) 414-67-97
e-mail: meshkov@cardio.ru

Метаболизм ТГ

В метаболизме ТГ можно условно выделить два пути: экзогенный и эндогенный [1,3]. При экзогенном пути на начальном этапе жир, поступающий с пищей и пройдя процесс пищеварения в кишечнике, в виде β -моноголициридов, α -моноголициридов, глицерина и жирных кислот (ЖК) поступает в энтероциты посредством мицеллярной диффузии. В энтероцитах происходит ресинтез из этих компонентов эндогенных ТГ и фосфолипидов (ФЛ). ХС попадает в энтероцит путем как простой диффузии, так и активным транспортом с участием белков транспортеров семейства ABC. В энтероцитах также синтезируются апобелки (апо В-48, апо А-I, апо А-II, апо А-IV). Все эти компоненты, соединяясь в цистернах гладкоэндоплазматического ретикулума (ГЭР), образуют хиломикроны (ХМ) [3,10,11].

ХМ секретируются в кровоток, где транспортируют ЖК, ТГ, ФЛ к периферическим тканям, преимущественно к сердцу и скелетной мускулатуре, в жировую ткань, молочные железы [12]. В результате контакта ХМ со стенкой капилляров периферических тканей и гидролиза под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ), находящейся на эндотелии сосудов, происходит образование ремнант ХМ с освобождением свободных ЖК (СЖК), которые в свою очередь захватываются CD36-рецепторами периферических тканей [13]. Следует отметить, что для активации ЛПЛ необходимо участие апо С-II, в то время как апо С-III выступает в качестве ингибитора ЛПЛ [14].

Ремнантные частицы, содержащие ТГ, ФЛ, ХС, апо С, апо Е, апо В-48, захватываются ЛНП-рецептором печени и периферических тканей, LRP (lipid related protein) и ЛОНП-рецептором периферических тканей — скелетная и сердечная мускулатура, жировая ткань, мозг [10,11,13]. ЛНП-рецептор находится в печени, половых железах, надпочечниках, осуществляет специализированный захват частиц, содержащих апо В-100 и апо Е-4 (преимущественно ЛНП, ЛПП, ремнант ХМ) [12,13]. LRP-рецептор функционирует в печени, имеет структурное сходство с ЛНП-рецептором и взаимодействует с апо Е-4 [13]. Что касается действия ЛОНП-рецептора, то следует обратить внимание на то, что он работает в сложной взаимосвязи с ЛПЛ, гидролизующей ХМ и ремнанты ХМ. Захват ХМ и ремнант ХМ ЛОНП-рецептором увеличивается в дополнении апо Е и ингибируется ЛПЛ. В противоположность ЛНП-рецептору, ЛОНП-рецептор связывается преимущественно с липопротеидами, содержащими апо Е-2 и апо Е-3 [15].

Эндогенный путь условно начинается с трансформации метаболитов в печени и ресинтеза из ТГ, ФЛ, ХС, а также апо В-100, апо Е, апо С-II ЛОНП, которые секретируются в кровоток [1,3]. В кровяном русле в результате контакта с эндотелием сосу-

дов под действием фермента, переносящего эфиры ХС (СЕТР-cholesteryl ester transfer protein), фермента, переносящего ФЛ (PLTP-phospholipid transfer protein), и частичного действия ЛПЛ ЛОНП превращаются в ЛПП, а затем под действием печеночной липазы — в малой плотности ЛНП. ЛПП и ЛНП, богатые ХС, подвергаются захвату периферическими тканями через ЛНП-рецептор [13].

Поверхностные ФЛ и протеины, которые образуются в результате гидролиза ХМ и ЛОНП, переходят в антиатерогенный пул ЛВП, бедный липидами и обогащенный апо А-I, синтезирующийся печенью и слизистой кишечника [16]. ЛВП забирают свободный ХС из тканей и макрофагов с помощью ABC-A1 транспортера, а плазменная лецитин-холестеролацетилтрансфераза (ЛХАТ) превращает свободный ХС в эстерифицированный. ЛВП захватываются SR-BI рецепторами печени [17].

Помимо основного участия в катаболизме ТГ, ЛПЛ обладает некоторыми другими функциями, в частности, она способствует взаимодействию липопротеинов с эндотелиальной поверхностью, тем самым увеличивая захват атерогенных ремнантных частиц в печени [18]. Увеличение уровней апо С-III — ингибитора активности как ЛПЛ, так и гидролиза ХМ и ЛОНП, связано с повышением содержания ЛОНП и уменьшением их фракционного катаболизма, что приводит к развитию ГТГ [14].

Патофизиологическая основа атерогенной природы ТГ

ГТГ может влиять на развитие ИБС несколькими путями. Во-первых, ХМ, ЛОНП и их ремнанты могут играть прямую роль в атерогенном процессе: связывание липопротеинов, обогащенных ТГ, с эндотелием стенок артерий происходит одновременно с их гидролизом под действием ЛПЛ с образованием ремнант, которые могут пенетрировать сосудистую стенку и захватываться макрофагами и гладкомышечными клетками (ГМК), а высвобождающиеся из них СЖК обладают прямым повреждающим действием на эндотелий [10,11,13]. ЛПЛ, которая в норме усиливает метаболизм ТГ в мышцах и жировой ткани, может также оказывать проатерогенное действие. Сами макрофаги продуцируют ЛПЛ, которая может увеличивать их эндотоксикоз сосудистой стенкой, однако, точные механизмы этого остаются неясными [18]. Увеличение концентрации ХМ и/или ЛОНП стимулирует СЕТР-опосредованную эстерификацию ХС, в связи с чем ЛПП и ЛНП будут доставлять больше ХС в сосудистую стенку [16,17]. Показано, что увеличение ЛОНП сопровождается повышением секреции в плазму апо В и может приводить к повышению уровня ЛНП и снижению ЛВП [3]. Связь между повышенным уровнем ТГ и риском ИБС основана на присутствии так называемого «атерогенного липидного профиля», представляю-

шего собою повышение ТГ, малых плотных ЛНП и снижение ХС ЛВП. Малые плотные ЛНП отличаются увеличенной способностью к окислению и пенетрации в сосудистую стенку [13]. Уменьшение содержания ЛВП может ограничивать антиатерогенные функции этого класса липопротеинов, включающие обратный транспорт ХС, антиоксидантные эффекты, антипролиферативную активность [16].

Роль ГТГ в генезе других заболеваний

Точный патогенез вторичных панкреатитов, вызванных тяжелой ГТГ, а также хиломикронемией, остается неясным. Предполагают, что основным является химическое повреждение эндотелия сосудов токсическими ЖК и лизолектином, образующимися из ХМ под действием панкреатической липазы, а также выделяющимся в ответ на это трипсиногеном, который нарушает микроциркуляцию в тканях поджелудочной железы [8]. В ряде исследований продемонстрировано, что сочетание ГТГ и низкого уровня ЛВП коррелирует с более высокими значениями артериального давления (АД), разница по сравнению с контрольной группой составляла до 10 мм рт. ст. [7]. Поскольку в метаболизме триглицеридобогащенных липопротеинов плазмы апо Е играет ключевую роль, то нарушения его обмена совместно с ГТГ могут участвовать в развитии заболеваний, связанных с транспортом липидов. Например, существует связь между полиморфизмом гена апо Е, приводящим к его изоформе апо Е-4, и повышением ЛНП, что существенным образом влияет на транспорт ХС в нейронах мозга. Апо Е синтезируется и секретируется главным образом гепатоцитами печени, а в центральной нервной системе астроцитами и микроглией, оказывая важное влияние на обмен плазменных липопротеинов, рост и дифференцировку нейронов. Наличие изоформы апо Е-4 приводит к увеличению образования амилоидных бляшек и внутринейрональных нейрофибриллярных узелков, являющихся нейропатологическими маркерами болезни Альцгеймера. Подчеркивается 4-кратное увеличение риска развития болезни у гетерозигот и 14-кратный риск у гомозигот по апо Е-4 [9].

Классификация ГТГ

В зависимости от повышения уровня ТГ принято выделять три степени ГТГ — пограничное повышение ТГ, высокий уровень ТГ и очень высокий уровень ТГ (таблица 1).

«Пограничное повышение ТГ» от 1,7 до 2,3 ммоль/л. В большинстве случаев такое повышение ТГ обусловлено факторами, связанными с образом жизни и характером питания, избыточным весом (ожирением), гиподинамией, курением, алкоголизмом. Вторичные причины ГТГ, такие как сахарный диабет 2 типа (СД-2), хроническая почечная недостаточность (ХПН), нефротический синдром,

болезнь Кушинга, липодистрофия, беременность, прием лекарств, влияющих на обмен липидов — β -адреноблокаторы, кортикостероиды, эстрогены, тамоксифен, также могут быть ответственны за повышение содержания ТГ. Генетические факторы играют на этом уровне меньшую роль [12,19].

Что касается приобретенных факторов, провоцирующих развитие ДЛП вообще, проведено несколько исследований, оценивших связь образа жизни и вредных привычек с развитием ДЛП. Показано, что курение повышает уровень ТГ на 0,15 ммоль/л и снижает содержание ХС ЛВП на 0,09 ммоль/л с каждыми 20 выкуренными сигаретами, а избыточное потребление алкоголя связано со значительным повышением липопротеинов, богатых ТГ, и признано одной из наиболее частых причин ГТГ; так каждый прием 23 г алкоголя увеличивает уровень ТГ в среднем на 0,11 ммоль/л и повышает концентрацию ХС ЛВП на 0,06 ммоль/л [20,21]. В ряде работ оценивались эффекты физической нагрузки (ФН); оказалось, что степень влияния ее на липиды зависит от характера ФН: прогулка длительностью > 6000 шагов в день снижает содержание ТГ на 0,11 ммоль/л и повышает уровень ХС ЛВП на 0,08 ммоль/л, тяжелая ФН (бег или плавание) — на 0,11 и 0,13 ммоль/л, соответственно, на каждые 300 ккал ФН. Диета с уменьшенным потреблением насыщенных жиров и ХС приводит к снижению общего ХС (ОХС) на 0,52 ммоль/л, ТГ на 0,45 ммоль/л и повышению концентрации ХС ЛВП на 0,13 ммоль/л [21].

Часто повышение ТГ крови связано с СД [22,23]. Количественные и качественные изменения инсулина при СД приводят к нарушению его взаимодействия с адипоцитами, что сопровождается усилением внутриклеточного гидролиза ТГ и высвобождением неэстерифицированных ЖК (НЭЖК). Избыток НЭЖК в условиях относительного дефицита инсулина и сниженной его активности приводит к сложным изменениям метаболизма липидов плазмы. Во-первых, повышается уровень ЛОНП плазмы, увеличенное содержание их ассоциируется с постпрандиальной гиперлипидемией (ГЛП), которая усиливается при нарушенной активности ЛПЛ. Последняя прямо коррелирует с ИБС. С другой стороны, известно, что ремнантные частицы могут переносить большее количество ХС к макрофагам, чем ЛНП-частицы. Во-вторых, снижается концентрация ХС ЛВП в плазме, что означает уменьшение выхода ХС из периферических тканей в печень. Когда уровень ХС ЛВП снижается, антиоксидантная и антиатерогенная активность ЛВП уменьшается. ЛНП-частицы становятся меньшей плотности и размеров, что усиливает их окисляемость и способность пенетрировать в сосудистую стенку. ГТГ способствует тромбогенным сдвигам в системе коагуляции, что может способствовать развитию тромбоза. В результате отмеченных механизмов ДЛП при СД

Таблица 1

Классификация ГТГ по степеням		
Классификация уровней ТГ плазмы	Причины повышения ТГ	Клиническое значение
Нормальные ТГ (до 1,69 ммоль/л)		
Пограничное повышение ТГ (1,69-2,24 ммоль/л)	Модифицируемые: • ожирение • гиподинамия • курение • алкоголизм Вторичные: • СД-2 • ХПН и нефротический синдром • синдром Кушинга • прием некоторых лекарственных препаратов Генетические: различные генетические полиморфизмы	Часто сопровождают 1) атерогенную ДЛП: • повышение малых ЛНП • снижение ХС ЛВП 2) МС: • повышение АД • ИР • протромботический статус • провоспалительный статус
Умеренная ГТГ (2,25-5,5 ммоль/л)	Модифицируемые: те же Вторичные: те же Генетические причины: - Семейная комбинированная ГЛП - Семейная ГТГ - Полигенная ГТГ - Семейная дисбеталипопротеинемия	• Повышение атерогенных ремнант липопротеинов • Маркеры МС и атерогенной ДЛП
Тяжелая ГТГ (> 5,6 ммоль/л)	Комбинация причин (см. выше) Наследственный дефицит ЛПЛ Наследственный дефицит апо С-II	• МС, СД-2 и повышение риска ИБС • Повышение риска острого панкреатита (при ТГ > 11 ммоль/л) • Синдром хиломикронемии (> 22 ммоль/л): • эруптивные ксантомы • печеночный стеатоз • липемия сетчатки • деменция • панкреатит

высоко коррелирует с риском развития ИБС [24,25]. Таким образом, пограничное повышение ТГ часто является компонентом атерогенной ДЛП, включающей повышенное содержание мелких плотных ЛНП, сниженный ХС ЛВП, и метаболического синдрома (МС).

«Высокий уровень ТГ» (до 2,3- 5,5 ммоль/л). В большинстве случаев высокая ГТГ обусловлена комбинацией генетических и негенетических факторов. У многих пациентов отмечается инсулинорезистентность (ИР), МС и абдоминальный тип ожирения (АО). Однако преобладающее значение имеют генетические составляющие. Во многих семьях частота этой ДЛП значительно повышена, что свидетельствует о ее наследственной природе. Выделяют три формы генетически детерминированного повышения ТГ плазмы крови.

При семейной, комбинированной гиперлипидемии (СКГЛ) увеличивается концентрация как ХС, так и ТГ. Характерной биохимической особенностью заболевания является усиленный синтез ЛОНП в печени. СКГЛ ассоциируется с повышенным риском ИБС. Эта ДЛП — одна из самых частых форм ГТГ, встречается у 1-3% лиц взрослой популяции, и ее частота возрастает до 20% у пациентов с первич-

ным ИМ. К сожалению, какие-либо специфические клинические особенности заболевания отсутствуют. Диагноз СКГЛ обычно ставят на основании наличия у пациента повышенных уровней ХС (≥ 6 ммоль/л), ТГ=1,7-10 ммоль/л, апо В-100 > 1200 мг/л, и разнообразных фенотипов ГЛП у родственников. Патогенез метаболических нарушений при СКГЛ характеризуется аномальным увеличением продукции апо В-100 при нормальном или нарушенном клиренсе ТГ. Предполагают, что увеличение синтеза апо В в печени связано с повышенным притоком периферических СЖК вследствие дефекта метаболизма СЖК в адипоцитах. Кроме того, СЖК активируют глюконеогенез в печени. Повышение синтеза глюкозы сопровождается усилением секреции инсулина поджелудочной железой для поддержания нормогликемии и, таким образом, повышенной концентрацией инсулина плазмы, что ассоциируется с синдромом ИР. Нарушение гормонального влияния на уровне адипоцитов уменьшает захват ими СЖК, в результате чего напрямую повышается концентрация СЖК в плазме, которые совместно с ИР ингибируют активность этого фермента, повышают высвобождение из эндотелиальных клеток и усиливают захват ЛПЛ печенью. Таким образом,

нарушенный метаболизм СЖК патофизиологически связан с гиперпродукцией апо В в печени, частичным дефицитом ЛПЛ и ИР [26,27].

Что касается генетической основы СКГЛ, то остается неясной природа генетического дефекта. Показано, что наследование фенотипа СКГЛ сложное. Сегрегационный анализ свидетельствует о том, что уровни апо В, ТГ, ЛНП регулируются многими генами. Проведенные исследования определили несколько хромосомных регионов, ответственных за профиль липидных нарушений при СКГЛ, и которые значительно варьировали в разных популяциях: 1q21, 2q31, 2p25.1, 10p11.2, 11p14.1-q12.1, 16q24.1, 21q21 [26,27].

Случаи повышения содержания ТГ без сопутствующего роста ХС плазмы крови у членов одной семьи относят к семейной ГТГ (СГТГ). У многих пациентов с СГТГ также отмечается ожирение или другие проявления МС. Биохимические особенности этой формы ДЛП – повышенное содержание ЛОНП и ХМ, при нормальном уровне ХС плазмы крови, что фенотипически проявляется IV или V типом ГЛП, также отмечается сниженный уровень ХС ЛВП [28].

Причиной этого заболевания является умеренное снижение активности ЛПЛ, в результате мутаций гена ЛПЛ, причем для развития заболевания достаточно повреждения одного аллеля данного гена. Если мутации происходят в двух аллелях гена ЛПЛ, это приводит к более существенному повышению уровня ТГ, в основном за счет ХМ, и проявляется I типом ГЛП [28,29]. Более подробно о гомозиготной форме дефицита ЛПЛ будет сказано ниже.

К третьей форме генетически обусловленного высокого уровня ТГ относятся семейная дисбеталипопротеинемия или ГЛП III типа. Причиной данного заболевания, как правило, является сочетание генотипа апо E2/E2 и дополнительного генетического или метаболического фактора. Эти дополнительные факторы приводят к: повышению синтеза липопротеинов; нарушению липолиза липопротеинов; снижению захвата ремнантных частиц печенью. Наиболее известные факторы, способствующие развитию ГЛП III типа – гипотиреоз, ожирение, СД и чрезмерное употребление алкоголя [20,21].

Гомозиготы по апо E-2 имеют следующие особенности метаболизма липидов. У пациентов с III типом ГЛП обычно повышено содержание ХС, ТГ, ЛПП и ЛОНП в плазме, тогда как содержание ЛНП и ЛВП снижено. Накопление ремнантных частиц в плазме пациентов с семейной дисбеталипопротеинемией является наиболее характерным биохимическим маркером этого заболевания. Ремнантные липопротеины представлены двумя разными классами: ремнантами ХМ кишечного и ЛПП печеночного происхождения. Первичный метаболический дефект, лежащий в основе данного заболевания, состоит в нарушении связывающей способности апо E-2 в составе ХМ и ЛОНП с ЛНП и LRP-рецептора-

ми печени. В результате нарушается захват ремнант ЛОНП и ХМ печенью, что способствует их аккумуляции в плазме. Клинически III тип ГЛП проявляется ладонными стриями, тубероэруптивными ксантомами, распространенным атеросклерозом [19,30]. Диагностика базируется на следующих признаках: повышение уровня ХС и ТГ плазмы крови; генотип апо E2/E2; ладонные стрии; отношение ЛОНП/ТГ > 0,7; наличие сливающихся β - и пре- β -полос на липидофореграмме. Диагностика III типа ГЛП представляет определенные сложности по ряду причин: врачи мало знакомы с этим заболеванием; типичные кожные проявления встречаются не часто; поскольку заболевание является аутосомно-рецессивным, требуется сбор семейного анамнеза не менее чем у трех поколений; клинически заболевание схоже с СКГЛ и другими формами ГТГ [30].

Пациенты с III типом ГЛП обычно очень хорошо реагируют на терапию. В некоторых случаях только диета и лечение сопутствующей патологии (ожирения, гипотиреоза, СД) нормализуют уровень липидов плазмы. Однако большинству пациентов с III типом ГЛП в дополнение к диете требуется липид-снижающая терапия.

«Очень высокий уровень ТГ» подразумевает повышение концентрации ТГ плазмы крови > 5,6 ммоль/л [19] вследствие хиломикронемии и повышения уровня ЛОНП. При наиболее тяжелых формах содержание ТГ обычно > 11 ммоль/л. При выраженной хиломикронемии содержание ТГ в плазме может быть даже > 100 ммоль/л. В связи с увеличением концентрации ХМ, содержащих как ХС пищи, так и синтезируемый кишечником, а также из-за повышенного уровня ЛОНП, которые тоже содержат ХС, может наблюдаться сопутствующее повышение уровня ОХС ≥ 30 ммоль/л без увеличения концентрации ХС ЛНП. Случаи тяжелой ГТГ могут носить семейный (генетический), вторичный (индуцированный) или смешанный характер. При этом наблюдается как повышение синтеза ЛОНП печенью (семейные формы, СД, ожирение, употребление алкоголя, прием эстрогенов), так и снижение липолиза ЛОНП и ХМ (генетические факторы, гипотиреоз, применение β -адреноблокаторов, СД). Частота тяжелой ГТГ (> 10 ммоль/л) оценивается как 1 случай на 1 тыс. среди взрослых [12].

В некоторых случаях тяжелая ГТГ может быть связана с наследственным дефицитом ЛПЛ. Это заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и проявляется ГЛП I (в гомозиготном состоянии) или V (в гетерозиготном состоянии) типа [28]. Большинство мутаций в гомозиготном состоянии гена ЛПЛ приводит к полной утрате активности фермента, однако гомозиготная форма заболевания встречается чрезвычайно редко – 1 случай на 1 млн. в общей популяции. У гетерозигот отмечается умеренное уменьшение активности ЛПЛ и повышение уровня ТГ плазмы, сочетающиеся со снижением ХС

Таблица 2

Сравнение наследственных форм ГТГ

Название	Дисбеталипопротеинемия	Комбинированная ГЛП	Семейная ГТГ
Частота	1 на 170 в гомозиготном состоянии	1-3% общей популяции	1 на 1 млн. в гомозиготном и 1 на 500 в гетерозиготном состоянии
Критерии	III тип	Комбинированная ГЛП	I или V тип
Причина	Дефект гена апо Е-2 в гомозиготном состоянии	Моногенный или полигенный характер дефекта нескольких хромосомных регионов	Дефект гена ЛПЛ и/или апо С-II в гомозиготном (I тип) или гетерозиготном состоянии (VI и V типы)
Уровень ХС	Как правило, до 10 ммоль/л	> 6 ммоль/л	Может быть норма или повышение до 30 ммоль/л
Уровень ТГ	До 10 ммоль/л	1,5-10 ммоль/л	> 10 ммоль/л
Электрофорез липидов	Ремнанты ЛОНП, ЛПП-β-липопротеины	ЛОНП-пре-β липопротеины	ХМ, ЛОНП, ремнанты
Медикаментозная терапия	Статины, фибраты	Статины, фибраты, никотиновая кислота	Плазмаферез, фибраты

ЛВП [29]. У носителей разных типов мутаций гена ЛПЛ, приведших к снижению постгепариновой плазменной активности ЛПЛ от 22% до 53% и уменьшению концентрации ХС ЛВП на 0,08-0,25 ммоль/л выявлено повышение риска ИБС в 1,2-4,9 раза по данным мета-анализа 29 исследований [2,31,32]. Также показано, что курение в дополнение к мутации ЛПЛ увеличивало риск ИБС [33].

Четкие клинические критерии выраженной ГТГ отсутствуют. Однако характерной особенностью являются эруптивные ксантомы, представляющие собой желтые папулы на разгибательной поверхности рук и ног, коленей и спине. Довольно часто гепатоспленомегалия, жировое перерождение печени в этом случае может сопровождаться повышением трансаминаз. Следующим проявлением является липемия сетчатки — бледное глазное дно, в котором артерии и вены сетчатки выглядят белыми. Самым тяжелым прямым осложнением высокой ГТГ (> 20-30 ммоль/л) является острый панкреатит, который развивается вследствие гидролиза ТГ под действием липазы поджелудочной железы и высвобождения СЖК, вызывающих местное повреждение железы. Могут иметь место гиперурикемия и симптомы периферической нейропатии [12,28].

Тактика обследования лиц с выраженной ГТГ основана на:

- измерении содержания плазменных ТГ в сопоставлении с уровнями ХС, ХС ЛВП стандартными биохимическими методами;
- проведении типирования ГТГ с помощью электрофореза липопротеидов;
- исключении вторичного, индуцированного сопутствующими заболеваниями и состояниями, генеза заболевания: определение уровня глюкозы крови, маркеров функции печени и почек;
- для исключения либо подтверждения дефекта на уровне ЛПЛ желательное определение постгепариновой активности ЛПЛ и ее массы;
- для выявления уровня метаболического дефекта и/или исключения других наследственных форм целесообразно определить кофакторы апо С-II, апо Е, ингибитора ЛПЛ — апо С-III [12,34].

Наиболее достоверным в идентификации типа ГТГ является генетическое исследование на предмет выявления мутаций генов, ответственных за вышеуказанные ключевые регуляторы метаболизма ТГ [10,11,28]. Сравнение различных наследственных форм ГТГ представлено в таблице 2.

В заключение целесообразно подчеркнуть важность выяснения причины ГТГ в каждом отдельном случае повышения уровня ТГ у пациентов, т.к. от этого может зависеть выбор медикаментозной терапии, а также оценка прогноза и степени

Литература

1. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis. Role of abnormal triglycerid-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002; 106: 2137-42.
2. Wittrop HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 2901-7.
3. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to treatment. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1174-80.
4. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992; 85: 37-45.
5. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of popu-

- lation-based prospective studies. *J Cardiovasc risk* 1996; 3: 213-9.
7. Sprecher DL, Harris BV. Higher triglycerides, lower high-density lipoprotein cholesterol and higher systolic blood pressure in lipoprotein lipase-deficient heterozygotes. *Circulation* 1996; 94: 3239-45.
8. Okura Y, Hayashi K. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24): 3691-5.
9. Stojakovic T, Scharnagl H, Marz W, Apo E: crossroads between Alzheimers disease and atherosclerosis. *Sem vas med* 2004; 4(3): 279-85.
10. Evans V, Kastelein JJP. Lipoprotein lipase deficiency-rare or common? *Cardiovascular drugs and therapy* 2002; 16: 283-7.
11. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res* 2002; 43: 1997-2006.
12. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362: 717-31.
13. Lusis ALJ, Fogelman AIM. Genetic Basis of Atherosclerosis. Clinical Implications. *Circulation* 2004; 110: 2066-71.
14. Le N-A, Cibson JC. Independent regulation of plasma apolipoproteins CII and CIII concentrations in very low density and high density lipoproteins: implications for the regulation of the catabolism of these Lipoproteins. *J Lipid Res* 1988; 29: 669-77.
15. Sadao Takahashi, Juro Sakai. The Very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor Proctor SD. Retention of fluorescent labeled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall evidence that. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 497-8.
16. Ansell BJ, Watson KE. High-density lipoprotein function. *JACC* 2005; 46: 1792-8.
17. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL Cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1252-60.
18. Bahaev VR. Macrophage LPL promotes foam cell formation and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 26293-9.
19. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3157-373.
20. Hata Y, Nakajima K. Life-style and serum lipids and lipoproteins. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7(4): 177-97.
21. Lee WY, Jung CH, Park JS, et al. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(1): 70-7.
22. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-9.
23. Erkelens DW. Diabetic dyslipidaemia. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl): H27-30.
24. Horward BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84: 28j-32.
25. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(Suppl 1): S19-27.
26. De Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. *Sem vas med* 2004; 4(3): 229-39.
27. Shoulders CC, Jones EL, Naoumova RP. Genetics of familial hyperlipidemia and risk of coronary heart disease. *Hum molec genet* 2004; 13: R149-60.
28. Tompson GP. A handbook of hyperlipidaemia. Current Science, Ltd. London 1990: 118-24.
29. Talmud PJ. Genetic determinants of plasma triglycerides: impact of rare and common mutations. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 191-9.
30. Smelt AHM, de Beer F. Apolipoprotein E and Familial Dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical and genetic aspects. *Sem vas med* 2004; 4(3): 249-57.
31. Wittrup HH, Nordestgaard BJ. A common mutation in lipoprotein lipase confers a 2-fold increase in risk of ischemic cerebrovascular disease in women but not in men. *Circulation* 2000; 101: 2393-7.
32. Jukema JW. The Asp 9 Asn mutation in the Lpl gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 1913-8.
33. Talmud PJ, Dujac S. Substitution of D9N of LPL markedly augment risk of coronary heart disease in man smokes. *Atherosclerosis* 2000; 149: 75-81.
34. Murase T, Ymada N. Decline of postheparin plasma lipoprotein lipase in acromegalic patients. *Metabolism* 1980; 29: 666-72.

Поступила 14/04-2006