

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.15

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ: СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Бакалейко В. В., Реутова О. В., Алиева М. С., Бараташвили Г. Г., Костарева А. А., Алиева А. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бакалейко Виктория Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: bakaleyko_vv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 06.05.2024
и принята к печати 23.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Повышение уровня триглицеридов (ТГ) вносит вклад в формирование величины сердечно-сосудистого риска у пациентов, в том числе с целевыми значениями липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) [1]. Однако многообразие этиологических факторов и патогенетических паттернов гипертриглицеридемии, их сочетания у одного и того же пациента зачастую затрудняют предикцию рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, острого панкреатита, в связи с этим и выработку оптимальной стратегии ведения данной категории пациентов.

В обзоре представлены данные эпидемиологических и генетических исследований, обсуждены сложные вопросы диагностики и ведения пациентов, включая эфферентные методы лечения, а также перспективы инновационной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: аферез, генетика, гипертриглицеридемия, многофакторная хиломикронемия, острый панкреатит, сердечно-сосудистые заболевания, синдром семейной хиломикронемии.

Для цитирования: Бакалейко В.В., Реутова О.В., Алиева М.С. и др. Гипертриглицеридемия: сложные вопросы диагностики, терапевтические перспективы. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024; 4(3):194-205. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-194-205. EDN: MZSDRZ

HYPERTRIGLYCERIDEMIA: DIAGNOSTIC ISSUES, THERAPEUTIC STRATEGIES

Bakaleiko V. V., Reutova O. V., Alieva M. S., Baratashvili G. G., Kostareva A. A., Alieva A. S.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Bakaleyko Viktoria V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: bakaleyko_vv@almazovcentre.ru

Received 06 May 2024; accepted 23 May 2024.

ABSTRACT

Elevated levels of triglyceride-rich lipoproteins contribute to the residual cardiovascular risk in patients, including those with optimally controlled low-density lipoproteins. However, the variety of etiological factors, pathogenetic patterns of hypertriglyceridemia and their combinations, often bring complexity to prediction of the risks of atherosclerotic cardiovascular disease, acute pancreatitis, and therefore the optimal management. The review presents data from epidemiological and genetic studies, discusses complex issues of diagnosis and management strategies, including apheresis, as well as the prospects of innovative therapy.

Key words: acute pancreatitis, apheresis, cardio-vascular diseases, familial chylomicronemia syndrome, genetics, hypertriglyceridemia, multifactorial chylomicronemia.

For citation: Bakaleiko VV, Reutova OV, Alieva MS, et al. Hypertriglyceridemia: diagnostic issues, therapeutic strategies. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(3):194-205. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-194-205. EDN: MZSDRZ

Список сокращений: АСО — ингибитор антимисмыслового олигонуклеотида, ЖК — жирные кислоты, КИ — клинические испытания, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ОП — острый панкреатит, ПЖ — поджелудочная железа, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС-ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ХС-ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ААV — аденоассоциированный вирусный вектор, МТР — microsomal triglyceride transfer protein (микросомальный белок-переносчик триглицеридов).

ДАННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С биохимической точки зрения в семейство липопротеидов, богатых ТГ, входят ремнанты, хиломикроны, липопротеиды промежуточной плотности (ХС-ЛПП) и липопротеиды очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) [2]. В крови ТГ и эфиры холестерина циркулируют внутри ядра липопротеидов, которые покрыты монослоем из фосфолипидов и свободного холестерина, структуру стабилизируют аполипопротеины (Апо). Аполипопротеин В (апоВ) является основным структурным белком в липопротеидах, богатых ТГ, и представлен либо в виде апоВ-100, вырабатываемого в печени, либо в виде укороченной формы, апоВ-48, вырабатываемой в тонком кишечнике. Липопротеиды очень низкой плотности, образующиеся в печени, содержат апоВ-100 и метаболизируются до ремнант ЛОНП, ХС-ЛПП и ХС-ЛНП. Хиломикроны, образующиеся в кишечнике, крупнее и содержат апоВ-48, также метаболизируются до ремнант, но не до ХС-ЛПП и ХС-ЛНП. При умеренно повышенных уровнях ТГ в плазме увеличивается секреция крупных частиц ХС-ЛОНП, обогащенных ТГ и хиломикронами, что в сочетании с неоптимальным действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) при ожирении, инсулинорезистентности и/или сахарном диабете (СД) [3] приводит к накоплению ремнант в плазме крови. Чем дольше ремнанты остаются в обращении, тем больше они обогащаются ХС — содержание ХС в таких ремнантах может превышать 7500 молекул на частицу (против 2000–2700 в ХС-ЛНП) [4].

Согласно данным эпидемиологических исследований, среди населения развитых стран 27 % женщин и 45 % мужчин имеют повышенный уро-

вень ТГ в плазме — 1,7–5,7 ммоль/л соответственно, а 0,5 % женщин и 1,8 % мужчин — уровни ТГ выше 5,7 ммоль/л [5]. В метаанализе с включением 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32 % у мужчин и на 76 % — у женщин. Показано, что у пациентов с ТГ > 2,3 ммоль/л и одновременно ХС-ЛВП < 0,8 ммоль/л риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС-ЛВП [6].

Представленные данные согласуются с результатами крупного российского эпидемиологического исследования — ЭССЕ-РФ. Так, в работе, выполненной под руководством профессора С. А. Шальной, было показано, что повышенный уровень ТГ (более 1,7 ммоль/л) обнаружен у каждого третьего мужчины и у каждой пятой женщины [7].

Тяжелая гипертриглицеридемия (ТГ в плазме натошак > 10 ммоль/л) в серии лабораторных анализов [8, 9] увеличивает риск развития острого панкреатита (ОП) примерно в 2 раза [10, 11]. Около 25,6 % случаев ОП связаны с дислипидемией [12]. ТГ гидролизуются ЛПЛ в сосудистом русле поджелудочной железы (ПЖ) с образованием избытка свободных ЖК. Количество альбумина плазмы человека ограничено, и свободные ЖК, которые не могут с ним связаться, агрегируются в мицеллярные структуры. Эта мицеллярная структура оказывает токсическое воздействие, вызывает ишемию и ацидоз ПЖ. Кроме того, повышенный уровень хиломикронов увеличивает вязкость крови. Заметное повышение вязкости плазмы может привести к закупорке капилляров, что усугубляет ишемию и ацидоз и запускает острый панкреатит за счет активации трипсиногена [13, 14].

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДИСПОЗИЦИИ В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОГО ФЕНОТИПА

Результаты полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) демонстрируют, что патогенные варианты в нескольких генах (APOA5, GSKR, LPL и APOB) тесно связаны с предрасположенностью к гипертриглицеридемии. Фактически варианты в 32 генах [15], участвующие в метаболизме ТГ, тесно связаны с гипертриглицеридемией [16]. Однако те же локусы также связаны и с небольшим изменением концентрации ТГ в плазме в пределах нормального диапазона у здоровых людей [15, 17]. Таким образом, генетическая предрасположенность к гипертриглицеридемии определяется сочетанием распростра-

ненных вариантов с малым или незначительным эффектом и редких вариантов со значимым эффектом в генах, регулирующих выработку и/или катаболизм липопротеидов, богатых ТГ [18, 19]. В серии исследований с включением 765 человек было секвенировано девять генов, ассоциированных с гипертриглицеридемией, распространенные и редкие генетические варианты перекрестно были обнаружены у 25 % лиц. Кроме того, сложность заключается в том, что один ген (APOE) может вызывать как повышение уровня ТГ, так и ХС-ЛНП [17].

При использовании термина «семейная форма» часто подразумевается проблема, ассоциированная с дефектом в одном гене, как при семейной гиперхолестеринемии — моногенном заболевании, которое в классических случаях реализуется через дефект в гене LDLR, кодирующем рецептор к ХС-ЛНП, и в других генах, кодирующих белки, которые взаимодействуют с LDLR, таких как APOB или PCSK9. Однако у 95 % пациентов с гипертриглицеридемией в рамках генетического исследования обнаруживается мультигенность, ассоциированная с влиянием на уровень ТГ [16–18]. «Семейное» не следует рассматривать как синоним моногенного — большинство случаев гипертриглицеридемии являются семейными или наследственными с точки зрения анамнеза, но они не моногенны по своей генетической природе [17].

При моногенной гипертриглицеридемии — семейной хиломикронемии у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (концентрация триглицеридов > 10 ммоль/л) наблюдается классическое аутосомно-рецессивное наследование с распространенностью примерно 1 на 1 000 000. Данные лица часто являются гомозиготными носителями или компаунд-гетерозиготными носителями по патогенному варианту с потерей функции в генах, которые регулируют катаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами (например, LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIIIBP1 и GPD1) [16]. Следовательно, ЛПЛ-опосредованный липолиз ТГ в хиломикронах и других липопротеидах, богатых ТГ, нарушается. Из-за частого фенотипического перекрытия моногенные и полигенные формы тяжелой гипертриглицеридемии трудно дифференцировать, а подавляющее большинство исследований генетической природы гипертриглицеридемии фокусируются исключительно на семейной хиломикронемии [20]. На сегодняшний день не ясно, связаны ли некоторые гены с семейной хиломикронемией чаще, чем с синдромом многофакторной хиломикронемии, имеются ли различия между семейной хиломикронемией и синдромом многофакторной хиломикронемии с точки зрения ответа

на традиционные методы лечения, направленные на снижение уровня ТГ. Так, было проведено сравнительное исследование 32 пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией для выявления патогенных вариантов и сравнения семейной хиломикронемии с синдромом многофакторной хиломикронемии. Средние исходные значения ТГ составляли $23,3 \pm 9,5$ ммоль/л (в диапазоне 11,5–50,6 ммоль/л). Пациентам, имеющим биаллельные патогенные редкие варианты в кандидатных генах LPL, APOA5, LMF1, GPIIIBP1 и APOC2, диагностировали семейную хиломикронемию. Все остальные идентифицированные редкие и низкочастотные гетерозиготные варианты были отнесены к синдрому многофакторной хиломикронемии [21]. Ни у одного из пациентов не был идентифицирован генотип APOE E2/E2, тогда как у 50 % были генотипы E3/E2 ($n = 8$) или E4/E3 ($n = 8$). При этом гаплотипы APOA5 *1/*2, *2/*3 и *3/*3 были обнаружены у 10 человек, а гаплотипы APOA5 *1/*3 и *2/*2 — у 2 и 1 пациента соответственно [21, 22]. В ходе генетического анализа данных 12 (37,5 %) пациентов были отнесены к пациентам с семейной хиломикронемией, 19 (59,3 %) — к пациентам с синдромом многофакторной хиломикронемии и 1 (3,1 %) — к генетически недетерминированному варианту. Среди больных с семейной хиломикронемией 83,3 % ($n = 10$) были носителями биаллельных патогенных вариантов в гене LPL, тогда как 8,3 % ($n = 1$) в гене APOA5. Один пациент оказался носителем нонсенс-мутации APOC2 в гомозиготном состоянии (8,3 %; $n = 1$). Также были идентифицированы варианты в гене LPL: p.I109T, p.Pro217Fs и p.D277Fs у гетерозиготных носителей, у всех отмечался нормальный уровень ТГ. Был выявлен один патогенный вариант в гомозиготном состоянии в гене LPL c.1019-2 A> T, носитель которого имел тяжелую гипертриглицеридемию. Среди субъектов с синдромом многофакторной хиломикронемии у 14 пациентов были выявлены причинные варианты гена APOA5, из которых 9 в гетерозиготном состоянии, 3 в гомозиготном состоянии p.(S19W) и 2 пациента — в компаунд-гетерозиготном (один по APOA5/LMF1 и один по APOA5/LPL). При этом 2 пациента были гетерозиготны по вариантам в генах LPL и LMF1 соответственно. Было обнаружено, что у лиц с синдромом многофакторной хиломикронемии наблюдается повышенное накопление редких и низкочастотных вариантов в кандидатных и не кандидатных генах по сравнению с пациентами с семейной хиломикронемией (30 против 8) [21]. При оценке таких факторов, как возраст, дебют гипертриглицеридемии в более позднем возрасте, более высокие значения ХС-ЛВП, а также дости-

жение минимального уровня ТГ $< 5,6$ ммоль/л говорит в пользу многофакторной хиломикронемии. И наоборот, анамнез ОП, количество эпизодов ОП, перенесенных в течение жизни, более высокие уровни ТГ на фоне лечения и минимальный уровень ТГ $> 5,6$ ммоль/л являлись предикторами генотипа семейной хиломикронемии. Эти критерии, вероятно, целесообразно учитывать при решении вопроса о генетическом тестировании лиц с тяжелой гипертриглицеридемией [23].

ВТОРИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

Гипертриглицеридемия часто ассоциирована с другими заболеваниями и состояниями, независимо повышающими концентрацию ТГ в плазме, такими как СД 2 типа, ожирение, злоупотребление алкоголем, гипотиреоз, беременность, гепатостеатоз, почечная недостаточность, употреблением лекарственных и наркотических препаратов [24–26]. Значения индекса массы тела объясняют 12 % всех изменений уровня ТГ у людей в популяции в целом [27]. Однако и вторичная гипертриглицеридемия также может иметь генетическую предрасположенность. Так, лица, у которых развивается дислипидемия, могут быть носителями наследственных дефектов, обуславливающих восприимчивость, которая становится клинически выраженной при наличии внешнего или вторичного триггера [25].

ДИАГНОСТИКА

На популяционном уровне значения ТГ в плазме варьируют в широком диапазоне, в связи с чем согласно консенсус документу признается нецелесообразным использование классических процентных порогов (5-й, 95-й процентиль) для определения «нормального» и «повышенного» уровней [67]. По-прежнему дискуссионным остается вопрос

приоритетности оценки липидного профиля натощак и после еды, что в первую очередь актуально для диагностики гипертриглицеридемии. Опубликованные данные [28, 29] свидетельствуют о том, что при оценке липидного профиля натощак в сравнении с оценкой постпрандиально через 3–4 часа, вариабельность значений ТГ составляет в среднем 0,3 ммоль/л [30, 31]. Таким образом, сдача анализов натощак потенциально может маскировать наличие гипертриглицеридемии, а значит, и резидуальный сердечно-сосудистый риск. С другой стороны, рутинная оценка липидного профиля не натощак также вызывает ряд вопросов, связанных с анализом динамики показателей липидограммы и эффективности выбранной терапевтической тактики в случае необходимости ее инициации.

Отдельного внимания заслуживает общепризнанная и используемая на сегодняшний день классификация дислипидемий по Фредриксену, основанная на электрофоретическом разделении различных фракций липопротеидов. Пять из шести фенотипов (за исключением типа 2А), описанных в этой классификации, включают в себя гипертриглицеридемию [32, 33]. Идеологически в этой классификации заложена гипотеза о том, что различия между фенотипами, ассоциированными с гипертриглицеридемией, обусловлены разной генетической предрасположенностью, однако недавние исследования не подтверждают эти данные [16, 32, 33], демонстрируя схожесть этих фенотипов на генетическом уровне с зачастую идентичным накоплением как общих, так и редких генетических вариантов [34]. Таким образом, согласно накопленным данным, сегодня в данную классификацию не укладываются полностью ни клинические, ни генетические аспекты различных фенотипов гипертриглицеридемии.

В 2021 году Европейским обществом по изучению атеросклероза совместно с Европейским

Таблица 1. Категории ТГ согласно уровню в плазме крови

Table 1. TG categories according to blood plasma levels

Категория	Уровень ТГ ммоль/л (мг/дл)
Оптимальный	$< 1,2$ (< 100)
Пограничный	1,2–1,7 (100–150)
Умеренное повышение	1,7–5,7 (150–500)
Значимое	5,7–10,0 (500–880)
Тяжелое	> 10 (> 880)

обществом кардиологов опубликован консенсус-документ по диагностике и лечению гипертриглицеридемии, в котором представлены категории гипертриглицеридемии согласно лабораторным значениям ТГ в плазме крови (табл. 1). Повышение концентрации ТГ > 1,7 ммоль/л расценивается как гипертриглицеридемия, более 10 ммоль/л — как тяжелая форма [24].

Российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023 года также предлагают в качестве целевого рассматривать уровень ТГ < 1,7 ммоль/л, медикаментозная коррекция должна быть рассмотрена при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л [6].

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Первыми шагами в коррекции гипертриглицеридемии, рекомендуемыми ключевыми и отечественными руководствами, является модификация образа жизни, что включает в себя снижение избыточной массы тела, уменьшение потребления алкоголя, увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин. каждый день) [6]. Диетические рекомендации включают отказ от продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов, включение в рацион морепродуктов, особенно рыбы, увеличение количества продуктов, богатых клетчаткой (фрукты, овощи и цельнозерновые), избегание чрезмерного употребления алкоголя, а также замена животных жиров (мясных) полиненасыщенными жирами (в основном из растительных масел и орехов) [35].

Базовая медикаментозная терапия для коррекции гипертриглицеридемии подразумевает использование таких групп препаратов, как статины, фенофибрат и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, протоколы их применения детальнее представлены в Европейских рекомендациях ESC/EAS 2019 года и Российских клинических рекомендациях по нарушению липидного обмена от 2023 года [6].

На сегодняшний день ряд новых препаратов, таргетно воздействующих на уровень ТГ, проходит вторую и третью фазу клинических исследований, некоторые из них могут стать новой вехой в возможностях коррекции тяжелой, в том числе генетически детерминированной, гипертриглицеридемии:

– Ингибитор СЕТР. Поскольку переход холестерина от ХС-ЛВП к липопротеидам, богатым ТГ, является ключевым шагом в образовании ремнант, ингибирование СЕТР должно способствовать уменьшению количества ремнант. Исследования с Эвацетрапибом или Анацетрапибом показали

заметное снижение соотношения холестерин/ТГ в молекуле ХС-ЛОНП, включая ремнанты. Хотя лечение Анацетрапибом привело к небольшому снижению ССР, за счет снижения уровня ХС-ЛНП, большее снижение уровня ХС-ЛНП при приеме Эвацетрапиба не привело к большему снижению риска [36, 37].

– Мипомерсен и Ломитапид. Ингибирование секреции липопротеидов апоВ-100 и апоВ-48 может быть оптимальным подходом для снижения уровня всех атерогенных липопротеидов. Такие препараты, как Мипомерсен (ингибитор антисмыслового олигонуклеотида (АСО) трансляции апоВ) и Ломитапид (ингибитор микросомального белка-транспортера ТГ), блокируют либо синтез апоВ, либо включение липидов во время сборки хиломикрон и ХС-ЛОНП в кишечнике и печени соответственно. Есть данные о влиянии препаратов на накопление ТГ в печени и возможном развитии неалкогольной жировой болезни печени, что ограничивает их применение [38–40].

– Препараты, влияющие на АпоС-III. АпоС-III представляет собой гликопротеин, состоящий из 79 аминокислот, кодируемый геном АпоС-III. Синтезируется преимущественно в печени и в меньшей степени в энтероцитах. АпоС-III связан с апоВ-содержащими липопротеинами как при экзогенном (хиломикроны), так и эндогенном (ХС-ЛОНП) вариантах, а также с ХС-ЛВП [41, 42]. Механизм действия апоС-III включает его ингибирующее действие на ЛПЛ и активность печеночной липазы [43]. Результаты исследований подтверждают гипотезу о том, что апоС-III также ингибирует ЛПЛ-независимый путь клиренса липопротеидов, богатых ТГ. Таким образом, ингибирование апоС-III представляет собой привлекательный способ снижения уровня ТГ и лечения хиломикронемии. Ключевым ингибитором апоС-III, обсуждаемым сегодня, является Воланесорсен, АСО второго поколения против мРНК апоС-III [44, 45]. Пилотное исследование с включением трех пациентов с семейной хиломикронемией на терапии Воланесорсеном, с полным дефицитом ЛПЛ при нулевых биаллельных вариантах, показало снижение уровня апоС-III в плазме на 71–90 %, что приводило к снижению уровня ТГ на 56–86 %. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что ингибирование апоС-III действует через ЛПЛ-независимый путь клиренса липопротеидов, богатых ТГ [45]. Этот вывод был позже подтвержден в третьей фазе клинических испытаний (APPROACH) с участием 66 пациентов с семейной хиломикронемией, в котором Воланесорсен снижал уровень ТГ в плазме в среднем на 77 % — ниже пороговых

10 ммоль/л, считающихся значимыми при оценке рисков развития острого панкреатита [46]. Однако терапия Воланесорсеном сопровождалась побочными эффектами, такими как реакции в месте инъекции и тромбоцитопения, в связи с чем в дальнейшем работа была продолжена с версией N-ацетилгалактозамин (GalNAc)-ASO, называемой Олезарсен — GalNAc-ASO третьего поколения, который в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний для лечения семейной хиломикронемии и смешанной дислипидемии. Кроме того, продолжаются разработки ряда мРНК против мРНК апоС-III, наиболее актуальным является агент ARO-апоС-III [47].

– Ингибиторы ANGPTL3 и модуляторы ANGPTL8. ANGPTL3 представляет собой белок, кодируемый геном ANGPTL3 и вырабатываемый преимущественно печенью. ANGPTL3 [48] является мощным ингибитором циркулирующих ЛПЛ и эндотелиальной липазы на поверхности фосфолипидов ХС-ЛВП, тем самым повышая уровень ТГ в плазме, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП. Исследования, проведенные с Эвинакумабом, моноклональным антителом ANGPTL3, у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и небольшим количеством или отсутствием рецепторов к ХС-ЛНП, позволяют предположить, что эффект ингибирования ANGPTL3 на уровень ХС-ЛНП является ХС-ЛНП-независимым [49, 50]. Ингибирование ANGPTL3 способствует опосредованному ЛПЛ процессингу ХС-ЛОНП и быстрому клиренсу ремнант перед образованием ХС-ЛНП посредством механизма, зависящего от эндотелиальной липазы, что объясняет сильный эффект по снижению уровня ХС-ЛНП, наблюдаемый при СГХС [51–53]. Таким образом, ANGPTL3 является клинически полезным инструментом для управления липопротеидами, богатыми ТГ, при условии, что сохранена некоторая активность ЛПЛ. Если активность ЛПЛ отсутствует или слишком низка, например, при устойчивой хиломикронемии с нулевыми биаллельными вариантами (полный дефицит ЛПЛ), ингибиторы ANGPTL3 могут оказаться неэффективными. В настоящее время проводится несколько клинических исследований с применением ингибиторов ANGPTL3 при гипертриглицеридемии, включающей различные фенотипы хиломикронемии.

– Агенты, влияющие на образование хиломикронов в энтероцитах. Эффективность и безопасность агентов, влияющих на экзогенный путь липопротеидов и сборку хиломикронов на уровне энтероцитов, оценивались в течение последних нескольких лет у пациентов с устойчивой хило-

микронемией. В частности, исследования были проведены с использованием ингибиторов микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР) и диацилглицерина (DAG) ацилтрансферазы-1 (DGAT1). МТР способствует сборке хиломикронов и частиц ХС-ЛОНП. Это ключевой фактор, участвующий в переносе ТГ и других липидов к хиломикронной цепи апоВ-48 в энтероцитах и к апоВ-100 в гепатоцитах [54]. Ломитапид — ингибитор МТР, который был одобрен в 2012 году в ряде стран для лечения гомозиготной СГХС [55]. Также в литературе описан случай лечения Ломитапидом пациента с устойчивой хиломикронемией из-за полного дефицита ЛПЛ и рецидивирующего ОП в анамнезе в течение 13 лет, где наблюдался положительный эффект по снижению уровня ТГ и предотвращению рецидивов ОП, однако на фоне терапии отмечались явления гепатотоксичности препарата. В КИ, проведенном у пациентов с полным дефицитом ЛПЛ с использованием ингибитора DGAT1 — Прадигастата, уровни ТГ натощак снижались на 41 % (доза 20 мг) и 70 % (доза 40 мг) за 21 день лечения [56]. Снижение уровня ТГ натощак почти полностью объяснялось снижением содержания хиломикронов. Однако лечение Прадигастатом было связано с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, в связи с чем разработка данного препарата была приостановлена несколько лет назад [56].

– Генная терапия. Среди новых методов лечения тяжелой гипертриглицеридемии рассматриваются также генно-заместительная терапия и технологии редактирования генома. Генная терапия ЛПЛ на основе аденоассоциированного вирусного вектора (AAV) — Glybera (AAV1-LPLS447X), была разработана для лечения семейной хиломикронемии при двуаллельных нулевых вариантах гена ЛПЛ. Его разработка была основана на предположении о том, что путем добавления эписомальных копий функциональных генов ЛПЛ в мышечные клетки, лишенные активного фермента ЛПЛ, можно улучшить или восстановить метаболическую функцию [57–59]. Эффект Glybera по снижению уровня ТГ был выраженным, но временным (приблизительно 3 месяца), тогда как влияние на кинетику хиломикронов было постоянным (> 1 года) [60]. Период наблюдения составил 15 лет, в рамках которого был продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности [61], однако разработку препарата Glybera прекратили несколько лет назад из-за высокой стоимости. Кроме того, сегодня активно обсуждаются возможности технологий редактирования генома, среди которых — CRISPR-Cas, нацеленные на ANGPTL3 [62].

АФЕРЕЗ ЛИПОПРОТЕИДОВ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Существуют два основных типа устройств для афереза: 1) центрифугирование и 2) мембранное разделение. Центробежный аферез (плазмообмен) раскручивает кровь в камере и с помощью центробежных сил отделяет более тяжелые элементы от более легких, в результате чего происходит разделение эритроцитов внизу, плазмы вверху и лейкоцитов посередине. Неселективность центробежных устройств приводит к тому, что плазма отбрасывается и заменяется донорской плазмой или белками, содержащими физиологический раствор, такими как альбумин. Плазмаферез предполагает удаление плазмы без замены замещающей жидкостью. Альтернативно, мембранный аферез, который был разработан в 1978 году, использует полуселективные (основанные исключительно на размере белков плазмы) или селективные (специфическое удаление белков плазмы) методы разделения плазматических клеток, такие как фильтрация, адсорбция или осаждение в повторяющихся циклах. Доступны шесть различных полуселективных или селективных систем афереза липопротеидов: 1) мембранная дифференциальная фильтрация (каскадная фильтрация); 2) иммуноадсорбция (Plasmaselect, Тетеров, Германия); 3) гепарин-индуцированная экстракорпоральная преципитация ХС-ЛНП (HELP; «Б. Браун», Мельсунген, Германия); 4) адсорбция декстрансульфата ХС-ЛНП (DSA; система Liposorber LA-15; «Канека», Осака, Япония); 5) прямая адсорбция липопротеидов (DALI; Fresenius, Санкт-Вендель, Германия); 6) гемоперфузия DSA (Liposorber D; Kaneka). Первые четыре метода требуют отделения

плазмы от эритроцитов, тогда как системы DALI и Liposorber D удаляют липопротеиды из цельной крови (гемоперфузия) [63]. В среднем более 60 % липопротеидов, содержащих апоВ, удаляются после одной процедуры. В частности, аферез успешно применяется для снижения уровня хиломикрон и других липопротеидов, богатых ТГ [64, 65]. Исследование, сравнивающее прямую адсорбцию липопротеидов (DALI) и плазмаферез с двойной фильтрацией (DFPP), показало, что оба метода значительно снижают уровень ТГ. Процедуры афереза противопоказаны, если использование гепарина может вызвать чрезмерное или неконтролируемое кровотечение, если адекватная антикоагуляция не может быть безопасно достигнута. Объем плазмы и крови, которые можно обрабатывать с помощью систем мембранной фильтрации, иммуноадсорбции, DSA и DALI, не ограничен, тогда как HELP из-за осадка на фильтре ограниченной емкости может обрабатывать не более 3000 мл. Наиболее частым нежелательным эффектом является гипотензия (< 2 %). Частота всех других нежелательных явлений, включая приливы, боль в груди, анемию, дискомфорт в животе, гемолиз и аритмию, составляет менее 1 %. Нечастая, но серьезная анафилактическая реакция может возникнуть у пациентов, которым назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые получают лечение с помощью DSA, DALI или иммуноадсорбционных систем. Иммуноадсорбционная система может вызывать аутоиммунную реакцию, состоящую из лихорадки и гипотонии, которая, как полагают, опосредована во время процедуры гетерофильными антителами, вырабатываемыми против антител овцы. Эффективность различных видов процедур в отношении снижения различных фракций липидного профиля представлена в таблице 2.

Таблица 2. Эффективность различных видов процедур в отношении снижения различных фракций липидного профиля [66]

Table 2. The effectiveness of various types of procedures in reducing various fractions of the lipid profile [66]

	Каскадная фильтрация	Иммуноадсорбция	HELP	DSA	DALI
ОХ	43–57 %	49–68 %	42–54 %	48–68 %	49–61 %
ХС-ЛНП	42–62 %	54–82 %	55–61 %	49–85 %	53–76 %
Лп(а)	53–60 %	51–82 %	55–68 %	19–70 %	28–74 %
ТГ	37–57 %	34–49 %	20–61 %	26–64 %	29–40 %

Несмотря на важность и актуальность проведения процедур афереза у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, в современных клинических рекомендациях отсутствуют четкие критерии отбора пациентов на процедуру. Разработка алгоритмов предикции рисков развития острого панкреатита и ССЗ атеросклеротического генеза среди пациентов с различной генетической предрасположенностью при гипертриглицеридемии будет полезна в качестве инструмента и для принятия решения о целесообразности проведения процедур афереза, особенно в зоне первичной профилактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chapman M, Ginsberg H, Amarenco P, et al. Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
2. Puri R, Mehta V, Iyengar S, et al. Triglycerides and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Assoc Physicians India*. 2020;68:35–41.
3. Chait A, Ginsberg H, Vaisar T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2020;69:508–516.
4. Marcoux C, Tremblay M, Nakajima K, et al. Characterization of remnant-like particles isolated by immunoaffinity gel from the plasma of type III and type IV hyperlipoproteinemic patients. *J Lipid Res* 1999;40:636–647.
5. Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Hypertriglyceridemia in statin-treated US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):100–108. PMID: 30594443
6. Ezhov MV, Kuharchuk VV, Sergienko IV, et al. Dislipidemia. Guidelines 2023. Russian cardiological journal. 2023;28(5):250–297. In Russian [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250–297]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ
7. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya meditsina* 2016; 19(1): 20. In Russian [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина* 2016; 19(1): 15–23].
8. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol*. 2019;13:80–88. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.10.006.
9. Moulin P, Dufour R, Aversa M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis*. 2018;275:265–272. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.
10. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2012;6:450–461. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.08.007.
11. Zafrir B, Jubran A, Hijazi R, et al. Clinical features and outcomes of severe, very severe, and extreme hypertriglyceridemia in a regional health service. *J Clin Lipidol*. 2018;12:928–936. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.03.086.
12. Yin G, Cang X, Yu G, et al. Different clinical presentations of hyperlipidemic acute pancreatitis: A retrospective study. *Pancreas* (2015) 44:1105–10. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000403.
13. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United Eur Gastroenterol J* (2018) 6:649–55. DOI: 10.1177/2050640618755002.
14. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* (2014) 25:689–94. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008.
15. Teslovich T, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466: 707–13.
16. Johansen C, Hegele R. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 833–42.
17. Johansen C, Wang J, Lanktree M, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1916–26.
18. Hegele R, Ban M, Hsueh N, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4189–94.
19. Johansen C, Wang J, McIntyre A, et al. Excess of rare variants in non-genome-wide association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 66–72.

20. Rabacchi C, Pisciotta L, Cefalù A, et al. Spectrum of mutations of the LPL gene identified in Italy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2015;241:79–86. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.815.
21. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Cassandra F, et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Dec;39(12):2531–2541. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313401. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31619059.
22. Jørgensen A, Frikke-Schmidt R, West A, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826–1833. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs431.
23. Hegele R, Ginsberg H, Chapman M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Aug;2(8):655–66. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24731657; PMCID: PMC4201123.
24. Berglund L, Brunzell J, Goldberg A, et al, and the Endocrine Society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969–89.
25. Yuan G, Al-Shali K, Hegele R. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113–20.
26. Catapano A, Reiner Z, De Backer G, et al, and the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), and the ESC Committee for Practice Guidelines 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (suppl 1): S1–44.
27. Varbo A, Freiberg J, Nordestgaard B, et al. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2018;64(1):219–230. PMID: 29021326.
28. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944–1958. PMID: 27122601.
29. Farukhi Z, Mora S. Nonfasting lipids for all patients? *Clin Chem*. 2021;67(1):41–45. PMID: 33221866.
30. Nordestgaard B, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299–308. PMID: 17635890.
31. Langsted A, Freiberg J, Nordestgaard B. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047–2056. PMID: 18955664.
32. Hegele R. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 109–21.
33. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4:214–25.
34. Hegele R, Ginsberg H, Chapman M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; 2(8), 655–666. DOI:10.1016/s2213-8587(13)70191-8.
35. Skulas-Ray A, Wilson P, Harris W, et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140: e673–e691.
36. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. *N Engl J Med* 2017;377:1217–1227.
37. Lincoff A, Nicholls S, Riesmeyer J, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. ACCELERATE Investigators. *N Engl J Med* 2017; 376:1933–1942.
38. Blom D, Raal F, Santos R, et al. Lomitapide and mipomersen-inhibiting Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) and apoB100 synthesis. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:48.
39. Parham J, Goldberg A. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:127–131.
40. Stefanutti C. Lomitapide — a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:38.
41. Zheng C, Khoo C, Furtado J, et al. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype.

- Circulation. 2010;121(15):1722–1734. PMID: 20368524.
42. Ooi E, Barrett P, Chan D, et al. Apolipoprotein III. C-understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(10):611–624. PMID: 18399797.
 43. Kinnunen P, Ehnolm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low-density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett*. 1976;65(3):354–357. PMID: 182536.
 44. Yao Z, Wang Y. Apolipoprotein C-III and hepatic triglyceride-rich lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(3):206–212. PMID: 22510806.
 45. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200–2206. PMID: 25470695.
 46. Witztum J, Gaudet D, Freedman S, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531–542. PMID: 31390500.
 47. Alexander V, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2785–2796. PMID: 31329855.
 48. Conklin D, Gilbertson D, Taft D, et al. Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver. *Genomics*. 1999;62(3):477–482. PMID: 10644446.
 49. Gaudet D, Gipe D, Porcy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017;377(3):296–297. PMID: 28723334.
 50. Raal F, Rosenson R, Reeskamp L, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711–720. PMID: 32813947.
 51. Banerjee P, Chan K, Tarabocchia M, et al. Functional analysis of LDLR (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(11):2248–2260. PMID: 31578082.
 52. Graham M, Lee R, Brandt T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377(3):222–232. PMID: 28538111.
 53. Adam R, Mintah I, Alexa-Braun C, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res*. 2020;61(9):1271–1286. PMID: 32646941.
 54. Wetterau J, Aggerbeck L, Bouma M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992;258(5084):999–1001. PMID: 1439810.
 55. Cuchel M, Bloedon L, Szapary P, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356(2):148–156. PMID: 17215532.
 56. Meyers C, Tremblay K, Amer A, et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015;14:8. PMID: 25889044.
 57. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013;20(4):361–369. PMID: 22717743.
 58. Carpentier A, Frisch F, Labbé S, et al. Effect of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1635–1644. PMID: 22438229.
 59. Gaudet D, Stroes E, Méthot J, et al. Long-term retrospective analysis of gene therapy with alipogene tiparvovec and its effect on lipoprotein lipase deficiency-induced pancreatitis. *Hum Gene Ther*. 2016;27(11):916–925. PMID: 27412455.
 60. Gaudet D, Méthot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):310–320. PMID: 22691709.
 61. Kaeppl C, Beattie S, Fronza R, et al. A largely random AAV integration profile after LPLD gene therapy. *Nat Med*. 2013;19(7):889–891. PMID: 23770691.
 62. Chadwick A, Evitt N, Lv W, et al. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3. *Circulation*. 2018;137(9):975–977. PMID: 29483174.
 63. Malchesky P, Werynski A, Nomura H, et al. Thermofiltration in hypercholesterolemia treatment: analysis of removal and posttreatment cholesterol recovery. *J Clin Apher*. 1990;5(3):145–150. DOI: 10.1002/jca.2920050306. PMID: 2345162.
 64. Wang J, Dron J, Ban M, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2439–2445. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308027. PMID: 27765764.
 65. Hu P, Dharmayat K, Stevens C, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795. PMID: 32468833.
 66. Moriarty P, Luyendyk J, Gibson C, et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma levels of apolipoprotein e4. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1585–1587. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.018. PMID: 20494666.
 67. Ginsberg H, Packard C, Chapman M, et al. 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 Dec 14;42(47):4791-4806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551. PMID: 34472586; PMCID: PMC8670783.

Информация об авторах:

Бакалейко Виктория Владимировна, младший научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Реутова Ольга Вячеславовна, научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Мадина Сайгидовна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 5 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бараташвили Георгий Григорьевич, к.м.н., заведующий отделением клинической трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна, к.м.н., заведующий НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Bakaleiko Victoria V., Junior researcher of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Reutova Olga V., Researcher of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Madina S., Anesthesiologist-intensive care specialist of the 5th Department of anesthesiology and intensive care of the University clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Baratashvili Georgy G., Head of the Department of Clinical Transfusiology, Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, PhD, Head of Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Asiyat S., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.