

Виявлення вторинних дисліпідемій у осіб з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією в українській популяції

О.І. Мітченко¹, Т.В. Колесник², В.Ю. Романов¹, К.О. Тімохова¹,
Н.М. Чулаєвська¹, Г.А. Косова², А.В. Надюк²

¹ ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ
² Дніпровський державний медичний університет

Мета роботи – оптимізувати діагностику сімейної гіперхолестеринемії (СГ) в Україні та визначити поширеність вторинних дисліпідемій серед осіб із «можливою» СГ.

Матеріали і методи. Популяційне дослідження проводилося в два етапи. На I етапі (2009–2013 рр.) із 1000 респондентів у 81 (8,1 %) зареєстровано рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) ≥ 5 ммоль/л. На II етапі (2019 р.) виконано дообстеження респондентів для виявлення вторинної дисліпідемії.

Результати та обговорення. Після дообстеження респондентів з «можливою» СГ на II етапі у 20,4 % виявлено цукровий діабет 2-го типу, у 14,3 % – гіпотиреоз, у 16,3 % – ожиріння II–III ступеня. У 30,6 % респондентів не виявлено досліджуваної коморбідної патології, а рівень ХСЛПНЩ знизився на тлі модифікації способу життя та статинотерапії. «Можливу» СГ було остаточно верифіковано в 9 пацієнтів з обтяженим анамнезом щодо ранньої ішемічної хвороби в них та/або близьких родичів, а також зі зростанням рівнів загального холестерину та ХСЛПНЩ на II етапі, незважаючи на статинотерапію.

Висновки. Частка респондентів з «можливою» СГ на I етапі, встановленою лише за критеріями ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, дорівнювала 8,1 %. Проте після виявлення вторинних дисліпідемій поширеність верифікованої СГ у міській популяції становила 0,9 %, а в решті випадків (80 %) підвищений рівень ХСЛПНЩ був зумовлений коморбідною патологією. Проведене дослідження доводить необхідність подальшої оптимізації алгоритму діагностики пацієнтів з порушенням ліпідного профілю для верифікації первинних і вторинних гіперхолестеринемій.

Ключові слова: вторинна гіперхолестеринемія, сімейна гіперхолестеринемія, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз, ожиріння.

Серцево-судинні захворювання незмінно посідають перше місце в структурі смертності громадян України, причому в більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження судин, яке зумовлює розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) і цереброваскулярних захворювань [1].

Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження, виконані за останні 60 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектра (дисліпідеміями) і розвитком атеросклерозу. В результаті поглибленого аналізу взаємозв'язків між рівнями холестерину та прогресуванням ате-

росклеротичного процесу була виділена група пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (СГ) як когорта з генетично зумовленими найбільш високими рівнями холестерину та найбільш загрозливим маніфестуванням атеросклеротичного процесу. Поширеність цього порушення ліпідного обміну, за останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів / Європейської асоціації фахівців з атеросклерозу (ESC/EAS) 2019 р., визначається як 0,2–0,4 % населення. Класичним підходом для встановлення діагнозу СГ є використання критеріїв Мережі голландських ліпідних клінік (Dutch Lipid Clinic Network,

DLCN), MedPed або Simon Broome, в яких наріжним каменем діагностики слугує визначення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) ≥ 5 ммоль/л, що навіть без наявності анамнестичних, клінічних та генетичних результатів дозволяє встановити діагноз «можливої» СГ. Проте широке використання лише цього лабораторного критерію в епідеміологічних та клінічних дослідженнях може призвести до завищення частоти випадків діагностованої СГ за рахунок хибного залучення до аналізу пацієнтів з маніфестацією вторинних дисліпідемій, сформованих на ґрунті гіпотиреозу, цукрового діабету (ЦД), ожиріння і низки інших ендокринопатій та/або захворювань печінки, нирок і підшлункової залози, враховуючи той факт, що до останнього часу не запропоновано відпрацьований алгоритм диференційної діагностики між первинними (сімейними) та вторинними гіперхолестеринеміями високих градацій при виявленні рівня ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л.

Мета роботи – оптимізувати діагностику сімейної гіперхолестеринемії в Україні та визначити поширеність вторинних дисліпідемій серед осіб із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати популяційного дослідження, проведеного спільно ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України» і Дніпровським державним медичним університетом у 2009–2013 рр., та дані повторного поглибленого обстеження визначеного контингенту у 2019 р.

Таким чином, I етапом роботи було популяційне дослідження 1000 респондентів за європейським протоколом [3], проведене у м. Дніпро у 2009–2013 рр. Було оцінено 20 факторів серцево-судинного ризику (зокрема порушення ліпідного та вуглеводного обміну, ожиріння), що дозволило виявити 81 респондента з рівнем ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, тобто з «можливою» СГ відповідно до критеріїв DLCN. На II етапі, у 2018–2019 рр., було проведено дообстеження та субаналіз цієї когорти з метою виявлення та вилучення респондентів із вторинною дисліпідемією з когорти та остаточної верифікації СГ. Проте із 17 респондентами не було можливості встановити контакт (мігрували за межі України), 8 респондентів відмовилися від повторного огляду, двоє померло у віці понад 70 років, троє не змогли прийти на огляд у зв'язку з тяжкою супутньою онкологічною патологією. Отже, із 81 респондента повторне клінічне обстеження проведено 51 респонденту, і у 49 з них було проведено повторне клініко-лабораторне обсте-

ження та дообстеження для верифікації гіпотиреозу, ЦД 2-го типу та ожиріння II–III ступеня. Слід зазначити, що 49 осіб становили 60,5 % від початкової кількості ($n=81$) респондентів, тобто більше ніж «50 % + 1 особа», що свідчить про репрезентативність вибірки.

На II етапі застосовували такі методи дослідження:

1) загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальне обстеження, антропометричні дані);

2) лабораторну характеристику ліпідного, вуглеводного, гормонального обміну: ліпідограма (загальний холестерин, ХСЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)); глікемічний статус (рівень глюкози натще, анамнез ЦД, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c)); гормональний профіль (рівень тиреотропного гормону (ТТГ) на II етапі).

3) інструментальні дослідження (електрокардіографія);

4) оцінювання отриманих результатів відповідно до критеріїв DLCN.

Статистичне опрацювання матеріалу виконано за допомогою пакета прикладних програм Statistica (Statsoft, США). Оскільки групи відрізнялися за кількістю, а розподіл більшості показників не відповідав закону нормальності (перевірено за допомогою критерію Шапіро – Уїлка, $p < 0,05$), дані описували за допомогою медіани (нижній – верхній квартилі) і порівнювали за допомогою критерію Манна – Уїтні. Порівняння кількісних параметрів було проведено за допомогою рангового Т-критерію Вілкоксона. Для виявлення взаємозв'язку між показниками та описання тісноти зв'язку використовували коефіцієнт рангової кореляції r_{xy} Спірмена та шкалу Чеддока (вельми висока – висока – помітна – помірна – слабка).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами попереднього виявлення «можливої» СГ (відповідно до критеріїв DLCN) на I етапі було виділено 81 респондента з ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, тобто її поширеність становила 8,1 % у міській популяції, що значно перевищувало цей показник у світі. Відомо, що поширеність СГ у різних країнах світу визначається на рівні від 0,2 до 1,25 % [9]. Також було виявлено, що із 81 респондента на I етапі 6,1 % респондентів уже знали про наявність у них ЦД 2-го типу, 12,3 % – про наявність патології щитоподібної залози та 8,6 % мали ожиріння II ступеня. Таким чином, після проведеного аналізу було встановле-

но, що ця субпопуляція є гетерогенною за виявленою коморбідністю та поширеністю серцево-судинних факторів ризику і формує досить неоднорідну групу пацієнтів з поліетиологічним формуванням гіперхолестеринемії. Висунуто припущення, що до цієї когорти могли бути залучені пацієнти з вторинною дисліпідемією.

Попередньо всім пацієнтам на I етапі були дані рекомендації щодо модифікації способу життя (припинення куріння, дотримання дієти, фізична активність, зниження маси тіла за необхідності) та призначено ліпідознижувальну терапію.

На II етапі пацієнтів ретроспективно розділили на групи відповідно до виявленої коморбідної патології (рис. 1) за такими критеріями:

1-ша група (n=10) – респонденти з вторинною дисліпідемією на тлі ЦД 2-го типу з рівнем глюкози натще $\geq 7,0$ ммоль/л та/або рівнем глікованого гемоглобіну $\geq 6,5$ %;

2-га група (n=7) – респонденти з вторинною дисліпідемією на тлі гіпотиреозу з рівнем ТТГ ≥ 4 мкОд/мл;

3-тя група (n=8) – респонденти з вторинною дисліпідемією на тлі ожиріння II–III ступеня з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 35 кг/м²;

4-та група (n=15) – респонденти, у яких не виявлено досліджуваної коморбідної патології (ЦД 2-го типу, гіпотиреозу та ожиріння II–III ступеня) та було зафіксовано зниження рівня ХСЛПНЩ порівняно з I етапом;

5-та група (n=9) – респонденти з верифікованою «можливою» СГ, у яких вміст ХСЛПНЩ залишився на рівні ≥ 5 ммоль/л та/або збільшився порівняно з I етапом на тлі модифікації спосо-

бу життя та статинотерапії. Цю групу становили пацієнти з обтяженим анамнезом щодо раннього виявлення ІХС у них самих або в їхніх близьких родичів.

У більшості досліджень вивчають поширеність ліпідних порушень серед хворих з коморбідною патологією, яка може бути причиною вторинної дисліпідемії: гіпотиреоз, ЦД тощо. Представлене дослідження було проведено «від зворотного», тобто вивчали саме поширеність етіологічних чинників вторинної дисліпідемії в пацієнтів з рівнем ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, оскільки обстежували респондентів популяційного дослідження, яким міг бути помилково встановлений діагноз «можливої» СГ. Згідно з даними літератури щодо поширеності ендокринопатій серед пацієнтів, які потрапили на прийом до лікаря саме через порушення ліпідного профілю, встановлено, що поширеність гіпотиреозу серед пацієнтів з дисліпідемією варіює від 15 до 28 % у різних дослідженнях [4, 5].

Детальну характеристику клінічного й лабораторного профілю респондентів (та динаміку показників на I та II етапах) залежно від наявності або відсутності коморбідної патології наведено в таблиці.

Дисліпідемія в респондентів 1-ї групи з цукровим діабетом 2-го типу

Дисліпідемія при ЦД 2-го типу головним чином характеризується підвищеним рівнем ТГ та зниженням концентрації ХСЛПВЩ у плазмі крові. Патогенез розвитку діабетичної дисліпідемії пояснюється надмірним вивільненням вільних жирних кислот (ВЖК) через підвищену актив-

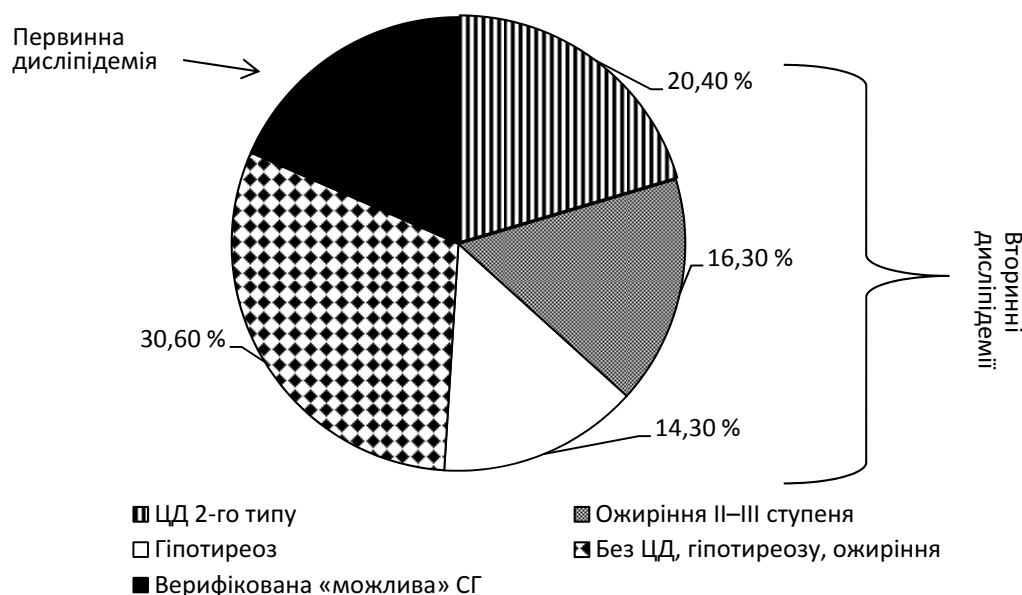


Рис. 1. Розподіл первинних (сімейних) гіперхолестеринемій та вторинних дисліпідемій серед 49 респондентів з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією після дообстеження на II етапі.

Таблиця

Клініко-лабораторний профіль респондентів у виділених групах на I та II етапах, з урахуванням впливу модифікації факторів ризику

| Показник | 1-ша група (n=10) | 2-га група (n=7) | 3-тя група (n=8) | 4-та група (n=15) | 5-та група (n=9) |
|-------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| Вік, роки | | | | | |
| I етап | 55,9±2,6 | 60,40±2,53 | 52,60±3,39 | 49,35±1,95 | 49,50±2,58 |
| II етап | 63,7±2,7 | 68,6±2,8 | 58,6±3,5 | 56,50±2,11 | 57,40±2,83 |
| ІМТ, кг/м ² | | | | | |
| I етап | 30,3±1,5 | 31,30±1,54 | 35,23±0,99 | 27,7±3,9 | 26,60±1,35 |
| II етап | 29,2±2,1 | 30,3±2,5 | 37,20±0,89 | 28,80±0,89 | 28,10±1,03 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | | | | | |
| I етап | 7,49±0,26 | 7,67±0,42 | 7,46±0,31 | 8,08±0,16 | 7,99±0,17 |
| II етап | 6,78±0,40 | 6,13±0,74 | 6,73±0,50 | 6,75±0,31 [#] | 8,36±0,33 |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л | | | | | |
| I етап | 5,43±0,19 | 5,70±0,37 | 5,22±0,06 | 5,72±0,13 | 5,52±0,12 |
| II етап | 4,30±0,43 | 4,12±0,65 | 4,53±0,41 | 4,61±0,27 | 6,26±0,18 [#] |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л | | | | | |
| I етап | 1,70±0,12 | 1,70±0,18 | 1,46±0,08 | 1,58±0,06 | 1,53±0,80 |
| II етап | 1,60±0,14 | 1,60±0,15 | 1,42±0,09 | 1,56±0,07 | 1,48±0,05 |
| ТГ, ммоль/л | | | | | |
| I етап | 2,88±0,90 | 2,63±1,08 | 2,93±0,58 | 2,08±0,28 | 2,05±0,23 |
| II етап | 2,30±0,70 | 1,76±0,30 | 2,43±0,27 | 1,66±0,17 | 2,09±0,31 |
| Глюкоза, ммоль/л | | | | | |
| I етап | 8,6±1,6 | 5,76±0,28 | 7,51±1,48 | 5,99±0,18 | 4,9±0,5 |
| II етап | 7,20±0,76 | 6,69±0,84 | 6,62±0,88 | 5,56±0,11 [*] | 5,33±0,22 [*] |
| HbA1c, % | | | | | |
| I етап | – | – | – | – | – |
| II етап | 6,60±0,31 | 6,22±0,23 | 6,12±0,32 | 5,37±0,09 [*] | 5,53±0,13 [*] |
| ТТГ, мкОд/мл | | | | | |
| I етап | – | – | – | – | – |
| II етап | 2,80±0,64 | 6,41±1,44 | 1,97±0,44 | 1,70±0,20 | 1,5±0,2 |

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на II етапі в пацієнтів 1-ї групи (p<0,05 за методом Манна – Уїтні). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів цієї ж групи на I етапі (p<0,05 за методом Манна – Уїтні).

ність гормон-чутливої ліпази, що призводить до їх надмірного транспорту до печінки і, як наслідок – підвищеної секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності. Своєю чергою ліпопротеїни високої щільності характеризуються більшим розміром та вищою насиченістю тригліцидами. З іншого боку, інсулінорезистентність призводить до зни-

ження активності внутрішньосудинної ліпопротеїноліпази і як наслідок – до зменшення ліполізу ліпопротеїнів, збагачених тригліцидами, які є субстратом для утворення ліпопротеїнів високої щільності. Більше того, гіперінсулінемія підсилює катаболізм ХСЛПВЩ. Таким чином, при ЦД 2-го типу формується так звана «атерогенна

дисліпідемія» або «атерогенна тріада» – комбінація підвищеного рівня ТГ, низької концентрації ХСЛПВЩ та підвищений рівень «маленьких щільних часточок» ліпопротеїнів низької щільності, які є незалежно атерогенними. Крім того, знижена активність ліпопротеїніпази провокує постпрандіальну гіперліпідемію (за рахунок накопичення хіломікронів). Відомо, що при тривалому ЦД 2-го типу (більше 5–10 років) спостерігаються також і підвищені рівні загального холестерину та ХСЛПНЩ, що пояснюється їх гіпероксидацією.

У 1-й групі респондентів середній рівень глюкози натще становив $(7,23 \pm 0,76)$ ммоль/л, а середній рівень глікованого гемоглобіну – $(6,64 \pm 0,31)$ ммоль/л, які достовірно перевищували відповідні показники у 5-й ($p < 0,05$) та 4-й ($p < 0,01$) групах. У 5-й та 4-й групах середній рівень глюкози натще становив $(5,33 \pm 0,22)$ та $(5,56 \pm 0,11)$ ммоль/л, а рівень глікованого гемоглобіну – $(5,53 \pm 0,13)$ та $(5,37 \pm 0,09)$ ммоль/л відповідно. Водночас у 1-й групі спостерігався найвищий серед усіх груп рівень ТГ – $(2,34 \pm 0,70)$ ммоль/л, який можна пов'язати з дестабілізацією ЦД, та досить високі рівні загального холестерину і ХСЛПНЩ – відповідно $(6,78 \pm 0,45)$ та $(4,36 \pm 0,43)$ ммоль/л. За результатами кореляційного аналізу в 1-й групі встановлено високий зворотний взаємозв'язок між рівнем глюкози натще і глікованого гемоглобіну та рівнем ХСЛПВЩ (відповідно $r = -0,82$; $p < 0,05$ та $r = -0,80$; $p < 0,05$), помірний прямий взаємозв'язок між рівнем глюкози натще і глікованого гемоглобіну та рівнем ТГ (відповідно $r = 0,40$; $p < 0,05$ та $r = 0,30$; $p < 0,05$). Результати взаємозв'язку параметричних даних (ІМТ/окружність талії) і стану вуглеводного обміну та рівня ліпідів: виявлено помірний прямий зв'язок між ТГ та ІМТ і окружністю талії (відповідно $r = 0,49$; $p < 0,05$ та $r = 0,45$; $p < 0,05$), помітний прямий взаємозв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та ІМТ і окружністю талії (відповідно $r = 0,55$; $p < 0,05$ та $r = 0,56$; $p < 0,05$), глюкозою натще й окружністю талії ($r = 0,62$; $p < 0,05$) і високий прямий взаємозв'язок між глюкозою натще та ІМТ ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують взаємозалежний вплив порушень вуглеводного обміну та ожиріння в патогенезі розвитку дисліпідемії при ЦД 2-го типу.

Дисліпідемія в респондентів 2-ї групи з гіпотиреозом

Відомо, що взаємозв'язок між гіпотиреозом, ліпідними порушеннями та ішемічною хворобою серця було виявлено ще у 1960-х роках. У деяких випадках, навіть за відсутності симптомів гіпотиреозу, підвищений рівень холестерину розцінювали як «премікседематозний» стан. Встановлено,

що дисліпідемія при гіпотиреозі характеризується головним чином підвищеним рівнем ХСЛПНЩ та низьким рівнем ХСЛПВЩ, а основним патофізіологічним механізмом розвитку гіперхолестеринемії при гіпотиреозі є порушення зворотного транспорту холестерину (зниження активності білка, що транспортує ефіри холестерину, зниження активності печінкової ліпази; збільшення кількості фосфоліпідів у структурі ХСЛПВЩ, що призводить до її порушення). З іншого боку, зменшення кількості та активності рецепторів до апобілків ХСЛПНЩ у печінці призводить до зниження катаболізму та екскреції атерогенного холестерину [4, 7, 10].

Середній рівень ТТГ у 2-й групі респондентів становив $(6,41 \pm 1,44)$ мкОд/мл. У цій групі спостерігалися характерні для гіпотиреозу ліпідні порушення: підвищений рівень загального холестерину та ХСЛПНЩ. Середній рівень загального холестерину був $(6,13 \pm 0,74)$ ммоль/л, а ХСЛПНЩ – $(4,12 \pm 0,65)$ ммоль/л. У результаті проведення кореляційного аналізу в цій групі пацієнтів не було виявлено прямого кореляційного зв'язку між рівнями ліпідів (загального холестерину, ХСЛПНЩ) та рівнем ТТГ, що можливо пов'язано з тим, що 71,4 % пацієнтів цієї групи приймали статинотерапію і близько 50 % із них досягли цільових рівнів. Тому було вирішено поділити групу на дві підгрупи залежно від рівня ХСЛПНЩ та прийому статинів: I підгрупа, в якій рівень ХСЛПНЩ залишився більше 5 ммоль/л, та II підгрупа, в якій рівень ХСЛПНЩ знизився менше 5 ммоль/л, а у деяких навіть досяг цільового рівня. За допомогою кореляційного аналізу в I підгрупі було виявлено прямий помітний зв'язок між рівнем холестерину та рівнем ТТГ ($r = 0,63$; $p < 0,05$) і прямий помітний взаємозв'язок між рівнем ХСЛПНЩ та рівнем ТТГ ($r = 0,38$; $p < 0,05$). Ці взаємозв'язки демонструють необхідність виявлення і компенсації коморбідного стану, що може бути причиною вторинної дисліпідемії, адже поєднання патогенетичної та статинотерапії дає можливість досягнення цільових рівнів ліпідів, особливо у хворих з ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л. У II підгрупі таких закономірностей не виявлено.

Дисліпідемія в респондентів 3-ї групи з ожирінням II–III ступеня

Дисліпідемія при ожирінні характеризується збільшенням рівня ТГ та ВЖК, зниженням концентрації ХСЛПНЩ і його активності та нормальним/незначно підвищеним рівнем ХСЛПВЩ зі збільшенням рівня «малих щільних часточок» ліпопротеїнів низької щільності. Абдомінальне ожиріння призводить до інсулінорезистентності. Механізм розвитку дисліпідемії в умовах гіперін-

сулінемії та зниження чутливості до інсуліну в жировій тканині аналогічний до механізму розвитку дисліпідемії при ЦД 2-го типу.

Середнє значення ІМТ у 3-й групі становило $(37,20 \pm 0,89)$ кг/м². У той же час у цій когорті спостерігали підвищений рівень ТГ $((2,43 \pm 0,27)$ ммоль/л) і глюкози натще $((6,62 \pm 0,88)$ ммоль/л), що може бути пов'язано з наявністю метаболічного синдрому, який передбачає наявність гіпертригліцеридемії та гіперглікемії. У цій групі також було проведено кореляційний аналіз параметричних даних та показників ліпідного і вуглеводного профілів. Виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між ІМТ, окружністю талії та рівнями загального холестерину, ХСЛПНЩ, ТГ, глюкози натще і глікованого гемоглобіну. А саме: помітний зв'язок між ІМТ та ХСЛПНЩ ($r=0,65$; $p<0,05$), помірний – між ІМТ та рівнями загального холестерину і ТГ ($r=0,45$; $p<0,05$ в обох випадках), а також слабкий зворотний взаємозв'язок між окружністю талії та рівнем ХСЛПВЩ ($r=-0,27$; $p<0,05$). Між рівнем глюкози натще та окружністю талії виявлено прямий помірний ($r=0,47$; $p<0,05$) взаємозв'язок і між рівнем глікованого гемоглобіну та окружністю талії – прямий помітний ($r=0,59$; $p<0,05$) взаємозв'язок. Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують наявність метаболічного синдрому в пацієнтів цієї групи.

Дисліпідемія в респондентів 4-ї групи без досліджуваної коморбідної патології

При порівнянні показників ліпідного профілю за групами в динаміці на I та II етапах (див. таблицю) встановлено, що на тлі модифікації способу життя та статинотерапії рівень загального холестерину статистично значуще знизився тільки в 4-й групі. Значення медіани на I етапі становило 8,08 ммоль/л (7,16–9,80), а на II етапі – 6,75 ммоль/л

(4,0–8,91). Зниження рівня загального холестерину, оцінене за допомогою критерію Уїлкоксона, було статистично значущим ($p=0,001$). Це вказує на більшу ефективність проведеного лікування в 4-й групі, що може бути обґрунтовано відсутністю досліджуваної коморбідної патології в цієї когорти.

Дисліпідемія в респондентів 5-ї групи з верифікованою сімейною гіперхолестеринемією

П'ята група респондентів відрізнялася статистично значуще молодшим віком порівняно з групами з ЦД 2-го типу та гіпотиреозом ($p<0,05$). На момент залучення респондентів у дослідження їх середній вік був менше 50 років. Середній рівень холестерину в цій групі на I та II етапах був найвищим порівняно з іншими групами та статистично значуще збільшився на II етапі порівняно з I етапом ($p<0,05$) і досяг рівня $(8,36 \pm 0,33)$ ммоль/л. Значення медіани ХСЛПНЩ на I етапі становило 5,52 ммоль/л (5,01–6,14), на II етапі – 6,26 ммоль/л (5,59–7,01). Спостережуване збільшення рівня ХСЛПНЩ, оцінене за допомогою критерію Уїлкоксона, було статистично значущим ($p=0,007$), тоді як у інших групах він мав тенденцію до зниження, що свідчить про певну резистентність до терапії у хворих з верифікованою СГ. Значущих кореляційних взаємозв'язків між показниками ліпідного профілю та вуглеводного і метаболічного профілів не виявлено. Але виявлено дані передчасного розвитку ІХС у респондентів і родичів першої лінії спорідненості, що збільшує кількість балів, отриманих за оцінкою відповідно до критеріїв DLCN та підтверджує діагноз «можливої» і «вірогідної» СГ у респондентів цієї групи.

Таким чином, за остаточними розрахунками встановлено, що лише в 9 пацієнтів 5-ї групи підтверджено діагноз «можливої» СГ (рис. 2). При цьому в 72 респондентів із 81 (88,9 %) у когорті з

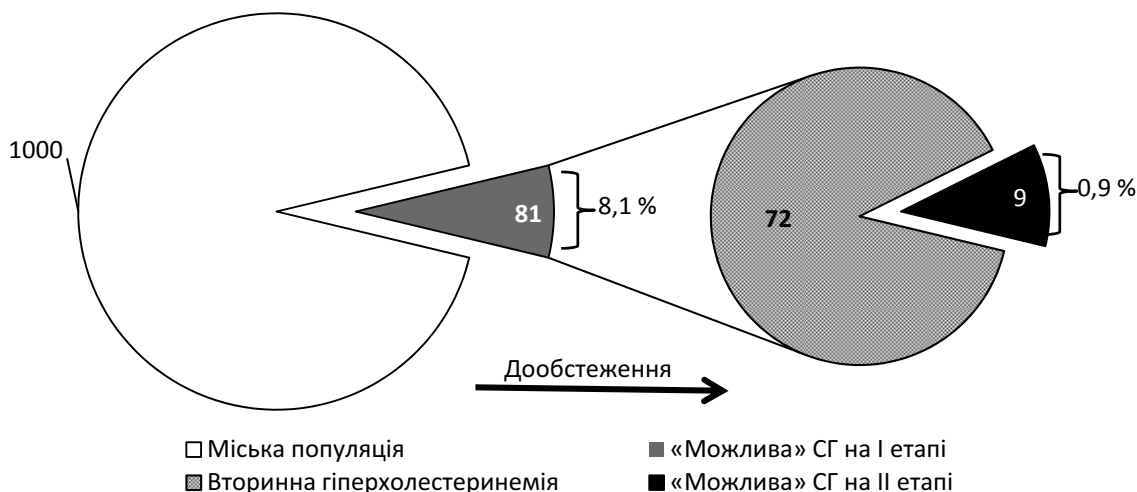


Рис. 2. Поширеність «можливої» сімейної гіперхолестеринемії на I та II етапах дослідження.

попередньо виявленою на I етапі «можливою» СГ, або в 40 (81,6 %) із 49 респондентів деталізовано лабораторно обстежених на II етапі, виявлені вторинні гіперхолестеринемії. Підвищення рівня ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л на I етапі можна пояснити наявністю коморбідного стану та його дестабілізацією в поєднанні з полігенною гіперхолестеринемією, яка, своєю чергою, не призводить до критичного зростання рівня ліпідів та такого раннього розвитку атеросклерозу, як при моногенній СГ, але при поєднанні з факторами ризику (ожиріння, інсулінорезистентність, малорухливий спосіб життя, куріння тощо) спричиняє підвищення ХСЛПНЩ і «маскується» під фенотип СГ [8].

На сьогодні доведено, що при призначенні адекватного лікування коморбідної патології зникає потреба у високих дозах статинотерапії та стає можливим досягнення цільових рівнів у ліпідному профілі, що запобігає помилковому встановленню діагнозу СГ і доводить необхідність виявлення етіологічного чинника вторинної дисліпідемії.

У Європейських рекомендаціях з діагностики і лікування дисліпідемій 2019 р. не зазначено алгоритму діагностики й лікування вторинних дисліпідемій і диференційної діагностики між сімейною, полігенною і вторинною дисліпідеміями, що, з огляду на проведені дослідження, є необхідним для верифікації діагнозу та вибору подальшого алгоритму лікування. Адже після стабілізації стану, пов'язаного з коморбідною патологією, що призводить до розвитку вторинної дисліпідемії, можлива нормалізація ліпідного профілю і підвищується ефективність статинотерапії [9]. Також досліджено, що в пацієнтів з вищим рівнем ліпідів у крові більшою мірою нормалізується ліпідний профіль лише за рахунок нормалізації рівня гормонів щитоподібної залози, ніж у пацієнтів з незначно підвищеним рівнем

холестерину [7]. Це є додатковим доказом необхідності розроблення алгоритму обстеження хворих саме з підозрою на СГ, адже це дозволить уникнути високих доз статинотерапії та додавання інших ліпідознижувальних засобів.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу популяційного дослідження, на I етапі, «можливу» сімейну гіперхолестеринемію, встановлену лише за критеріями рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності ≥ 5 ммоль/л, виявлено у 81 респондента, що становило 8,1 % у популяції. Проте, враховуючи значне перевищення отриманим результатом міжнародних стандартів поширеності сімейної гіперхолестеринемії, було заплановано подальше деталізоване обстеження цієї когорти респондентів з метою можливого виявлення вторинних дисліпідемій.

2. Після проведеного додаткового обстеження на II етапі респондентів з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією частка виявлених у цій когорті вторинних гіперхолестеринемій, зумовлених коморбідною патологією, становила близько 80 %, при цьому величина показника поширеності сімейної гіперхолестеринемії в українській популяції зменшилася з 8,1 до 0,9 %, що відповідає її реальній поширеності, тобто у 7,2 % респондентів української популяції вторинні гіперхолестеринемії «маскувалися» під фенотип сімейної гіперхолестеринемії.

3. Проведене дослідження доводить необхідність оптимізації алгоритму діагностики пацієнтів із сімейними гіперхолестеринеміями для диференційної діагностики між первинними та вторинними гіперхолестеринеміями з покроковим вилученням впливу коморбідної патології.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу – Г.К., А.Н.; опрацювання матеріалу, написання статті – К.Т., Н.Ч.; обговорення результатів та формулювання висновків – О.М., Т.К., В.Р.

Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. – К.: СПД ФО «Коломіцин В.Ю.», 2017. – 222 с.
2. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. та ін. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. – К.: Моріон, 2019. – 222 с.
3. Митченко Е.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В., Деев А.Д. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток № 4. – С. 76–83.
4. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Гвоздик М.В. Ранні маркери атеросклерозу та серцево-судинний ризик у жінок із гіпертонічною хворобою на тлі гіпотиреозу // Ендокринологія. – 2017. – Т. 22, № 1. – С 10–17.
5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. ESC Scientific Document Group, 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 (1). – P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
6. Rosenson R.S., Freeman M.W., Gersh B.J., Rind D.M. Secondary causes of dyslipidemia // UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 4 de octubre de 2015).
7. Ross D.S. Lipid abnormalities in thyroid disease // Uptodate. – 2020.

8. Sharifi M., Futema M., Nair D., Steve E. Humphries. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2019. – Vol. 21(6). – P. 43. doi: 10.1007/s11886-019-1130-z.
9. Stevens C., Freiburger T., Akram A. et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 277. – P. 234–255. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
10. Vodnala D., Rubenfire M., Brook R.D. Secondary causes of dyslipidemia // *Amer. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110 (6). – P. 823–825. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062.

Выявление вторичных дислипидемий у лиц с «возможной» семейной гиперхолестеринемией в украинской популяции

Е.І. Митченко¹, Т.В. Колесник², В.Ю. Романов¹, Е.А. Тимохова¹, Н.Н. Чулаевская¹, Г.А. Косова², А.В. Надюк²

¹ ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

² Днепропетровский государственный медицинский университет

Цель работы – оптимизация диагностики семейной гиперхолестеринемии (СГ) в Украине и определение распространенности вторичных дислипидемий среди лиц с «возможной» семейной гиперхолестеринемией.

Материалы и методы. Работа проведена в два этапа популяционного исследования. На I этапе (2009–2013 гг.) у 81 (8,1 %) из 1000 респондентов зарегистрирован уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) ≥ 5 ммоль/л. На II этапе (2019 г.) было проведено дообследование респондентов с целью выявления вторичной дислипидемии.

Результаты и обсуждение. После дообследования респондентов с «возможной» СГ на II этапе, у 20,4 % был выявлен сахарный диабет 2-го типа, у 14,3 % – гипотиреоз, у 16,3 % – ожирение II–III степени. У 30,6 % респондентов не выявлено исследуемой коморбидной патологии, а уровень ХСЛПНП снизился на фоне модификации образа жизни и статинотерапии. «Возможную» СГ было окончательно верифицировано у 9 пациентов с отягощенным анамнезом ранней ишемической болезни сердца у них и/или родственников первой линии, а также с повышением уровня общего холестерина и ХСЛПНП на II этапе, несмотря на статинотерапию.

Выводы. Доля респондентов с «возможной» СГ на I этапе, установленной на основе только одного критерия (ХСЛПНП ≥ 5 ммоль/л) составила 8,1 %. Однако после обнаружения вторичных дислипидемий распространенность верифицированной СГ в городской популяции составила 0,9 %, а в остальных случаях повышенный уровень ХСЛПНП был обусловлен коморбидной патологией. Проведенное исследование доказывает необходимость дальнейшей оптимизации алгоритма диагностики пациентов с нарушением липидного профиля для верификации первичных и вторичных гиперхолестеринемий.

Ключевые слова: вторичная гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, ожирение.

Detection of secondary dyslipidemia among people with «possible» familial hypercholesterolemia in Ukrainian population

О.І. Мітченко¹, Т.В. Колесник², В.Ю. Романов¹, К.О. Тимохова¹, Н.М. Чулаевська¹, Г.А. Косова², А.В. Надюк²

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The aim – to optimize the diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH) in Ukraine and determine the prevalence of secondary dyslipidemia among people with «possible» FH.

Materials and methods. The work was carried out in two stages of population research. At the I stage (2009–2013), in 81 out of 1000 respondents (8.1 %) the level of LDL-C ≥ 5 mmol/l was registered. At the II stage (2019), additional survey of respondents was conducted to identify secondary dyslipidemia.

Results and discussion. After additional examination of respondents with «possible» FH on II stage, type 2 diabetes was diagnosed in 20.4 %, hypothyroidism – in 14.3 %, class II–III obesity – in 16.3 %. In 30.6 % of respondents, the understudied comorbid pathology was not detected, and the level of LDL-C decreased on the background of lifestyle modification and statin therapy. The «possible» FH was finally verified in 9 patients with a burdened anamnesis of early coronary artery disease in them and/or their first-degree relatives, as well as with an increased LDL-C and total cholesterol levels on II stage, despite statin therapy.

Conclusions. The percent of respondents with «possible» FH on the I stage, based only on criteria of LDL-C ≥ 5 mmol/l, was 8.1 %. But after the detection of secondary dyslipidemia, the prevalence of verified FH within urban population was 0.9 %. In the rest cases (80 %), the elevated level of LDL-C was associated with comorbid pathology. The study proves the need for further optimization of the management of patients with impaired lipid profile to verify primary and secondary hypercholesterolemia.

Key words: secondary hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, LDL-C, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, obesity.