

Сімейна комбінована гіперліпідемія: сучасні уявлення про патофізіологію, діагностику і корекцію. Огляд літератури



В. А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Огляд присвячено сучасним уявленням про патофізіологію, діагностику і корекцію сімейної комбінованої гіперліпідемії (СКГЛ) — найпоширенішої серед первинних дисліпідемій як у загальній популяції (1–3%), так і серед пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда (20–38%). Наголошено, що СКГЛ являє собою гетерогенний стан, у розвитку якого беруть участь різні генетичні детермінанти. Показано, що основною відомою біохімічною ознакою СКГЛ є надлишок у крові аполіпопротеїдів В (АпоВ)-вмісних ліпопротеїдів, тому гени білків, котрі беруть участь в їх метаболізмі, можуть претендувати на роль генів, які визначають розвиток СКГЛ. Наведено сучасні дані щодо генетичної характеристики СКГЛ та її патофізіології. Особливу увагу приділено діагностиці СКГЛ, виділено найбільш значущі її діагностичні ознаки. Оскільки СКГЛ не є моногенним розладом, а її фенотип характеризується високим рівнем холестерину ліпопротеїдів низької густини і/або тригліцеридів, це порушення ліпідного обміну часто не діагностується. Поєднання концентрацій АпоВ ≥ 120 мг/дл і тригліцеридів $\geq 1,5$ ммоль/л (≥ 133 мг/дл) із сімейним анамнезом раннього дебюту серцево-судинного захворювання можна використовувати для виявлення пацієнтів з імовірним діагнозом СКГЛ. Розглянуто вплив СКГЛ на кардіоваскулярний ризик, який почасти реалізується через її асоціацію з метаболічними коморбідними станами, такими як цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, котрі є етіологічними чинниками серцево-судинних захворювань і підвищують кардіоваскулярний ризик через спільні патофізіологічні механізми, зокрема інсулінорезистентність м'язової та жирової тканини і гіперпродукцію печінкою ліпопротеїдів дуже низької густини. Висвітлено сучасні підходи до корекції СКГЛ відповідно до чинних рекомендацій, згідно з якими доцільно провести її корекцію як первинної атерогенної дисліпідемії та розпочинати втручання з впливу на чинники кардіоваскулярного ризику, котрі модифікуються (тютюнопаління, споживання алкоголю, надлишкова маса тіла, ожиріння). Обговорюються диференційовані підходи до корекції порушень ліпідного обміну при СКГЛ, починаючи з вибору гіполіпідемічного засобу першої лінії (статинові, фібратори) або їх комбінованого застосування залежно від провідного фенотипу дисліпідемії, виявленого під час діагностики СКГЛ. Розглянуто сучасні комбінації гіполіпідемічних препаратів із додаванням до статинів і фібраторів ω -3-жирних кислот, езетимібу та інгібіторів PCSK9 (алірокумабу, еволокумабу) з позиції їх впливу як на зниження кардіоваскулярного ризику, так і на складові фенотипу дисліпідемії, котрі спостерігають при СКГЛ.

Ключові слова:

сімейна комбінована гіперліпідемія, патогенез, діагностика, коморбідні стани, гіполіпідемічна терапія.

Сімейна комбінована гіперліпідемія (СКГЛ) — найпоширеніша первинна дисліпідемія (ДЛП), яка трапляється в загальній популяції з частотою 1–3%, а серед пацієнтів з перенесеним в анамнезі інфарктом міокарда — значно частіше (20–38%) [12]. Термін «сімейна комбінована гіперліпідемія» був вперше запропонований J. L. Goldstein і співавторами у 1973 р. для ідентифікації спадкового захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування, особливістю котрого є наявність різних

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чернишов Володимир Анатолійович

д. мед. н., пров. наук. співр. відділу клінічної епідеміології неінфекційних захворювань
E-mail: therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 23 березня 2021 р.

© Український терапевтичний журнал, 2021
© В. А. Чернишов, 2021

фенотипів ДЛП, переважно Іа, Іб і ІV, у пробанда і його родичів першого ступеня споріднення [1]. Сімейна комбінована гіперліпідемія може співіснувати з іншими метаболічними розладами (МР), такими як ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, метаболічний синдром (МС) і його складові (артеріальна гіпертензія (АГ) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)) [39]. Випадки поєднання СКГЛ з коморбідними станами характеризуються значно більшим підвищенням плазмової концентрації аполіпопротеїну В (АпоВ), ніж випадки наявності лише ІР. Крім того, пацієнти із СКГЛ більш схильні до розвитку ЦД 2 типу і мають вищий кардіоваскулярний ризик (КВР) порівняно з особами без СКГЛ [31].

Запропоновано різні діагностичні критерії СКГЛ. У класичному варіанті наявність СКГЛ у пробанда встановлюють у разі фенотипу ізольованої гіперхолестеринемії (ГХС) чи гіпертригліцеридемії (ГТГ) або змішаної ДЛП серед родичів першого ступеня споріднення з передчасним розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) в анамнезі. До сучасних діагностичних критеріїв СКГЛ належать також підвищені рівні АпоВ у пробанда і його найближчих родичів.

Незважаючи на олігогенну природу СКГЛ, генетичне тестування неможливе через відсутність виявлення топічного і молекулярного дефекту, тому діагноз встановлюють на підставі зміни ліпідного профілю у пробанда, підвищеного вмісту АпоВ у його плазмі крові, наявності у найближчих родичів змішаної ДЛП у поєднанні з передчасним розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного генезу [13].

Генетична характеристика сімейної комбінованої гіперліпідемії

Сімейну комбіновану гіперліпідемію вважають первинним порушенням ліпідного обміну, яке успадковується автосомно-домінантно [42]. Є підстави вважати, що СКГЛ — це олігогенний дефект з різноманітною пенетрантністю [22]. Однак спроби виявити топічний і молекулярний дефект, який призводить до маніфестації захворювання, виявилися невдалими. Так, не вдалося отримати доказів того, що основною причиною виникнення СКГЛ можуть бути порушення синтезу АпоВ, дефіцит ліпопротеїніліпази (ЛПЛ), мутації комплексу генів АпоА-І/АпоС-ІІІ/АпоА-ІV. У дослідженнях не ідентифіковано біохімічного дефекту, за допомогою якого можна було б проводити диференціальну діагностику цієї форми порушень ліпідного обміну з іншими спадковими і набутими ДЛП [1]. На думку дослідників, внесок у різноманітний фенотип

СКГЛ роблять численні генетичні пошкодження [13, 31, 42]. За сучасними уявленнями, зміни ліпідного профілю у пацієнтів із СКГЛ виникають унаслідок кумулятивного впливу власних і малих генних мутацій, які разом із чинниками довкілля спричиняють підвищення концентрації в сироватці крові холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і тригліцеридів (ТГ). Такі генні мутації мають незалежну сегрегацію на різних хромосомах, вони можуть зумовлювати різний ступінь експресії ознаки в уражених членів сім'ї, призводячи до гетерогенності виявів порушень ліпідного обміну, навіть в одних і тих самих найближчих родичів [13].

Повідомляється про асоціацію СКГЛ з ділянкою 1-ї хромосоми (1q21'1q23). Ця хромосомна ділянка містить декілька генів, які роблять внесок у фенотип СКГЛ. Серед них ген-регулятор фактора транскрипції-1 (ГРФТ-1), який впливає на експресію близько 40 генів, залучених у ліпідний і ліпопротеїнний метаболізм [38]. Під впливом ГРФТ-1 відбувається регуляція експресії І-піруват кінрази, жирнокислотної синтази і глюкокінази, а також генів АпоА-V, АпоС-ІІІ, АпоА-ІІ, АпоЕ, гормон-чутливої ліпази та інших ферментів, які беруть участь в обміні ліпідів і вуглеводів [21, 43].

Додатково ідентифіковано 13 генів, які регулюють експресію ГРФТ-1 у жировій і м'язовій тканині. Це свідчить про полігенну природу СКГЛ і полігенний контроль за рівнем ХС ЛПНГ і ТГ в осіб з цим порушенням ліпідного обміну [35].

Відомі декілька хромосом, локуси яких містять гени, котрі контролюють патофізіологічні механізми, причетні до формування фенотипів як СКГЛ, так і МС. Це хромосома 1 (локуси q21-q24 містять ГРФТ-1), хромосома 11 (містить кластер генів АпоА-І/АпоС-ІІІ/АпоА IV/АпоАV), хромосома 4 (локус q32.3, поліморфізм rs 6829588) і хромосома 19 (локус q13.32, містить ген нектину-2). До метаболічних ланок, які формують фенотип СКГЛ і підпадають під генетичний контроль, належать гіперпродукція печінкою АпоВ-вмісних ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), дефекти кліренсу АпоВ-вмісних ЛПНГ і ЛПДНГ та дисфункція жирової тканини. Завдяки цим метаболічним порушенням фенотипи СКГЛ і МС є схожими [25].

Мутації гена рецептора до ЛПНГ і пропротеїн-конвертази субтилізин/кексин серин протеази типу 9 (PCSK9) асоціюються з підвищеним рівнем ХС ЛПНГ і PCSK9 при СКГЛ, однак ідентифікація цих мутацій не є специфічною для діагностики СКГЛ і лише свідчить про складнощі, які можуть виникнути при необхідності

відрізнити мутації, котрі зумовлюють підвищення вмісту ХС ЛПНГ в осіб з фенотипом СКГЛ.

Частота успадкування таких ознак, як підвищений рівень PCSK9, АпоВ і ТГ при СКГЛ, становить відповідно 67–84, 10–25 та 32–67 % [14]. У 5 % пацієнтів із СКГЛ виявляють дисфункціональні рецептори до ЛПНГ, що дає підставу віднести цю категорію осіб до сімейної ГХС з підвищеним вмістом ТГ унаслідок взаємодії генетичних чинників (виключення функції ЛПЛ) і чинників довкілля, котрі відповідають за підвищення концентрації ТГ у сироватці крові (гіперкалорійне харчування, малорухливий спосіб життя, тютюнопаління, зловживання алкоголем) [32]. Дослідження зі сканування геному підтвердили існування сильного взаємозв'язку між мутаціями гена ангіопоетинподібного протеїну-3 (АППП-3) і рівнем ТГ у плазмі крові пацієнтів зі СКГЛ [41]. З'ясувалося, що АППП-3 — це секреторний протеїн, який пригнічує каталітичну активність ЛПЛ. Як свідчать результати експериментальних і клінічних досліджень, зниження секреції і активності АППП-3 супроводжується зменшенням вмісту в плазмі крові ТГ, ХС ЛПНГ і підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), що є важливим для зниження ризику виникнення або прогресування ССЗ атеросклеротичного генезу. Однак роль мутацій гена АППП-3 та їх потенційне терапевтичне значення в осіб із СКГЛ досі не визначено [19]. В реалізації фенотипу СКГЛ можуть мати значення мутації в кластері генів АпоА-I/С-III/А-IV/А-V, які причетні до порушень активності ЛПЛ і лецитин-холестерин-ацил-трансферази (ЛХАТ), підвищення рівня ТГ та зниження концентрації ХС ЛПВГ у плазмі крові [13, 32, 35].

Установлено, що у близько третини хворих із СКГЛ спостерігається зниження постгепаринової активності та зменшення вмісту ЛПЛ — ключового ферменту в обміні ТГ [17].

Цікавим є те, що у родичів хворих, які мають спадковий дефіцит ЛПЛ, нерідко виявляють різні типи ДЛП, що нагадує картину СКГЛ. Наведені дані свідчать, що у деяких випадках фенотип СКГЛ може бути спричиненим успадкованим або набутим дефіцитом ЛПЛ. Можливо, у певної частки хворих зі СКГЛ наявні мутації, не пов'язані з розвитком сімейного дефіциту ЛПЛ, які лише спричиняють незначні порушення функцій ЛПЛ. Такі мутації зазвичай виявляються у разі поєднання з іншими генетичними або негенетичними чинниками [32].

Як відомо, ЛХАТ здійснює естерифікацію ХС, акцептованого із клітин частинками ЛПВГ. Генетичні дефекти білків-активаторів ЛХАТ, насамперед аполіпопротеїну А-I (АпоА-I),

призводять до дефіциту ЛПВГ і передчасного розвитку атеросклерозу. Описано також низку мутацій гена ферменту ЛХАТ, які асоціюються з низьким рівнем ХС ЛПВГ та наявністю ІХС. В осіб з генетично зумовленою недостатністю ЛХАТ зафіксовано значно нижчий вміст ХС ЛПВГ і АпоА-I, для них характерним є швидкий катаболізм ефірів ХС і АпоА-I. Активність ЛХАТ зазвичай знижена при ІХС (інфаркті міокарда), захворюваннях печінки і нирок, тобто станах, які асоціюються зі СКГЛ [35]. Активність ЛХАТ може також знижуватися при тютюнопалінні та голодуванні [2].

Іншими важливими детермінантами метаболізму багатих на ТГ ліпопротеїнів є аполіпопротеїни Е і С-III (АпоЕ і АпоС-III). Відомо, що алель е2 гена АпоЕ асоціюється з підвищеним рівнем ТГ, розвитком СКГЛ, а алель s2 (SstI поліморфізм у промоторній ділянці) гена АпоС-III — з підвищеним вмістом АпоВ, загального ХС і ТГ у сироватці крові, тобто зі змінами ліпідного профілю, які можуть спостерігатися при СКГЛ [17, 34].

Отже, набуває поширення думка про те, що СКГЛ являє собою гетерогенний стан, у розвитку якого беруть участь різні генетичні детермінанти. Основною відомою біохімічною ознакою СКГЛ є надлишок у крові АпоВ-вмісних ліпопротеїнів, тому гени білків, котрі залучені в їх метаболізм, можуть претендувати на роль генів, які визначають розвиток СКГЛ [13].

Патологічна фізіологія сімейної комбінованої гіперліпідемії

При СКГЛ спостерігається суттєве підвищення вмісту АпоВ-100 у плазмі крові, а також в ЛПНГ і ЛПДНГ, що пов'язано із селективним посиленням синтезу цього аполіпопротеїну. Також відзначено підвищену концентрацію багатих на ТГ частинок ЛПДНГ, але меншою мірою, ніж при сімейній ГТГ [33]. Установлено, що при СКГЛ частка ЛПДНГ, які перетворюються на частинки ЛПНГ, зазвичай має нормальні значення, тоді як сімейному ГТГ притаманний субнормальний рівень цього співвідношення. При цьому молекули ЛПНГ і ЛПДНГ, у складі яких переважають дрібні тяжкі гранули ліпопротеїнів, у пацієнтів зі СКГЛ містять вірогідно менше ХС і фосфоліпідів, ніж у здорових осіб. Тому у хворих з документованою СКГЛ можна часто спостерігати збереження величини співвідношення ТГ/АпоВ у частинках ЛПДНГ і співвідношення ХС/АпоВ у частинках ЛПНГ [17].

Порушення як секреції, так і деградації АпоВ-вмісних частинок ліпопротеїнів, у хворих із СКГЛ може бути пов'язане з ІР. Остання знижує швидкість їх кліренсу та підвищує експресію

молекул, котрі пригнічують функціональний стан рецепторів до ЛПНГ [42].

Дисбаланс між ліпогенезом *de novo* і β-окисненням, який є характерною ознакою СКГЛ, призводить до накопичення ліпідів у гепатоцитах і гіперпродукції печінкою ЛПДНГ. Дисфункція жирової тканини спричиняє підвищення вмісту в крові вільних жирних кислот (ВЖК) та їх надходження до печінки, що посилює синтез ліпопротеїнів [31].

Відомо, що детермінантами кінетики і плазматичних концентрацій багатих на ТГ ліпопротеїнів (зокрема ЛПДНГ1 та ЛПДНГ2) є рівні АпоС-II і АпоС-III [24]. На експресію гена АпоС-III впливають ІР та ЦД 2 типу — метаболічні стани, які часто наявні у пацієнтів зі СКГЛ [24, 34]. На відміну від первинної ГХС СКГЛ характеризується нижчою швидкістю абсорбції ХС із кишечника і підвищеним його синтезом у печінці незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) [10]. Поряд з несприятливим ліпідним профілем СКГЛ характеризує післяхарчова ліпемія (ПХЛ), яка причетна до підвищення КВР [17]. Її детермінантами вважають рівень АпоВ-48 натще і наявність абдомінального ожиріння. Додатково за продукцію хіломікронів та ЛПДНГ в осіб із СКГЛ відповідає АпоА-V [7].

Роль ГРФТ-1 у патогенезі СКГЛ остаточно не з'ясовано. Інактивація цього гена у мишей захищає їх від аліментарної ДЛП, ожиріння, НАЖХП і атеросклерозу. Пояснюють це надмірним надходженням ТГ до бурої жирової тканини за ЛПЛ-залежним механізмом, який підвищує адренергічну відповідь і термогенез. У мишей з виключеною функціональною активністю ГРФТ-1 зберігається нормальний ліпідний профіль навіть у разі перебування їх на дієті з надлишком жирів і вуглеводів. Додатковими ознаками виключення активності ГРФТ-1 є підвищення чутливості тканин мишей до інсуліну та зменшення накопичення жиру в печінці. У людини пригнічення експресії мРНК ГРФТ-1 асоціюється з поліпшенням чутливості тканини до інсуліну, наявністю атеропротекторного ліпідного профілю, зменшенням прогресування атеросклерозу [27, 43].

У пацієнтів зі СКГЛ підвищують КВР також оксидантний стрес та ІР. Більшість із цих хворих мають підвищений вміст дрібних щільних частинок ЛПНГ і АпоВ, які асоціюються з індексом НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) та ІМТ. Це підтверджує концепцію про те, що етіологія фенотипу ДЛП при СКГЛ є результатом адитивних ефектів генетичних детермінант і модуляцій ІМТ та ІР. З останньою почасти пов'язаний підвищений КВР в осіб з СКГЛ [36].

Зменшення кліренсу ТГ-вмісних ліпопротеїнів за рахунок зниження активності ЛПЛ в умовах ІР призводить до накопичення в крові дрібних щільних частинок ЛПНГ і ліпопротеїнів проміжної густини (ЛППГ), які вирізняються високою атерогенністю, легко окиснюються і проникають до субендотеліального простору [31]. Для СКГЛ також характерний низький рівень адипонектину внаслідок ІР, який причетний до атерогенезу через підвищення вмісту в плазмі крові АпоВ і частинок ЛПДНГ [18]. Фактор росту фібробластів-21 (ФРФ-21) залучений у метаболізм і кінетику ТГ-вмісних ліпопротеїнів, спричиняє підвищення рівня в циркуляції індукованих інсуліном CD36 і продуктів катаболізму багатих на ТГ ліпопротеїнів, які утворюються опосередковано через вплив ЛПЛ у білій і бурій жировій тканині. Наслідком цих процесів, асоційованих з ФРФ-21, може бути зниження сироваткової концентрації ТГ. Припускають, що при СКГЛ фізіологічна активність ФРФ-21 може знижуватися, однак докази такого припущення відсутні як у тварин, так і у людей [37]. Існують докази підвищеної концентрації PCSK9 при СКГЛ, яка робить внесок у порушення катаболізму АпоВ [22]. PCSK9 спричиняє деградацію ЛПНГ-рецепторів, порушуючи рецепторну утилізацію ЛПНГ через вплив резистину та інших прозапальних цитокінів, а також вважається потужним чинником, який робить внесок у гіпераполіпопротеїнемію при СКГЛ і потребує медикаментозної корекції [22, 42].

Діагностика сімейної комбінованої гіперліпідемії

Труднощі діагностики СКГЛ полягають у тому, що вона не має характерних біохімічних маркерів, як і характерних клінічних симптомів. Окрім визначення показників ліпідного профілю з наступним фенотипуванням ДЛП, запропоновано вважати додатковою діагностичною ознакою СКГЛ підвищення рівня АпоВ-100 у сироватці крові та переважання серед частинок ЛПНГ субкласу А великих за розміром ЛПНГ з нижчою, ніж у нормі, гідратованою густиною.

Імовірно, визначення рівня АпоВ-100 та оцінка гетерогенності ЛПНГ дають змогу підвищити якість діагностики СКГЛ. Для визначення субфракцій ЛПНГ використовують варіанти ультрацентрифугування. Якщо цю процедуру не стандартизувати, то в градієнті щільності можна отримати різну кількість субфракцій ЛПНГ. За вмістом ХС у кожній субфракції можна розрахувати коефіцієнт, котрий вказуватиме на переважання у складі ЛПНГ великих і менш щільних, ніж у нормі, ЛПНГ (субклас А) чи,

навпаки, менших за розмірами та щільніших ЛПНГ (субклас Б) [31].

Важливим методом діагностики СКГЛ є визначення показників ліпідного профілю у всіх членів родини пробанда. Це пов'язано з тим, що СКГЛ може виявлятися у членів родини пробанда по-різному, тобто різними фенотипами: в одного розвивається лише ГХС, у другого — в клінічній картині домінує ГТГ, у третього — порушення ліпідного обміну представлені поєднанням ГХС і ГТГ. Отже, при СКГЛ залежно від генетичних і зовнішньосередовищних впливів може сформуватися один із трьох варіантів ДЛП: ізольована ГХС, змішана ліпемія та ізольована ГТГ [2].

На думку японських дослідників [9], діагностичними критеріями СКГЛ можна вважати такі:

1. Підвищений рівень ХС ЛПНГ > 140 мг/дл ($3,62$ ммоль/л) і/або ТГ > 150 мг/дл ($1,7$ ммоль/л). Переважає фенотип ДЛП ІІb, іноді — фенотипи Іа чи ІV за класифікацією D. S. Fredrickson.

2. Співвідношення АпоВ/ХС ЛПНГ $> 1,0$ і/або наявність у циркуляції щільних ЛПНГ з розміром частинок $< 25,5$ нм.

3. Відсутність сімейної ГХС та вторинної ДЛП, зокрема при ЦД 2 типу.

4. Наявність у родоводі пробанда випадків ДЛП з фенотипами Іа, ІІb або ІV серед найближчих родичів.

За наявності критеріїв 1–4 діагноз СКГЛ можна вважати встановленим, за наявності критеріїв 1–3 — імовірним.

Оскільки СКГЛ не має ні специфічних біохімічних маркерів, ні клінічних виявів, провести диференційну діагностику СКГЛ і ДЛП ІІb типу при патології ендокринних органів, захворювань печінки та нирок неможливо. Діагноз СКГЛ може бути встановлений шляхом або заперечення вторинної патології, або генетичного аналізу полігенних мутацій. Визначення рівня АпоВ-100 (> 90 мг/дл) і оцінка гетерогенності ЛПНГ, яка підтверджує переважання серед частинок ЛПНГ субкласу А великих за розміром ЛПНГ з нижчою, ніж у нормі, гідратованою густиною, дає змогу підвищити якість діагностики СКГЛ [13, 22]. Згідно з останніми рекомендаціями ESC/EAS (2019), поєднання концентрацій Апо-В-100 ≥ 120 мг/дл і ТГ $\geq 1,5$ ммоль/л (≥ 133 мг/дл) із сімейним анамнезом раннього дебюту ССЗ можна використовувати для виявлення пацієнтів з імовірним діагнозом СКГЛ [23].

Сімейна комбінована гіперліпідемія, метаболічні коморбідні стани і кардіоваскулярний ризик

Як відомо, СКГЛ асоціюється з найпоширенішими МР, такими як ЦД 2 типу, МС, НАЖХП,

котрі є етіологічними чинниками ССЗ і підвищують КВР [39]. Патолофізіологічні зміни, які спостерігають при СКГЛ, є спільними з компонентами МС: підвищений рівень ТГ у сироватці крові, порушення толерантності до глюкози, підвищений КВР, ожиріння і АГ. На відміну від МС при СКГЛ спостерігається постійне підвищення сироваткового рівня АпоВ-100 (> 90 мг/дл), тоді як у пацієнтів із МС вміст цього показника може бути нормальним, підвищеним або навіть зниженим. Спільними патолофізіологічними механізмами СКГЛ та ЦД 2 типу вважають ІР м'язової і жирової тканини та гіперпродукцію печінкою ЛПДНГ [17].

При СКГЛ існує підвищений ризик НАЖХП (як стеатозу, так і стеатогепатиту). Мутації генів, які асоціюються зі СКГЛ, відповідають за 20–37 % жирових накопичень у печінці [29]. Наявність такої кількості внутрішньопечінкового (вісцерального) жиру пояснює взаємозв'язок між підвищеною сироватковою концентрацією ТГ і змінами активності печінкової аланінамінотрансферази у пацієнтів з СКГЛ [29]. Установлено, що НАЖХП поширена не лише серед пацієнтів із СКГЛ, а й серед нормоліпідемічних членів їх родин [42]. Генетичний поліморфізм ГРФТ-1 причетний до підвищеного ризику виникнення НАЖХП в осіб зі СКГЛ (поліморфізми rs6427573 та rs2516839) [43].

Сімейна комбінована гіперліпідемія тісно пов'язана з виникненням передчасної ІХС. За даними досліджень, 10–14 % пацієнтів з передчасною ІХС мають СКГЛ [32].

Пацієнти із ГТГ також мають підвищений КВР, особливо при поєднанні підвищеного сироваткового рівня ТГ з такими чинниками ризику ССЗ, як вік, тютюнокуріння, АГ і низький рівень ХС ЛПВГ [13]. Серед пацієнтів із СКГЛ чоловіки більшою мірою, ніж жінки, схильні до успадкування порушень ліпідного обміну незалежно від ліпідного профілю, котрий відповідає за підвищений КВР [19]. Повіdomляють, що підвищення експресії маркера активації лейкоцитів CD 11b у стані натще і в умовах ПХЛ у пацієнтів із СКГЛ асоціюється з підвищенням КВР, особливо за наявності такого коморбідного стану, як ЦД 2 типу [20].

Сучасні підходи до корекції сімейної комбінованої гіперліпідемії

Згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019), СКГЛ слід коригувати як первинну атерогенну ДЛП [23]. Втручання слід починати з впливу на чинники КВР, які модифікуються (тютюнокуріння, споживання алкоголю, надлишкова маса тіла, ожиріння) [22].

Питання про те, який гіполіпідемічний засіб першої лінії обрати для корекції порушень ліпідного обміну (статин, фібрат або їх комбіноване застосування), визначається провідним фенотипом ДЛП, виявленим під час діагностики СКГЛ. Вибір статину як гіполіпідемічного засобу першої лінії порівняно з фібратом не лише значно поліпшує ліпідний профіль, а й підвищує ймовірність досягнення цільового рівня ХС ЛПНГ, що має важливе значення для зниження КВР. Статини можуть також значно знизити вміст АпоВ, ХС не-ЛПВГ, ХС у частинках ЛПДНГ та їх ремнантах (ліпопротеїнах проміжної густини) на відміну від фібратів, які більш ефективні для зниження рівня ТГ і збільшення вмісту ХС у складі ЛПВГ [30]. Як свідчать результати досліджень, представник класу статинів розувастатин значно знижує рівень ХС ЛПНГ, АпоВ-100, ТГ та підвищує швидкість фракційного катаболізму частинок ЛПНГ і АпоВ, який входить до їх складу, дозозалежним шляхом, не впливаючи на продукцію АпоВ печінкою або кінетику частинок ЛПВГ. Це свідчить про здатність статинів з високою активністю позитивно змінювати ліпідний профіль пацієнтів із СКГЛ завдяки насамперед зниженню рівня ХС ЛПНГ і АпоВ-100 [28]. Пригнічення продукції АпоВ може бути корисним для профілактики стеатогепатиту і поліпшення β -окиснення ВЖК у печінці. Тому у пацієнтів із СКГЛ інтерес становить дослідження ефектів медикаментозного зниження концентрації ЛПДНГ у крові [16].

Сімейна комбінована гіперліпідемія підвищує ризик виникнення або прогресування передчасної ІХС завдяки накопиченню в циркуляції атерогенних частинок ліпопротеїнів, для зниження концентрації яких потрібна помірна або інтенсивна статинотерапія. Розувастатин підвищує катаболізм дрібних щільних частинок ЛПНЩ, багатих на АпоВ-100, не впливає на перетворення багатих на ТГ частинок ліпопротеїнів, які містять АпоВ-100, на дрібні щільні ЛПНГ, прискорює швидкість катаболізму великих за розміром флотуючих ЛПНГ [40]. Додатковий КВР при СКГЛ пов'язаний з ПХЛ. Незважаючи на здатність статинів знижувати концентрацію дрібних щільних частинок ЛПНГ і вміст ХС у складі ЛПНГ, не виявлено впливу цих препаратів на ПХЛ у більшості пацієнтів із СКГЛ за винятком носіїв мутації МТР-493G/T, у яких застосування аторвастатину сприяло зменшенню вираженості ПХЛ [26].

Згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019), корекцію порушень ліпідного обміну в осіб із СКГЛ слід проводити як для пацієнтів з високим КВР з досягненням відповідного цільового

рівня ХС ЛПНГ ($< 1,8$ ммоль/л) [23]. Однак у пацієнтів із СКГЛ часто трапляється ГТГ, яка може знижувати об'єктивну оцінку рівня ХС ЛПНГ за формулою D. S. Friedwald, що потребує орієнтації лікаря на досягнення цільових рівнів альтернативних показників ліпідного обміну, таких як ХС не-ЛПВГ або АпоВ. Для осіб із СКГЛ рекомендується підтримувати вміст ХС не-ЛПВГ < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) і АпоВ < 90 мг/дл [12, 23].

У разі недосягнення цільового рівня ХС ЛПНГ у пацієнтів зі СКГЛ, які рефрактерні до статинотерапії, до лікування слід додати езетиміб. Використання езетимібу або секвестрантів жовчних кислот слід розглянути з метою первинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів, інтолерантних до статинів, або в осіб, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНГ при максимальних добових дозах статинів [11]. У великих багатоцентрових дослідженнях доведено високу ефективність інгібіторів PCSK9 (алірокумаб, еволокумаб) щодо зниження рівня ХС ЛПНГ і ХС не-ЛПВГ. Вважають, що ці препарати можуть бути корисними у пацієнтів, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНГ при максимальній добовій дозі статину, або у разі інтолерантності до статинотерапії [5, 6]. Незважаючи на багатообіцяючі перспективи, ефективність додаткового зниження ХС ЛПНГ за допомогою інгібіторів PCSK9 слід оцінити з позиції її впливу як на зниження КВР у пацієнтів із СКГЛ, так і на метаболізм і кінетику специфічних ліпопротеїнів, залучених у патофізіологію порушень ліпідного обміну при СКГЛ [12].

Оскільки СКГЛ характеризується наявністю ГТГ, виникає потреба у проведенні заходів, спрямованих на зменшення сироваткової концентрації ТГ для зниження КВР. Нефармакологічні втручання передбачають контроль глікемії, уникнення прийому препаратів, які підвищують рівень ТГ у крові, обмеження споживання алкоголю, уникнення споживання простих вуглеводів, швидкого зниження маси тіла у пацієнтів з надлишковою масою тіла чи ожирінням, а також застосування дієти, енергетична цінність якої становить < 30 % спожитих калорій на добу [8]. Щодо фармакотерапії, то ефективними засобами корекції ГТГ, за результатами клінічних досліджень, проведених із залученням пацієнтів із СКГЛ, можна вважати фібрати, $\omega 3$ -жирні кислоти і статини. Однак з огляду на те, що дієтичні заходи та модифікація способу життя при СКГЛ зазвичай демонструють обмежений гіполіпідемічний потенціал, доцільно комбінувати статин і фібрат при постійному моніторингу співвідношення ризик/користь [1]. Спочатку

рекомендується досягти цільового рівня ХС ЛПНГ на тлі статинотерапії або комбінації статину з езетимібом. У разі збереження у пацієнта із СКГЛ рівня ТГ > 180 мг/дл (2,03 ммоль/л) додатково призначити фібрат [22]. Додавання фібрата до статинотерапії сприяє більшому зниженню рівня ТГ, підвищенню сироваткового вмісту ХС ЛПВГ і збільшенню розмірів частинок ЛПНГ, яке поліпшує їх рецепторну утилізацію печінкою [4, 42]. Щоб уникнути значного пікового підвищення добової концентрації статину в крові та небажаних побічних ефектів, фібрат доцільно приймати вранці, а статин — увечері. З огляду на те, що частим коморбідним станом при СКГЛ є ІР, до статинотерапії бажано додавати безафібрат, оскільки така комбінація гіполіпідемічних засобів позбавлена діабетогенного ефекту [18].

За потреби швидкого зниження КВР при СКГЛ, фенотип якої поєднує ГХС, ГТГ і низький вміст у сироватці крові ХС ЛПВГ, може бути розглянуте одночасне призначення статину та фібрата [4, 36] за умови обов'язкового моніторингу міопатії [23]. Якщо ГТГ не контролюється статинами і фібратами, то можливе використання комбінації з цими препаратами $\omega 3$ -жирних кислот [23]. Останні знижують рівні ТГ і ХС ЛПДНГ у сироватці крові, пригнічують синтез ТГ у печінці, підвищують утилізацію печінкою і периферичними тканинами частинок ЛПДНГ, збільшують екскрецію жовчних кислот кишечником, що посилює прямий та зворотний транспорт ХС. Від поєданого застосування $\omega 3$ -жирних кислот зі статинами і фібратами можна очікувати посилення гіпотригліцеридемічного ефекту та підвищення концентрації ХС ЛПВГ у сироватці крові [15]. Така комбінація гіполіпідемічних засобів може бути ефективною при СКГЛ з фенотипами ДЛП IV і IV у поєднанні зі зниженим вмістом ХС у складі ЛПВГ.

Ще однією перспективною комбінацією гіполіпідемічних засобів для корекції змішаної ДЛП є застосування фенофібрата та езетимібу. За даними клінічних досліджень, при комбінації цих препаратів рівень ХС ЛПНГ знижується на 20,4 %, загального ХС — на 22,4 %, що вірогідно вище показників, отриманих при монотерапії езетимібом і фенофібратом. За зниженням ТГ (на 44 %) та підвищенням концентрації ХС ЛПВГ (на 19 %) ефективність поєданого застосування двох препаратів не відрізняється від такої при монотерапії фенофібратом [3].

Конфлікту інтересів немає.

Висновки

Отже, СКГЛ — це найпоширеніша первинна ДЛП з автосомно-домінантним типом успадкування, характерними ознаками якої є наявність різних фенотипів ДЛП (Іа, Іб і IV) у пробанда і його родичів першого ступеня споріднення та співіснування з іншими МР (ожиріння, ІР, ЦД 2 типу, МС, зокрема його складові АГ і НАЖХП). У класичному варіанті підставою для встановлення наявності СКГЛ у пробанда є фенотип ізольованої ГХС чи ГТГ або змішаної ДЛП серед його родичів першого ступеня споріднення з передчасним розвитком ІХС в анамнезі. Додатковими діагностичними критеріями СКГЛ є підвищений рівень АпоВ (> 90 мг/дл) у пробанда і його найближчих родичів та гетерогенність ЛПНГ (наявність частинок ЛПНГ субкласу А з нижчою, ніж у нормі, гідратованою густиною), величина співвідношення АпоВ/ХС ЛПНГ $> 1,0$ і/або наявність у циркуляції щільних ЛПНГ з розміром частинок $< 25,5$ нм.

Патофізіологічні зміни, які спостерігаються при СКГЛ, є спільними з компонентами МС (ГТГ, порушення толерантності до глюкози, підвищений КВР, ожиріння і АГ). Однак при СКГЛ має місце постійне підвищення сироваткового рівня АпоВ-100 (> 90 мг/дл), тоді як у пацієнтів з МС вміст цього показника може бути нормальним, підвищеним або навіть зниженим. Спільними патофізіологічними механізмами СКГЛ та ЦД 2 типу вважають ІР м'язів і жирової тканини та гіперпродукцію печінкою ЛПДНГ.

Корекцію порушень ліпідного обміну при СКГЛ слід проводити так само, як у разі атерогенної ДЛП. Починати корекцію слід з впливу на чинники КВР, які модифікуються (тютюнопаління, споживання алкоголю, надлишкова маса тіла, ожиріння). Гіполіпідемічними засобами першої лінії є статини, фібрата або їх комбіноване застосування з урахуванням провідного фенотипу ДЛП, який виявлено під час діагностики СКГЛ. Ефективним також вважають застосування таких комбінацій гіполіпідемічних засобів: статин + езетиміб, фібрат + езетиміб або статин + $\omega 3$ -жирні кислоти чи фібрат + $\omega 3$ -жирні кислоти. Диференційоване призначення комбінованої гіполіпідемічної терапії поліпшує ліпідний профіль і знижує КВР. Призначення інгібіторів PCSK9 до основної гіполіпідемічної терапії для додаткового зниження рівня ХС ЛПНГ потребує оцінки щодо впливу цих препаратів на зниження КВР у пацієнтів із СКГЛ, метаболізм і кінетику специфічних ліпопротеїнів, залучених у патофізіологію порушень ліпідного обміну при СКГЛ.

Список літератури

- Березин А. Е. Наследственные гиперлипидопропротеинемии: принципы диагностики, профилактики и лечения // *Therapia*. — 2009. — № 12 (42). — С. 20—25.
- Липовецкий Б. М. Наследственные дислипидемии: руководство для врачей. — СПб: СпецЛит, 2010. — 128 с.
- Мамедов М. Н. Целесообразность применения фибратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений // *Кардиология*. — 2006. — № 12. — С. 39—47.
- Чернишов В. А. Комбінована гіполіпідемічна терапія: можливості в корекції дисліпідемії та зниженні кардіоваскулярного ризику // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — № 389. *Кардиология*. — С. 5—9.
- Чернышов В. А., Рудык Ю. С. Коррекция гиперхолестеринемии в клинической практике: ингибиторы PCSK9 — новое направление в гиполлипидемической терапии // *Рациональная фармакотерапия*. — 2018. — № 4 (49). — С. 5—14.
- AlHajri L., AlHadhrami A., AlMheiri S., AlMufawa Y., AlHashimi Z. The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2017. — Vol. 11. — P. 155—169. doi: 10.1177/1753944717698925.
- Almeda-Valdes P., Cuevas-Ramos D., Mehta R. et al. Factors associated with postprandial lipemia and apolipoprotein A V levels in individuals with familial combined hyperlipidemia // *BMC Endocr. Disord.* — 2014. — Vol. 14. — P. 90. doi: 10.1186/1472-6823-14-90.
- Anderson T. J., Gregoire J., Hegele R. A. et al. 2012 update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult // *Can. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 29. — P. 151—167. doi: 10.1016/j.cjca.2012.11.032.
- Arai H., Ishibashi S., Bujo H. et al. Management of type IIb dyslipidemia // *J. Asher. Thromb.* — 2012. — Vol. 19, N2. — P. 105—114. doi: 10.5551/jat.10447.
- Baila-Rueda L., Cenarro A., Lamiquiz-Moneo I. et al. Cholesterol over synthesis markers define familial combined hyperlipidemia versus other genetic hypercholesterolemias independently of body weight // *J. Nutr. Biochem.* — 2018. — Vol. 53. — P. 48—57. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.10.005.
- Banach M., Nikolic D., Rizzo M., Toth P. P. IMPROVE-IT : what have we learned? // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2016. — Vol. 31, N4. — P. 426—433. doi: 10.1097/HCO.0000000000000305.
- Bello-Chavolla O. Y., Kuri-Garcia A., Rios-Rios M. et al. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies // *Rev. Invest. Clin.* — 2018. — Vol. 70. — P. 224—236. doi: 10.24875/RIC.18002575.
- Brahm A. J., Hegele R. A. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2016. — Vol. 27, N2. — P. 131—140. doi: 10.1097/MOL.0000000000000270.
- Brouwers M. C., van Greevenbroek M. M., Trouw J. S. et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is a heritable trait of familial combined hyperlipidaemia // *Clin. Sci.* — 2011. — Vol. 121. — P. 397—403. doi: 10.1042/CS20110129.
- Choi H. D., Chae S. M. Comparison of efficacy and safety of combination therapy with statins and omega-3 fatty acids versus statin monotherapy in patients with dyslipidemia. A systematic review and meta-analysis // *Medicine*. — 2018. — Vol. 97. — P. 50—57. doi: 10.1097/MD.00000000000013593.
- Conlon D. M., Thomas T., Fedotova T. et al. Inhibition of apolipoprotein B synthesis stimulates endoplasmic reticulum autophagy that prevents steatosis // *J. Clin. Invest.* — 2014. — Vol. 126. — P. 3852—3867. doi: 10.1172/JCI86028.
- Cruz-Bautista I., Mehta R., Cabiedes J. et al. Determinants of VLDL composition and apoB-containing particles in familial combined hyperlipidemia // *Clin. Chim. Acta.* — 2015. — Vol. 438. — P. 160—165. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.018.
- Dallings-Thie G. M., Kroon J., Boren J., Chapman M. J. TG-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2016. — Vol. 18. — P. 67. doi: 10.1007/s11886-016-0745-6.
- De Castro-Oros I., Cenarro A., Tejedor M. T. et al. Common genetic variants contribute to primary hypertriglyceridemia without differences between familial combined hyperlipidemia and isolated hypertriglyceridemia // *Circ. Cardiovasc. Genet.* — 2014. — Vol. 7, N6. — P. 814—821. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000522.
- de Vries M. A., Alipour A., Klopp B. et al. Glucose-dependent leukocyte activation in patients with type 2 diabetes mellitus, familial combined hyperlipidemia and healthy controls // *Metabolism*. — 2015. — Vol. 64, N2. — P. 213—217. doi: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.011.
- Di Taranto M. D., Staiano A., D'Agostino M. N. et al. Association of USF1 and APOA5 polymorphisms with familial combined hyperlipidemia in an Italian population // *Mol. Cell. Probes.* — 2015. — Vol. 29, N1. — P. 19—24. doi: 10.1016/j.mcp.2014.10.002.
- Ellis K. L., Hooper A. J., Burnett J. R., Watts G. F. Progress in the care of common inherited atherogenic disorders of apolipoprotein B metabolism // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 12. — P. 467—484. doi: 10.1038/nrendo.2016.69.
- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 111—188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Johansen R. F., Sondergaard E., Sorensen L. P. et al. Basal and insulin regulated VLDL1 and VLDL 2 kinetics in men with type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2016. — Vol. 59. — P. 833—843. doi: 10.1007/s00125-015-3856-5.
- Khan S. H. Molecular and metabolic pathogenesis of familial combined hyperlipidemia and association with metabolic syndrome // *JGM*. — 2019. — Vol. 1, N3. — P. 34—45. doi: 10.14302/issn.2572-5424.jgm-19-3024.
- Klop B., Verseyden C., Ribalta J. et al. MTP gene polymorphisms and postprandial lipemia in familial combined hyperlipidemia: effects of treatment with atorvastatin // *Clin. Investig. Arterioscler.* — 2014. — Vol. 26, N2. — P. 49—57. doi: 10.1016/j.arteri.2013.11.006.
- Laurila P. P., Soronen J., Kooijman S. et al. USF1 deficiency activates brown adipose tissue and improves cardiometabolic health // *Sci. Transl. Med.* — 2016. — Vol. 8. — P. 323. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0015.
- Le N. A., Diffenderfer M. R., Thongtang N. et al. Rosuvastatin enhances the catabolism of LDL apoB-100 in subjects with combined hyperlipidemia in a dose dependent manner // *Lipids*. — 2015. — Vol. 50, N5. — P. 447—458. doi: 10.1007/s11745-015-4005-0.
- Lopez-Velazquez J. A., Silva-Vidal K. V., Ponciano-Rodriguez G. et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas // *Am. Hepatol.* — 2014. — Vol. 13, N2. — P. 166—178. PubMed. PMID: 24552858.
- Martin S. S., Abd T. T., Jones S. R., Michos E. D., Blumenthal R. S., Blaha M. J. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: what was done well and what could be done better // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63, N24. — P. 2674—2678.
- Mata P., Alonso R., Ruiz-Garcia A. et al. Familial combined hyperlipidemia: consensus document // *Semergen*. — 2014. — Vol. 40, N7. — P. 373—380. doi: 10.1016/j.semergen.2014.07.007.
- Minicocci I., Prisco C., Montali A. et al. Contribution of mutations in low density lipoprotein receptor (LDLR) and lipoprotein lipase (LPL) genes to familial combined hyperlipidemia (FCHL): a reappraisal by using a resequencing approach // *Atherosclerosis*. — 2015. — Vol. 242, N2. — P. 618—624. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.036.
- Morita S. Y. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis // *Biol. Pharm. Bull.* — 2016. — Vol. 39, N1. — P. 1—24. doi: 10.1248/bpb.b15-00716.
- Ooi E. M., Chan D. C., Hodson L. et al. TG-rich lipoprotein metabolism in women: role of apoC-II and apoC-III // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2016. — Vol. 46, N8. — P. 730—736. doi: 10.1111/eci.12657.
- Ripatti P., Ramo J. T., Soderlund S. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias // *PLoS Genet.* — 2016. — Vol. 12. — e1006078. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006078.
- Sahebkar A., Watts G. F. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2013. — Vol. 27, N6. — P. 559—567. doi: 10.1007/s10557-013-6479-4.
- Schlein C., Talukder S., Heine M. et al. FGF-21 lowers plasma triglycerides by accelerating lipoprotein catabolism in white and brown adipose tissues // *Cell. Metab.* — 2016. — Vol. 23, N3. — P. 441—453. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.006.

38. Sentinelli F., Minicocci I., Montali A. et al. Association of RXR-gamma gene variants with familial combined hyperlipidemia genotype and haplotype analysis // *J. Lipids*. — 2013. — 517943. doi: 10.1155/2013/517943.
39. Skoumas I., Masoura C., Aznaouridis K. et al. Impact of cardio-metabolic risk factors on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia // *Circ. J.* — 2013. — Vol. 77, N 1. — P. 163—168. doi: 10.1253/circj.cj-12-0320.
40. Thongstang N., Diffenderfer M.R., Ooi E.M. et al. Metabolism and proteomics of large and small dense LDL in combined hyperlipidemia: effects of rosuvastatin // *J. Lipid. Res.* — 2017. — Vol. 58, N 7. — P. 1315—1324. doi: 10.1194/jlr.M073882.
41. Tikka A., Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism // *Endocrine*. — 2016. — Vol. 52, N 2. — P. 187—193. doi: 10.1007/s12020-015-0838-9.
42. van Greevenbroek M.M., Stalenhoef A.F., de Graaf J., Brouwers M.C. Familial combined hyperlipidemia: from molecular insights to tailored therapy // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2014. — Vol. 25, N 3. — P. 176—182. doi: 10.1097/MOL.000000000000068.
43. Wang Y., Wang B.F., Tong J., Chang B., Wang B.Y. USF-1 genetic polymorphisms confer a high risk of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8, N 2. — P. 2545—2553. PMID: 25932200 PMCID: PMC 4402847.

В. А. Чернышов

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Семейная комбинированная гиперлипидемия: современные представления о патофизиологии, диагностике и коррекции (обзор литературы)

Обзор посвящен современным представлениям о патофизиологии, диагностике и коррекции семейной комбинированной гиперлипидемии (СКГЛ) — наиболее распространенной среди первичных дислипидемий как в общей популяции (1–3%), так и среди пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (20–38%). Подчеркивается, что СКГЛ представляет собой гетерогенное состояние, в развитии которого принимают участие разные генетические детерминанты. Показано, что основным известным биохимическим признаком СКГЛ является избыток в крови аполипопротеид В (АпоВ)-содержащих липопротеидов, поэтому гены белков, участвующих в их метаболизме, могут претендовать на роль генов, определяющих развитие СКГЛ. Приведены современные данные о генетической характеристике СКГЛ и ее патофизиологии. Особое внимание уделено диагностике СКГЛ, выделены наиболее значимые ее диагностические признаки. Поскольку СКГЛ не является моногенным расстройством, а ее фенотип характеризуется высоким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности и/или триглицеридов, это нарушение липидного обмена часто не диагностируется. Сочетание концентрации АпоВ > 120 мг/дл и триглицеридов > 1,5 ммоль/л (> 133 мг/дл) с семейным анамнезом раннего дебюта сердечно-сосудистого заболевания можно использовать для выявления пациентов с вероятным диагнозом СКГЛ. Рассмотрено влияние СКГЛ на кардиоваскулярный риск, которое частично реализуется через ее ассоциацию с метаболическими коморбидными состояниями, такими как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, выступающих в роли этиологических факторов сердечно-сосудистых заболеваний и повышающих кардиоваскулярный риск через общие патофизиологические механизмы, в частности, инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани и гиперпродукцию печенью липопротеидов очень низкой плотности. Освещены современные подходы к коррекции СКГЛ в соответствии с действующими рекомендациями, согласно которым целесообразно провести ее коррекцию как первичной атерогенной дислипидемии и начинать вмешательство следует с влияния на модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска (табакокурение, потребление алкоголя, избыточная масса тела, ожирение). Обсуждаются дифференцированные подходы к коррекции нарушений липидного обмена при СКГЛ, начиная с выбора гиполипидемического препарата первой линии (статины, фибрат) или их комбинированного применения в зависимости от ведущего фенотипа дислипидемии, выявленного во время диагностики СКГЛ. Рассмотрены современные комбинации гиполипидемических препаратов с добавлением к статинам и фибратам ω 3-жирных кислот, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб) с позиции их влияния как на снижение кардиоваскулярного риска, так и на составляющие фенотипа дислипидемии, наблюдающегося при СКГЛ.

Ключевые слова: семейная комбинированная гиперлипидемия, патогенез, диагностика, коморбидные состояния, гиполипидемическая терапия.

V. A. Chernyshov

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

**Familial combined hyperlipidemia:
current knowledge about pathophysiology,
diagnostics and correction.
Literature review**

The review is devoted to the current knowledge about pathophysiology, diagnostics and correction of familial combined hyperlipidemia (FCHL) that is considered to be the most frequent among primary dyslipidemias in general population (1–3%) as well as among the patients survived after myocardial infarction (20–38%). The current knowledge about genetic characterization of FCHL and its pathophysiology are adduced. FCHL is emphasized to be a heterogenic state and many of genetic determinants are involved in its development. Excessive concentration of apolipoprotein B (ApoB) – containing lipoproteins is shown to be the main biochemical sign of FCHL and hence, the genes of proteins participated in their metabolism could be claimed for genes-candidates of FCHL. A special attention is paid to the diagnostics of FCHL, the most valuable diagnostic signs of FCHL are emphasized because FCHL is not monogenic disorder and due to its phenotype characterized by high levels of low-density lipoprotein cholesterol and/or triglyceride (TG), this lipid disorder is not frequently diagnosed. A combination of concentrations of ApoB > 120 mg/dl and TG > 1.5 mmol/l (> 133 mg/dl) with a family history of early cardiovascular debut could be used today for revelation of patients with a probable diagnosis of FCHL. The influence of FCHL on cardiovascular risk (CVR) that is partly realized through its association with metabolic comorbid conditions such as type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease is considered. These comorbid conditions could play a role of etiological causes of cardiovascular disease and could increase a CVR through some common pathophysiological mechanisms such as insulin resistance of muscular and fat tissues and hepatic overproduction of very low-density lipoproteins. The current approaches to FCHL correction in accordance with acting recommendations are elucidated. They consider its correction to be necessary as a primary atherogenic dyslipidemia and propose to start intervention from the influence on modified factors of CVR (smoking, alcohol consumption, excessive body mass, obesity). Some differential approaches to correction of lipid exchange disorders in FCHL from the beginning of the first line hypolipidemic agent (statin or fibrate) or their combined usage depended on dyslipidemia phenotype revealed during diagnostics of FCHL are discussed. Update combinations of hypolipidemic agents with an addition to statin and fibrate omega-3 fatty acids, ezetimibe and inhibitors of PCSK9 (alirocumab, evolocumab) from the point of their influence on a reduction of CVR as well as on the components of dyslipidemia phenotype occurred in FCHL are considered.

Key words: familial combined hyperlipidemia, pathogenesis, diagnostics, comorbid conditions, hypolipidemic therapy.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Чернишов В. А. Сімейна комбінована гіперліпідемія: сучасні уявлення про патофізіологію, діагностику і корекцію. Огляд літератури // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 2. — С. 47–56. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-47>.

Chernyshov V. A. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge about pathophysiology, diagnostics and correction. Literature review [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;2:47-56. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-47>.