Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5874
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5874
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Семейная комбинированная гиперлипидемия, современное состояние проблемы (обзор литературы)

Тимощенко О. В.[1], Шахтшнейдер Е. В.[1,2]

Среди различных типов дислипидемии семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) является наиболее распространенным генетическим заболеванием, которое характеризуется, по крайней мере, двумя различными формами липидных нарушений: гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. При наличии СКГЛ значительно повышается риск развития атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. в молодом возрасте. Цель работы — выполнить анализ литературных данных о современных критериях диагностики, патогенезе и данных молекулярно-генетических исследований СКГЛ. Будущие исследования, направленные на изучение лежащих в основе СКГЛ генетических и метаболических механизмов и разработку эффективных стратегий лечения, должны включать более крупные когортные исследования с более широким наследственным разнообразием, а также исследование эпигенетических факторов и факторов образа жизни.

Ключевые слова: семейная комбинированная гиперлипидемия, дислипидемии, молекулярно-генетическое исследование, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № FWNR-2022-0003.

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; [2]ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Тимощенко О. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6584-2060, Шахтшнейдер Е. В. — к.м.н., руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека; зам. руководителя филиала по научной работе, ORCID: 0000-0001-6108-1025.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lentis@yandex.ru

апо — аполипопротеин, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНВ — однонуклеотидные варианты, ОХС — общий холестерин, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Рукопись получена 01.04.2024
Рецензия получена 05.05.2024
Принята к публикации 13.05.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Тимощенко О. В., Шахтшнейдер Е. В. Семейная комбинированная гиперлипидемия, современное состояние проблемы (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5874. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5874. EDN FQIHBM

Familial combined hyperlipidemia: current status of the problem (literature review)

Timoshchenko O. V.[1], Shakhtshneider E. V.[1,2]

Among the various dyslipidemia types, familial combined hyperlipidemia (FCH) is the most common genetic disorder, which is characterized by at least two different forms of lipid disorders: hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. In FCH, the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVDs), including at a young age, increases significantly. The aim was to analyze literature data on modern criteria for diagnosis, pathogenesis and data from molecular genetic studies of FCH. Future studies aimed at understanding the underlying genetic and metabolic mechanisms of FCH and developing effective treatment strategies should include larger cohort studies with greater genetic diversity, as well as investigation of epigenetic and lifestyle factors.

Keywords: familial combined hyperlipidemia, dyslipidemia, molecular genetic research, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State assignment № FWNR-2022-0003.

[1]Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; [2]Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Timoshchenko O. V.* ORCID: 0000-0002-6584-2060, Shakhtshneider E. V. ORCID: 0000-0001-6108-1025.

*Corresponding author:
lentis@yandex.ru

Received: 01.04.2024 **Revision Received:** 05.05.2024 **Accepted:** 13.05.2024

For citation: Timoshchenko O. V., Shakhtshneider E. V. Familial combined hyperlipidemia: current status of the problem (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5874. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5874. EDN FQIHBM

Нарушения липидного обмена — дислипидемии (ДЛП) характеризуются изменением концентрации в плазме крови различных липидных и липопротеиновых фракций (общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП), триглицеридов (ТГ), хиломикронов). Нарушения обмена липидов вследствие генетических дефектов классифицируются как первичные. Первичные ДЛП включают гетерогенный набор моногенных и полигенных состояний, которым свойственны семейная агрегация, выраженная гипер-

Ключевые моменты

- Отсутствие единых критериев диагностики семейной комбинированной гиперлипидемии (СКГЛ).
- Высокая вариабельность фенотипа СКГЛ у одного и того же человека с течением времени и у членов одной семьи.
- Сложность дифференциальной диагностики СКГЛ как с моногенной семейной гиперхолестеринемией, так и с вторичной комбинированной гиперлипидемией.
- Недостаточное изучение молекулярно-генетической основы СКГЛ, ее моногенных и/или полигенных форм.

Key messages

- Lack of uniform criteria for familial combined hyperlipidemia (FCH).
- High variability of the FCH phenotype in the same person over time and among members of the same family.
- The difficulty of differential diagnosis of FCH with both monogenic familial hypercholesterolemia and secondary combined hyperlipidemia.
- Insufficient study of the molecular genetic basis of FCH, as well as its monogenic and/or polygenic forms.

холестеринемия и/или гипертриглицеридемия, проявление в раннем возрасте и высокий риск сердечно-сосудистых событий и/или рецидива панкреатита [1].

Среди различных типов ДЛП семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) (E78.4 по классификации МКБ-10) наряду с семейной гиперхолестеринемией (E78.0 по классификации МКБ-10) является широко распространенным генетическим заболеванием. В литературе СКГЛ также может встречаться под названием гиперлипопротеинемия или смешанная гиперлипидемия. Распространенность СКГЛ по различным данным составляет 1:50-1:200 человек. Так, ~3,5 млн пациентов с СКГЛ насчитывается в Европе, в Соединенных Штатах — 2,7 млн человек [1, 2]. Trinder M, et al. (2022) провели ретроспективную оценку распространенности СКГЛ в Великобритании, используя различные версии диагностических критериев. Частота фенотипа СКГЛ согласно критериям Консенсусной конференции, Голландским, Мексиканским, Брунцелла и Гольдштейна составила, соответственно, 11,44% (n=39961), 5,01% (n=17485), 1,48% (n=5153), 1,10% (n=3838) и 0,48% (n=1688), имея значительную вариабельность [3]. В российской популяции данных о численности населения с СКГЛ нами не обнаружено. Кроме того, найдена лишь единичная публикация с описанием клинического наблюдения семьи с СКГЛ [4].

Цель работы — выполнить анализ литературных данных о современных критериях диагностики, патогенеза и данных молекулярно-генетических исследований СКГЛ.

Методология исследования

Осуществлен поиск литературы в базе Pubmed. Схема представлена на рисунке 1. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № FWNR-2022-0003.

Результаты

Клинические проявления СКГЛ

В клинической картине у пациентов обычно наблюдается повышение уровней ХС-ЛОНП (IV тип по классификации Фридрексон), ХС-ЛНП (IIa тип)

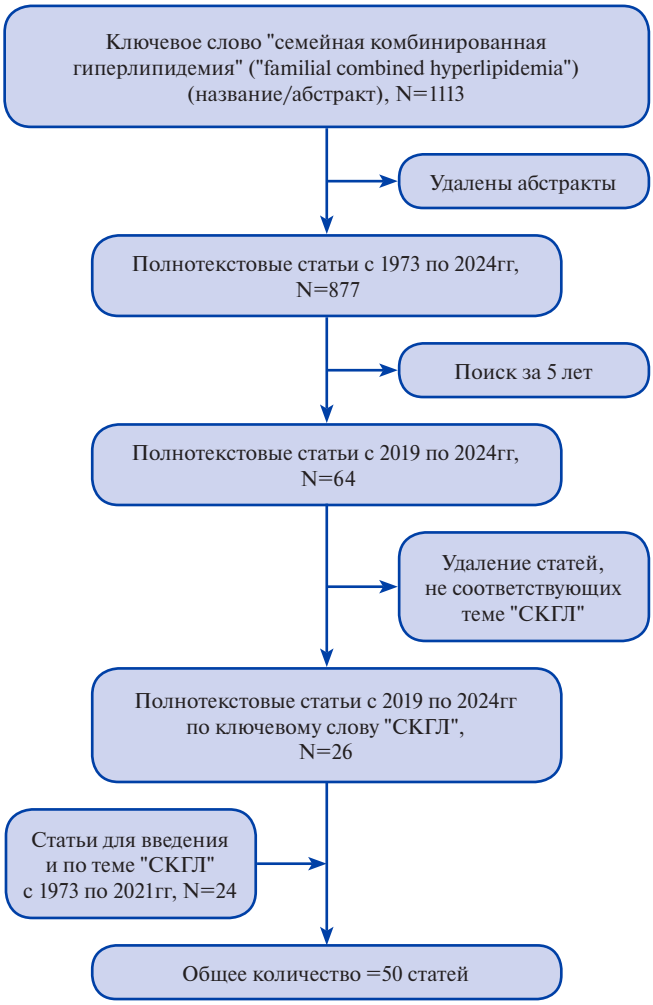

Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций в PubMed для обзора.

Таблица 1

Российские и европейские диагностические критерии СКГЛ

Параметр	Диагностические критерии СКГЛ	
	Российские [1]	Европейские [2]
апоВ	>120 мг/дл	>120 мг/дл
ТГ	>1,5 ммоль/л (>133 мг/дл)	>150 мг/дл
Семейная история раннего дебюта ССЗ	+	-
ХС-ЛВП	-	<1,0/1,2 ммоль/л
Наличие мелких плотных частиц ЛНП	-	+

Сокращения: апо — аполипопротеин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

или их сочетание (IIb тип) ⩾90-го процентиля для их возраста и пола с повышенным уровнем аполипопротеина (апо) В в качестве основного объединяющего субфенотипа [5]. При физикальном обследовании пациентов с СКГЛ нет специфических проявлений, но кожные ксантомы могут иногда встречаться при высоких уровнях ОХС или ТГ. У пациентов могут наблюдаться признаки сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертония, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда или ишемический инсульт в анамнезе [6].

Определение клинических критериев СКГЛ неоднократно менялось с момента первоначальной характеристики заболевания [7], что затрудняет сравнение результатов различных исследований [8, 9]. Некоторые критерии требуют наличия как минимум двух родственников первой степени родства с аномальным липидным фенотипом [7-10], тогда как другие определения отличаются точными предельными значениями повышенного уровня ХС-ЛНП и ТГ. Различия российских и европейских диагностических критериев СКГЛ представлены в таблице 1.

Сложность диагностики заболевания усугубляется тем, что СКГЛ имеет высокую вариабельность фенотипа у одного и того же человека с течением времени и в одной семье, что обусловливает низкую выявляемость, несмотря на высокий риск ССЗ. Также затруднение в постановке диагноза связано с коморбидностью СКГЛ с другими метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа (СД2), гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром [1, 6, 11-14]. При таких состояниях отмечаются более высокие уровни апоВ в крови по сравнению с наличием только состояния инсулинорезистентности. Кроме того, пациенты с СКГЛ имеют большую предрасположенность к развитию СД2 по сравнению с пациентами без наследственной ДЛП [6].

Интересны предложения исследователей способов определения ХС-ЛНП в сыворотке крови, поскольку ДЛП при СКГЛ характеризуется преобладанием богатых ТГ ЛОНП и несоответствием между уровнями ХС-ЛНП и апоВ [15]. Ученые предлагают уравнения альтернативные формуле Фридвальда для более точной оценки уровня ХС-ЛНП при СКГЛ. Авторский метод Martin SS (2018) предполагает оценку ХС-ЛНП с помощью следующей формулы: ХС-ЛНП (мг/дл) = (ОХС—ХС-ЛВП) — (ТГ/коэффициент). В отличие от формулы Фридвальда, вместо деления ТГ на фиксированный коэффициент для ХС-ЛОНП, равный 5, в уравнение Martin в формулу введен регулируемый коэффициент для соотношения ТГ/ХС-ЛОНП, который сопоставляет ТГ каждого пациента и холестерина липопротеинов не-высокой плотности в 180 измерениях в диапазоне от 3,1 до 9,5, чтобы получить персональную оценку ЛОНП в мг/дл [16]. Другие исследователи Zubirán R, et al. (2023) представляют формулу Сэмпсона (S-LDL-C) и новое уравнение Сэмпсона (eS-VLDL-C), включающее апоВ, которые показывают наименьшую погрешность, лучшие результаты по ТГ и ХС-ЛНП [17].

Ввиду того, что при СКГЛ увеличивается количество свободных жирных кислот в крови и приводит к длительному воздействию повышенного уровня апоВ, входящего в состав ХС-ЛНП и ХС-ЛОНП, значительно повышается риск развития атеросклероз-ассоциированных ССЗ, в т.ч. в молодом возрасте [18, 19]. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СКГЛ моложе 60 лет составляет ~15% [20, 21]. По данным канадских ученых пациенты с фенотипом СКГЛ имеют аналогичный риск развития ИБС по сравнению с участниками с моногенной семейной гиперхолестеринемией (скорректированное отношение рисков к контролю (95% доверительный интервал (ДИ)): 2,72 (2,31-3,21) и 1,90 (1,30-2,78)), несмотря на то, что встречается примерно в 5 раз чаще [3]. Luijten J, et al. (2019) оценили риск развития ССЗ (ИБС, ишемический инсульт и заболевания периферических артерий, требующие инвазивного лечения) у пациентов с СКГЛ, их супругов и родственников с нормальными показателями липидов (n=596). Медиана наблюдения составила 15 лет. Частота ССЗ была значительно выше у пациентов с СКГЛ, чем у их супругов (23,6% vs

Таблица 2

Некоторые гены, ассоциированные с развитием СКГЛ (адаптировано из [25])

Ген	Локализация	Продукт	Оказывает воздействие	Функция	Вариант
LIPE	19q13	гормон-чувствительная липаза	жировая ткань	липолиз	g.60C >G
PNPLA2	11p15	жировая триглицеридлипаза	жировая ткань	разрушает ТГ	
GPR77	19q13	белок, стимулирующий ацилирование	жировая ткань	липогенный гормон	Ser323Ile
LEPR	1p31.3	рецептор лептина	жировая ткань	жировой обмен	223 A/G
PPARs	3p253	PPARα,β,γ ферменты	жировая ткань	регулирует триглицеридлипазу	Pro12Ala C161T
USF1	1q21.23	транскрипционный фактор	жировая ткань	регулирует транскрипцию генов	rs3737787
GCKR	2p23	регуляторный белок глюкокиназы	ХС-ЛОНП	регулятор глюкокиназы	Pro446Leu
Apo E	19q13	лиганд	ХС	лиганд для рецептора апоЕ и ЛНП	p.Leu149del
OSBPL10	3p22	оксистеролсвязывающий белок	ХС	стероловый сенсор и регулятор процесса дефосфорилирования	rs11716163
LPL	8p22	LPL фермент	ТГ	катаболизм ТГ	p.Asp277Asn
CETP	16q12	белок-переносчик эфиров холестерина	ХС-ЛВП	транспортер эфира холестерина между липопротеинами	rs173539
GALNT2	1q41.4	полипептид N ацетилгалакт озаминилтрансфераза 2	ОХС	О-связанное гликозилирование	rs4846913
LCAT	16q21	лецитин-холестерин-ацилтрансфераза	ОХС	обратный транспорт холестерина	rs2271293
LIPC	15q21	триглицеридлипаза печени	ОХС	гидролиз ТГ и фосфолипидов	rs28933094
RXRγ	1q21	рецептор ретиноида X	ХС-ЛНП	транскрипционный фактор	p.Gly14Ser
ANGPTL3	1p31.1	ангиопоэтиноподобные секреторные белки	ХС-ЛОНП, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП	связывается с липопротеинлипазой и подавляет ее функцию	S17X
GPHDLBP1	—	гликозилфосфатидилинозитолсвязывающий белок	хиломикроны	липопротеинлипаза порт и транспортер	c. (− 83G >A)
LMF1	16	фактор зрелости липазы 1	ТГ	липаза-шаперон	Y439X
LDLR	19p13	рецептор ЛНП	ХС-ЛНП	обнаруживает частицы ЛНП	—
Apo B	4q32.3	апо В	ХС-ЛОНП		rs6829588
PCSK9	1p32	пропротеин-конвераза-субтилизин-кексин типа 9	гепатоциты	гомеостаз холестерина	rs2479409
ATF6	1q22	транскрипционный фактор	эндоплазматическая сеть	регулируют гомеостаз холестерина	Met Val
ADD1	4p16	аддуцин-1	—	участвует в структуре цитоскелета	Gly460Trp
APO-BEC1	12p13	каталитический полипептид 1	тонкая кишка	участвует в процессинге мРНК апоВ	rs1349411
CRABP2	12q21	клеточный белок 2, связывающий ретиноевую кислоту	—	транскрипционный фактор	—
FADS3	11q12	десатураза жирных кислот 3	жировая ткань	регулируют десатурацию жирных кислот	rs174547
FOXC2	16q24	транскрипционный фактор Foxc2	жировая ткань	способствует развитию лимфатической и сердечно-сосудистой систем	—
GAL	11q13	препропептид галанин	ТГ	нейропептид	rs2187331
HNF4A	20q13	ядерный фактор гепатоцитов 4	ХС-ЛНП	регулирует уровень глюкозы и липидов в сыворотке крови	rs1800961
CERS4	19p13.2	керамидсинтаза	ХС-ЛВП	синтез сфинголипидов	rs17159388
PCDH15	10q21	протокадгерин-15	ТГ, апоВ, ОХС	опосредует кальций-зависимую межклеточную адгезию	rs10825269
PON1	7q21.3	параоксоназы 1	ХС-ЛВП	кальций-зависимая эстераза	Q192R Glu192Arg
TCF7L2	10q25	фактор, специфичный для Т-клеток	ТГ, ХС-ЛНП	сигнальный путь Wnt	rs7903146 rs12255372
TNFRSF1B	1p36	рецептор ФНО	Жировая ткань	неоваскуляризация	rs1061622
WWOX	16q23.2	WW-домен, содержащий оксидоредуктазу	ТГ, ХС-ЛВП	метаболизм стероидов	rs2059238
HMGCR	5	ГМГ-КоА-редуктаза	ХС-ЛНП	—	rs3846662 I638V

Сокращения: апо — аполипопротеин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФНО — фактор некроза опухоли, ХС — холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Рис. 2. Кумулятивный вклад генетических вариантов с большим эффектом, генетических вариантов с малым эффектом и триггеров окружающей среды в развитии СКГЛ (адаптировано из [8]).

Сокращения: апо — аполипопротеин, ОХС — общий холестерин, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

4,7%; отношение рисков: 5,4, 95% ДИ: 2,0-14,6; отношение рисков после поправки на факторы риска, включенные в SCORE: 4,7, 95% ДИ: 1,6-13,8), одновременно различий в частоте ССЗ между группой родственников без ДЛП и группой супругов не выявлено (5,8% vs 4,7%) [22].

Молекулярно-генетические исследования СКГЛ

Впервые независимо друг от друга СКГЛ в разных когортах одновременно описали Goldstein JL, et al. в 1973 г, проанализировав характер ДЛП среди 2500 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе [7], и Kwiterovich PO, et al. [23]. Теория моногенной этиологии заболевания была основана на объединении фенотипических признаков и математическом моделировании, без выполнения анализа ДНК. Считалось, что наследование комбинированной гиперлипидемии лучше всего объясняется менделевским аутосомно-доминантным типом наследования, с уточнением, что экспрессия предполагаемого гена вариабельна [7]. Brahm AJ, et al. (2016), используя математическое моделирование, показали, что доля членов семьи с ДЛП больше, чем можно было бы ожидать при полигенном заболевании, и более свойственна доле пациентов, которая ожидается при моногенном заболевании. Кроме того, в модели предполагалось, что одновременное повышение уровня ТГ и ОХС объясняется одним и тем же геном, а не двумя отдельными, без значительной роли факторов окружающей среды [24].

Однако позже было обнаружено, что она может быть семейной или несемейной, что обусловлено моногенным или полигенным характером наследования [5, 20, 21, 25]. Несмотря на полувековой стаж молекулярно-генетических исследований данного заболевания, генетические аспекты до конца не изучены. Результаты большинства исследований однозначно показывают, что многочисленные однонуклеотидные варианты (ОНВ), расположенные в десятках позиций по всему геному, каждый из которых оказывает лишь незначительное или умеренное влияние на липиды, типичны для генетического профиля многих пациентов с СКГЛ [8, 20, 21, 24, 26-28]. Одно из крупных генетических исследований проведено финскими учеными Ripatti P, et al. (2016) [29], которые проанализировали 9 млн вариантов у 715 членов семей с ДЛП. Более трети (35%) пациентов имели либо повышенный уровень ТГ (25% пациентов), либо повышенный уровень ХС-ЛНП (17% пациентов), либо и то, и другое (6,8% пациентов). Авторы сообщают об увеличении частоты ОНВ, предрасполагающих либо к высокому уровню ХС-ЛНП, либо ТГ, и снижении частоты ОНВ, связанных с более низким уровнем ХС-ЛНП, в 3% обнаружены редкие патогенные варианты. В другой работе Gill PK, et al. (2021) [30] у пациентов комбинированной ДЛП использовали целевую панель секвенирования следующего поколения для определения полигенного риска повышения уровней ТГ и ХС-ЛНП, включающую 16 ОНВ. У пациентов с СКГЛ, как и у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией, были значительно увеличены шансы на высокий полигенный балл по риску гипертриглицеридемии: 2,50 (95%

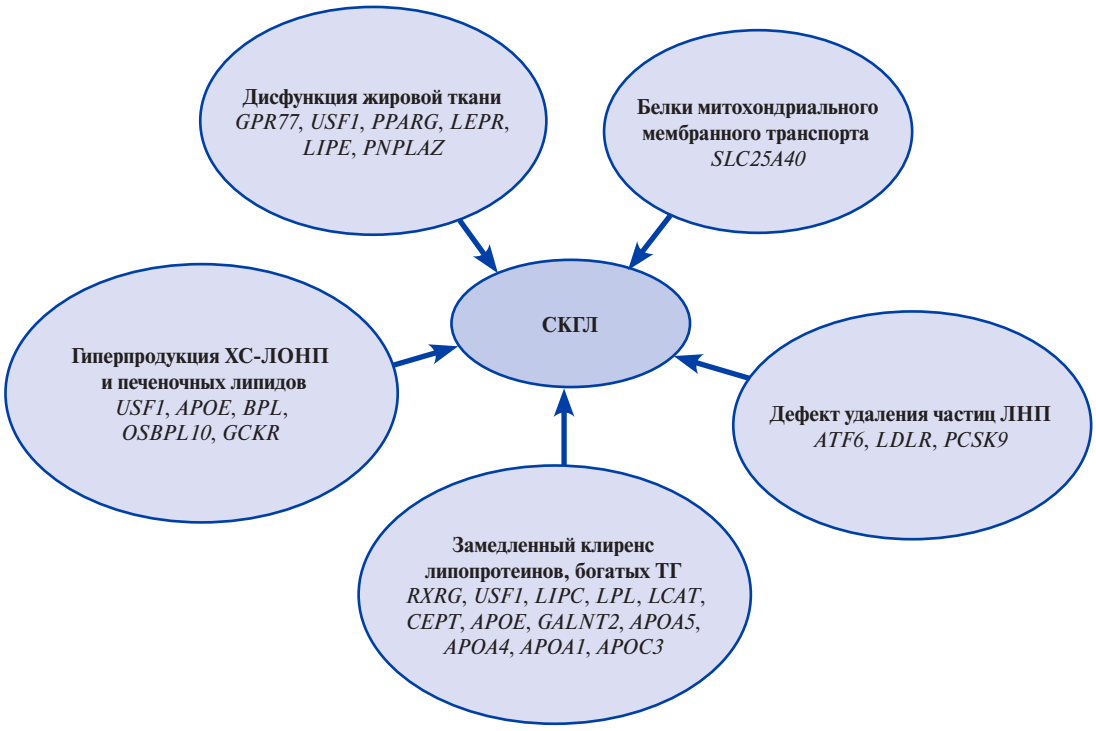

Рис. 3. Метаболические пути и ассоциированные с ними гены, участвующие в развитии СКГЛ (адаптировано из [20]).
Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ТГ — триглицериды, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

ДИ: 1,61-3,88; $p<0,001$) и 3,72 (95% ДИ: 2,24-6,19; $p<0,001$), соответственно. У пациентов с СКГЛ не обнаружено значительного накопления редких вариантов, ассоциированных с повышением ХС-ЛНП или ТГ, и высокого полигенного показателя ХС-ЛНП. Taghizadeh E, et al. сообщают об участии, по крайней мере, 35 различных генетических вариантов в развитии СКГЛ (табл. 2) [20, 21]. Редкие варианты с большим эффектом в основных генах липидного обмена были описаны в нескольких случаях СКГЛ [8, 21, 25, 27-29], причем один и тот же редкий вариант иногда обнаруживается у нескольких членов с ДЛП одной семьи [21]. Однако ни редкие варианты в генах классического метаболизма ТГ (*LPL, LMF1, APOA5, APOC2, GPIHBP1*), ни в генах метаболизма ХС-ЛНП (*LDLR, APOB, PCSK9*), вероятно, не представлены в большем количестве при СКГЛ [30].

Взаимодействие генетических вариантов с большим эффектом, кумуляция генетических вариантов с малым эффектом и триггеров окружающей среды способствует развитию фенотипа СКГЛ (рис. 2) [8].

В патофизиологические механизмы развития данного полигенного заболевания вовлечен комплекс метаболических путей, что приводит к гиперсекреции печенью содержащих апоВ липопротеинов в сочетании с замедленным выведением ХС-ЛОНП и остатков хиломикронов. Эти дефекты связаны с нарушением метаболизма свободных жирных кислот и резистентностью к инсулину на уровнях жировой, печеночной и мышечной тканей (рис. 3) [20].

Считается, что основным патофизиологическим механизмом при СКГЛ является избыточная продукция печенью липопротеиновых частиц, содержащих апоВ-100, а именно ХС-ЛОНП и ХС-ЛНП, в виде дисбаланса между липогенезом *de novo* и β-окислением ассоциированным с инсулинорезистентностью, снижением скорости клиренса апоВ и увеличением экспрессии молекул, которые подавляют рецептор ЛНП. Это приводит к повышению уровня ОХС, ТГ и апоВ. Кроме того, у лиц с СКГЛ снижен уровень ХС-ЛВП и увеличено количество мелких плотных ЛНП и остаточных липопротеиновых частиц [6, 31]. Дисфункция жировой ткани характеризуется увеличением уровня свободных жирных кислот и оттоком их в печень, что приводит к увеличению скорости синтеза липопротеинов [6]. Существует тесная связь между синтезом холестерина в печени и ожирением, а избыточный синтез холестерина является одним из механизмов ДЛП при метаболическом синдроме и СД2 [32]. Исследование Baila-Rueda L, et al. (2018) также показывает, что для СКГЛ характерна более низкая абсорбция холестерина в кишечнике и его более высокий синтез независимо от возраста, пола, апоЕ и индекса массы тела по сравнению с первичной гиперхолестеринемией [33]. Известно, что повышенные уровни и продукция апоС-II и апоС-III

являются детерминантами кинетики и концентрации в плазме липопротеинов, богатых ТГ, включая ХС-ЛОНП. Ген *APOCIII* также связан с состояниями инсулинорезистентности и СД2, которые часто ассоциируются с СКГЛ [34].

Несмотря на то, что роль гена *USF1*, кодирующего вышестоящий связывающий транскрипционный фактор 1, регулирующего экспрессию нескольких генов, участвующих в метаболизме липидов, глюкозы и жировой ткани, в патогенезе СКГЛ в настоящее время до конца не объяснена, он считается одним из генов-кандидатов, наиболее часто ассоциированным с этим типом ДЛП [8, 35]. Около 20 лет назад Pajukanta P, et al. (2004) показали, что СКГЛ связана с общим гаплотипом, содержащим некодирующие ОНВ в гене *USF1* [36]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях Laurila PP, et al. (2016) определили, что инактивация *USF1* оказывает протективный эффект в отношении ДЛП на фоне нарушения диеты, ожирения, стеатогепатоза и атеросклероза. Кроме того, в этой группе наблюдалась повышенная чувствительность к инсулину и снижение стеатоза печени по сравнению с мышами типа *USF1+/+*. Предложенный механизм связан с повышенным поглощением ТГ бурой жировой тканью посредством LPL-зависимого механизма, который усиливает адренергический ответ и термогенез в коричневых адипоцитах. В клиническом исследовании продемонстрированы схожие физиологические эффекты при снижении экспрессии мРНК USF-1, в виде улучшения чувствительности к инсулину, липидного профиля и замедления атерогенеза [37]. Ген *USF1* в сочетании с транскрипционным фактором *USF2* регулирует транскрипцию ~40 генов, в т.ч. аполипопротеинов, ферментов и связанных транспортеров. Данный механизм осуществляется путем связывания с элементом e-box выше гена *APOA5*, что усиливает его транскрипцию. В присутствии инсулина димер *USF1* фосфорилируется, теряет аффинность связывания с e-box и, таким образом, снижает транскрипцию. Вполне вероятно, что несколько вариантов в этих генах, взаимодействующих между собой, могут привести к появлению сложного фенотипа СКГЛ [8, 21, 24, 38]. Отсутствие патогенных вариантов в кодирующей области *USF1* и низкая транскрипция у пациентов с СКГЛ усложняет исследования по выявлению молекулярных изменений, приводящих к такому сложному фенотипу. Изучение профиля транскрипции в биопсии жировых подушечек носителей определенных аллелей риска ОНВ *USF1* указывает на значительные изменения в экспрессии некоторых генов, связанных с *USF1*, в виде снижения экспрессии *APOE* (приводящее к гипертриглицеридемии) и *ABCA1* (приводящее к гипопаратиреозу), увеличение экспрессии ангиотензиногена (приводящее к гипертензии), а также APOCII, APOAII, печеночной липазы, глюкокиназы [35]. Данные проявления коррелируют с фенотипом СКГЛ, что позволяет предположить, что изменение *USF1* может оказывать значимое влияние на гены-мишени, связанные с молекулярным патогенезом ДЛП [8, 21, 24, 38]. На сегодняшний день идентифицировано >3,5 тыс. вариантов в гене *USF1* по данным базы dbSNP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=*USF1*). Интерес к *USF1* сохраняется в настоящее время, и Taghizadeh E, et al. (2019) определили новый патогенный вариант основателя p.Arg196Trp в *USF1* у всех 13 членов с СКГЛ из одной семьи, при этом он отсутствовал у всех незатронутых членов семьи и контрольной группы, что предполагает неслучайную статистическую связь генотип-фенотип [35]. Ранее в других исследованиях были предложены механизмы патогенности вариантов в *USF1*, включая недостаточную транскрипцию нижестоящих генов, регулирующих окисление жирных кислот в жировой ткани [39], а также обратная связь между *USF1* и *FOXA2*, которая влияет на печеночную секрецию ТГ [40].

APOE является еще одним основным геном, который, как предполагалось ранее, вносит вклад в фенотип СКГЛ, его экспрессия частично регулируется *USF1* [35, 41]. Однако единого мнения о связи *APOE* с СКГЛ в настоящее время нет. Генотип ε2/ε2, предрасполагает к развитию дисбеталипопротеинемии, которая отличается от СКГЛ и характеризуется накоплением остаточных липопротеиновых частиц. Редкие доминирующие миссенс-варианты *APOE* также способствуют развитию дисбеталипопротеинемии. Khalil YA, et al. (2021) сообщают о том, что у нескольких пациентов с СКГЛ выявились редкие патогенные варианты *APOE* [42]. Вопрос о том, могли ли это быть случаи дисбеталипопротеинемии, а не СКГЛ, остается открытым. Вариант Leu167del гена *APOE* был обнаружен у нескольких пациентов с СКГЛ и был связан с изолированной гиперхолестеринемией у их родственников [43]. Независимое когортное исследование показало наличие *APOE* варианта Leu167del у нескольких пациентов с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией [16], что делает ее связь с СКГЛ еще более неопределенной [44].

Almeda-Valdes P, et al. (2014) установили, что дополнительная площадь под кривой постпрандиальной липемии у пациентов с СКГЛ определяется уровнями апоВ-48 натощак и усиливается наличием абдоминального ожирения. Это исследование также послужило основанием для предположения, что ген *APOA5*, наряду с кластером *APOA1/APOA4*, связан с продукцией ХС-ЛОНП и хиломикронов у пациентов с СКГЛ [45]. Результаты исследования Di Taranto MD, et al. (2015) показали, что ОНВ S19W в гене *APOA5* ассоциирован с СКГЛ независимо от уровня ОХС, ТГ и индекса массы тела [46].

В недавнем исследовании Taghizadeh E, et al. (2020) показан вариант, при котором аспарагиновая кислота заменяется аспарагином в позиции 151 в гене *LPL* (D151N), у пациентов с наличием СКГЛ. У пациентов с СКГЛ отмечается замедленный клиренс хиломикронов и остатков ХС-ЛОНП и одним из генов, участвующим в путях их выведения, является ген *LPL* [21].

Варианты потери функции гена *ANGPTL3* являются причиной для моногенного заболевания — семейной комбинированной гиполипидемии, противоположному СКГЛ фенотипу. Исследователи предположили, что варианты усиления функции при *ANGPTL3* могут привести к неблагоприятному повышению уровня липидов, т.е. повышению уровня ТГ и ХС-ЛНП. Однако недавнее исследование, проведенное Bea AM, et al. (2021), в результате которого был проведен скрининг кодирующих областей гена *ANGPTL3* у 162 неродственных пациентов с СКГЛ, не выявило вариантов усиления функции [47].

Ученые со всего мира исследуют и предлагают множество других отдельных генов, которые могут играть роль в развитии СКГЛ, такие как *LCAT*, *PPARA*, *TNFRSF1B*, *GPR77*, *PPARG*, *RXRG*, *LIPC*, *ATF6*, *PCSK9* [3, 5, 20, 24, 25, 29, 31, 34, 48, 49]. Многие из них косвенно вовлечены в метаболические процессы, такие как нарушения функции жировой ткани, дефектный клиренс богатых ТГ липопротеинов и частиц ЛНП, увеличение синтеза ХС-ЛОНП и жира в печени и аномальный транспорт митохондриальных мембран [20]. Luo X, et al. (2015), обследовав 12 пациентов с СКГЛ, обнаружили 879 генов, включая 394 гена с повышенной регуляцией и 485 генов с пониженной регуляцией, которые при биоинформационном анализе фокусируются вокруг различных путей, имеющих отношение к ДЛП и атеросклерозу [50]. Ученым предстоит большой объем работы по определению вклада редких вариантов в этих многочисленных генах в патогенез СКГЛ. Всестороннее исследование моногенных и полигенных факторов в больших когортах пациентов с СКГЛ, возможно, послужит следующим этапом в понимании молекулярно-генетических механизмов при СКГЛ.

Заключение

Несмотря на высокую распространенность и потенциальные негативные последствия для здоровья, СКГЛ часто не диагностируется, и пациенты не получают адекватной липиднижающей терапии.

Крайне важно выявлять лиц с СКГЛ из группы пациентов с ДЛП и как можно раньше проводить профилактику ССЗ из-за наличия комплекса рисков атеросклероза, связанных с наличием обилия мелких плотных частиц ЛНП, повышенного уровня апоВ, пониженного уровня ХС-ЛВП, хронического воспаления, резистентности к инсулину и сниженного клиренса остатков липопротеидов, богатых ТГ.

Актуальными являются также исследования, направленные на изучение лежащих в основе СКГЛ генетических и метаболических механизмов и на разработку эффективных стратегий лечения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № FWNR-2022-0003.

Литература/References

1. Yezhov MV, Kukharchuk VV, Sergiyenko IV, et al. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
2. Ballantyne C.M. Clinical Lipidology. 2023. Third Edition. ISBN: 978-0-323-88286-6. doi:10.1016/C2019-0-03574-1.
3. Trinder M, Vikulova D, Pimstone S, et al. Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2022;340:35-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.032.
4. Golubeva OA, Tvorogova MG, Malyshev PP, et al. Diagnosis and treatment of familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2011;(3):52-5. (In Russ.) Голубева О.А., Творогова М.Г., Малышев П.П. и др. Диагностика и лечение семейной комбинированной гиперлипидемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;(3):52-5.
5. Gill PK, Hegele RA. Familial combined hyperlipidemia is a polygenic trait. Curr Opin Lipidol. 2022;33(2):126-32. doi:10.1097/MOL.0000000000000796.
6. Padda IS, Fabian D, Johal GS. Familial Combined Hyperlipidemia. 2023 Jun 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
7. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest. 1973;52(7):1544-68. doi:10.1172/JCI107332.
8. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies. Rev Invest Clin. 2018;70(5):224-36. doi:10.24875/RIC.18002575.
9. Veerkamper MJ, de Graaf J, Bredie SJ, et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(2):274-82. doi:10.1161/hq0202.104059.
10. Vaverková H, Karásek D. Familial combined hyperlipidemia — the most common genetic dyslipidemia in population and in patients with premature atherothrombotic cardiovascular disease. Vnitr Lek. 2018;64(1):25-9.
11. Brouwers MCGJ, de Graaf J, Simons N, et al. Incidence of type 2 diabetes in familial combined hyperlipidemia. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001107. doi:10.1136/bmjdrc-2019-001107.
12. Mandraffino G, Morace C, Franzè MS, et al. Fatty Liver as Potential Biomarker of Atherosclerotic Damage in Familial Combined Hyperlipidemia. Biomedicines. 2022;10(8):1770. doi:10.3390/biomedicines10081770.
13. Díaz-Ruiz M, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, et al. Metabolic disorders and inflammation are associated with familial combined hyperlipemia. Clin Chim Acta. 2019;490:194-9. doi:10.1016/j.cca.2018.09.009.
14. Skoumas I, Andrikou I, Grigoriou K, et al. Lipoprotein(a), metabolic profile and new-onset type 2 diabetes in patients with familial combined hyperlipidemia: A 9 year follow-up study. J Clin Lipidol. 2023;17(4):512-8. doi:10.1016/j.jacl.2023.05.103.
15. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, et al. Comparative assessment of LDL-C and VLDL-C estimation in familial combined hyperlipidemia using Sampson's, Martin's and Friedewald's equations. Lipids Health Dis. 2021;20(1):46. doi:10.1186/s12944-021-01471-3.
16. Martin SS. Calculating LDL cholesterol in familial combined hyperlipidemia: Out with the old, in with the new? Atherosclerosis. 2018;277:172-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.034.
17. Zubirán R, Vargas-Vazquez A, Olvera FDR, et al. Performance of the enhanced Sampson-NIH equation for VLDL-C and LDL-C in a population with familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2023;386:117364. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.
18. Vikulova DN, Trinder M, Mancini GBJ, et al. Familial Hypercholesterolemia, Familial Combined Hyperlipidemia, and Elevated Lipoprotein(a) in Patients With Premature Coronary Artery Disease. Can J Cardiol. 2021;37(11):1733-42. doi:10.1016/j.cjca.2021.08.012.

19. Rallidis LS, Kosmas N, Tsirebolos G, et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia phenotype in very young survivors of myocardial infarction and their association with the severity of atheromatous burden. J Clin Lipidol. 2019;13(3):502-8. doi:10.1016/j.jacl.2019.02.007.
20. Taghizadeh E, Esfehani RJ, Sahebkar A, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. IUBMB Life. 2019;71(9):1221-9. doi:10.1002/iub.2073.
21. Taghizadeh E, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA, et al. A novel variant in LPL gene is associated with familial combined hyperlipidemia. Biofactors. 2020;46(1):94-9. doi:10.1002/biof.1570.
22. Luijten J, van Greevenbroek MMJ, Schaper NC, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. Atherosclerosis. 2019;280:1-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.013.
23. Kwiterovich PO, Coresh J, Smith HH, et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. Am J Cardiol. 1992;69:1015-1021.
24. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. Curr Opin Lipidol. 2016;27:131-40. doi:10.1097/MOL.0000000000000270.
25. Taghizadeh E, Farahani N, Mardani R, et al. Genetics of Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL) Disorder: An Update. Biochem Genet. 2022;60(2):453-81. doi:10.1007/s10528-021-10130-2.
26. Pedro-Botet J, Climent E, Gabarró N, et al. Familial combined hyperlipidaemia/polygenic mixed hyperlipidaemia. Clin Investig Arterioscler. 2021;33 Suppl 2:43-49. English, Spanish. doi:10.1016/j.arteri.2020.12.013.
27. Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia. Front Endocrinol. 2020;11:455. doi:10.3389/fendo.2020.00455.
28. Ripatti P, Rämö JT, Mars NJ, et al. Polygenic hyperlipidemias and coronary artery disease risk. Circ Genom Precis Med. 2020;13:e002725. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002725.
29. Ripatti P, Rämö JT, Söderlund S, et al. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. PLoS Genet. 2016;12:e1006078. doi:10.1371/journal.pgen.1006078.
30. Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2021;15:79-87. doi:10.1016/j.jacl.2020.11.006.
31. Dron JS, Wang J, McIntyre AD, et al. The polygenic nature of mild-to-moderate hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2020;14(1):28-34.e2. doi:10.1016/j.jacl.2020.01.003.
32. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022;43(4):611-53. doi:10.1210/endrev/bnab037.
33. Baila-Rueda L, Cenarro A, Lamiquiz-Moneo I, et al. Cholesterol oversynthesis markers define familial combined hyperlipidemia versus other genetic hypercholesterolemias independently of body weight. J Nutr Biochem. 2018;53:48-57. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.10.005.
34. Borén J, Packard CJ, Taskinen MR. The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:474. doi:10.3389/fendo.2020.00474.
35. Taghizadeh E, Mirzaei F, Jalilian N, et al. A novel mutation in USF1 gene is associated with familial combined hyperlipidemia. IUBMB Life. 2020;72(4):616-23. doi:10.1002/iub.2186.
36. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). Nat Genet. 2004;36(4):371-6. doi:10.1038/ng1320.
37. Laurila PP, Soronen J, Kooijman S, et al. USF1 deficiency activates brown adipose tissue and improves cardiometabolic health. Sci Transl Med. 2016;8(323):323ra13. doi:10.1126/scitranslmed.aad0015.
38. Taghizadeh E, Mardani R, Rostami D, et al. Molecular mechanisms, prevalence, and molecular methods for familial combined hyperlipidemia disease: A review. J Cell Biochem. 2019;120(6):8891-8. doi:10.1002/jcb.28311.
39. Naukkarinen J, Nilsson E, Koistinen HA, et al. Functional variant disrupts insulin induction of USF1: mechanism for USF1-associated dyslipidemias. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(5):522-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.840421.
40. Auer S, Hahne P, Soyal SM, et al. Potential role of upstream stimulatory factor 1 gene variant in familial combined hyperlipidemia and related disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(6):1535-44. doi:10.1161/ATVBAHA.112.245639.
41. Bea AM, Larrea-Sebal A, Marco-Benedi V, et al. Contribution of APOE Genetic Variants to Dyslipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(6):1066-77. doi:10.1161/ATVBAHA.123.318977.
42. Khalil YA, Rabès JP, Boileau C, et al. APOE gene variants in primary dyslipidemia. Atherosclerosis. 2021;328:11-22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007.
43. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. Hum Mutat. 2013;34(1):83-7. doi:10.1002/humu.22215.
44. Solanas-Barca M, de Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, et al. Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2012;222(2):449-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.011.
45. 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;14:90. doi:10.1186/1472-6823-14-90.
46. Di Taranto MD, Staiano A, D'Agostino MN, et al. Association of USF1 and APOA5 polymorphisms with familial combined hyperlipidemia in an Italian population. Mol Cell Probes. 2015;29(1):19-24. doi:10.1016/j.mcp.2014.10.002.
47. Bea AM, Franco-Marín E, Marco-Benedí V, et al. ANGPTL3 gene variants in subjects with familial combined hyperlipidemia. Sci Rep. 2021;11(1):7002. doi:10.1038/s41598-021-86384-y.
48. Luo X, Yu C, Fu C, et al. Identification of the differentially expressed genes associated with familial combined hyperlipidemia using bioinformatics analysis. Mol Med Rep. 2015;11(6):4032-8. doi:10.3892/mmr.2015.3263.
49. Li Z, Zhang X, Li X, et al. A nonintegrated iPSC line (SDQLCHi042-A) from a boy suffering from familial combined hyperlipidemia with compound heterozygous mutations of lipoprotein lipase gene. Stem Cell Res. 2021;53:102313. doi:10.1016/j.scr.2021.102313.
50. Shakhtshneider E, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, et al. Analysis of Rare Variants in Genes Related to Lipid Metabolism in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia). J Pers Med. 2021;11:1232. doi:10.3390/jpm11111232.