

УДК 616.153.922-008.61-036-073+613.263
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.5-6.3036>

Клініко-лабораторні паралелі у хворих з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією на тлі порушень вуглеводного обміну

О.І. Мітченко, К.О. Тімохова

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – дослідити клініко-лабораторні паралелі у хворих із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією (СГ) залежно від ступеня порушень вуглеводного обміну.

Матеріали і методи. Протокол дослідження охопив 97 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією на тлі коморбідної патології (цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння). Хворі були розподілені на дві групи залежно від супутньої коморбідної патології. Групу з ожирінням було додатково розділено на дві підгрупи (2А та 2Б) залежно від наявності порушення толерантності до глюкози.

Результати та обговорення. У групі з ЦД було виявлено прямі кореляційні зв'язки між вуглеводними та ліпідними порушеннями, а також високу залежність рівня атерогенності ліпідного профілю від ступеня дестабілізації ЦД. У групі з ожирінням II–III ступеня значущої кореляції між показниками індексу маси тіла, окружності талії та порушеннями в ліпідному профілі не виявлено. Після розділення групи з ожирінням на підгрупи 2А та 2Б значущих відмінностей щодо клінічної характеристики та ліпідного профілю не виявлено, також не зафіксовано кореляційних зв'язків між порушеннями вуглеводного обміну та ліпідними порушеннями.

Висновки. Група пацієнтів із «можливою» СГ (з рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $\geq 5,0$ ммоль/л) є гетерогенною та може містити хворих із вторинною дисліпідемією на тлі дестабілізації коморбідної патології. Частота виявлення «можливої» СГ за критерієм «ХС ЛПНЩ $\geq 5,0$ ммоль/л» була більшою в пацієнтів із маніфестацією ЦД 2-го типу і зменшувалася паралельно зі зменшенням порушень вуглеводного обміну. Не виявлено прямого паралелізму і тісних кореляційних зв'язків між рівнем ХС ЛПНЩ та характеристиками глікемічного профілю в пацієнтів з ожирінням та порушеною толерантністю до глюкози, що не виключає можливості впливу на ліпідні характеристики полігенних генетичних мутацій.

Ключові слова: вторинна гіперхолестеринемія, сімейна гіперхолестеринемія, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, цукровий діабет 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, ожиріння.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та ішемічне порушення мозкового кровообігу є найбільш загрозливими серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу і двома провідними причинами летальних випадків, до того ж, за прогнозами ВООЗ, до 2030 р. на них припадати майже 25 % смертей у всьому світі. Тісний зв'язок гіперхолестеринемії з атеросклерозом робить її одним з основних факторів серцево-судинного ризику, пов'язаних із захворюваністю та смертністю [1, 2].

Слід враховувати, що гіперхолестеринемія – це стан, при якому завжди поєднуються генетичні мутації та фактори навколишнього середовища, такі як висококалорійне харчування, ожиріння та гіподинамія, що призводить до підвищення рівня холестерину в сироватці крові. Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – це моногенне захворювання, при якому мутація в генах LDLR, APOB або PCSK9 призводить до підвищення рівня загально-го холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для діагностики СГ

відповідно до шкал DLCN, MedPed та ВООЗ [1] використовуються такі критерії, як підвищений рівень ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, наявність ксантоматозу сухожиль, або наявність цих ознак у родичів першого або другого ступеня спорідненості, а також сімейний та індивідуальний анамнези передчасної ІХС. Негативний генетичний тест не відміняє діагноз СГ, оскільки є лише одним із критеріїв. Приблизно у 60 % випадків зростання ХС ЛПНЩ до 5,0–6,4 ммоль/л і бальної оцінки до 3–5 балів, тобто при діагностуванні так званої «можливої» СГ, мутація у вищезгаданих генах лабораторно не виявляється, що може бути обумовлено мутаціями вищеназваних генів низьких градацій, або першопричиною дестабілізації коморбідних станів, або наявністю полігенної причини гіперхолестеринемії. Гіперхолестеринемія генетичного походження, негативна за основними мутаціями у LDLR, APOB, PCSK9, визначається як полігенна гіперхолестеринемія. Мутація в кількох невеликих алелях, що підвищують рівень ХС ЛПНЩ (гени однонуклеотидного поліморфізму), призводить до полігенної гіперхолестеринемії, яку можна визначити за додатковими полігенними шкалами. Ризик серцево-судинних ускладнень при полігенному типі значно нижчий, ніж при моногенному [3–5].

Зазвичай полігенна гіперхолестеринемія є частою причиною підвищення концентрації холестерину в сироватці крові і виявляється підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ при концентрації тригліцеридів у сироватці крові в межах референтного діапазону. У деяких пацієнтів зі змішаною або комбінованою дисліпідемією (підвищення рівня ХС ЛПНЩ та тригліцеридів) також може реєструватися полігенна гіперхолестеринемія поряд з іншим станом, таким як метаболічний синдром, ожиріння або цукровий діабет (ЦД) [4, 6].

Дисліпідемія при ЦД 2-го типу є комбінованою та характеризується наявністю гіпертригліцеридемії, зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та маленьких щільних часточок ЛПНЩ. Гіпертригліцеридемія при ЦД 2-го типу розвивається головним чином через надмірне надходження вільних жирних кислот (ВЖК) до печінки. Іншими джерелами субстрату для синтезу тригліцеридів у печінці є: поглинання печінкою ремнантів TRL (ЛПНЩ та хіломікронів) та ліпогенез *de novo* [7, 8].

Типова дисліпідемія при ожирінні також складається з підвищення рівня тригліцеридів і ВЖК, зниження рівня ХС ЛПВЩ з дисфункцією ЛПВЩ і нормального або незначного підвищення ХС ЛПНЩ зі збільшенням кількості малих щільних часточок ЛПНЩ. Зміни в метаболізмі ліпідів,

що призводять до дисліпідемії при ожирінні, зумовлені поєднанням декількох механізмів, а саме: розвитком резистентності до інсуліну, збільшенням загального та вісцерального ожиріння, наявністю прозапального стану, спричиненого інфільтрацією макрофагів у жирову тканину. У пацієнтів з ожирінням, з вісцеральним ожирінням активність печінкової ліпази підвищується, що полегшує видалення тригліцеридів із ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, що призводить до утворення малих часточок ліпопротеїнів як і при ЦД 2-го типу.

Спільність патогенетичних моментів формування гіперхолестеринемії при ЦД 2-го типу й ожирінні, яку попередньо діагностовано як «можливу» СГ, можна пояснити як односпрямованістю патофізіологічних механізмів порушень ліпідного і вуглеводного обмінів при цій патології, так і асоційованим із накопиченням адипозної тканини генетичним підґрунтям. З огляду на попередні дослідження щодо частоти виявлення «можливої» СГ при ЦД 2-го типу й ожирінні доцільно проаналізувати наявність можливого паралелізму між зростанням рівня ХС ЛПНЩ та прогресуванням порушень вуглеводного обміну від інсулінорезистентності до порушення толерантності до глюкози і маніфестації ЦД.

Мета роботи – дослідити клініко-лабораторні паралелі у хворих із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією залежно від ступеня порушень вуглеводного обміну.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Протокол дослідження охопив 97 пацієнтів з ІХС та артеріальною гіпертензією (АГ): 59 жінок віком у середньому ($64,4 \pm 1,3$) року, що становили 60,8 % досліджуваної групи, і 38 чоловіків віком у середньому ($56,9 \pm 1,1$) року, що становили 39,2 %. ІХС мали 84,5 % пацієнтів, АГ – 100 %. ІХС діагностували на підставі клінічних даних (синдром стенокардії та/або перенесений інфаркт міокарда) та/або позитивних результатів функціональних проб (велоергометрія, тредміл-тест). У 15 хворих проведено коронароангіографію з виявленням стенозу коронарних артерій, за результатами якої у 5 хворих проведено стентування, у 4 – аортокоронарне шунтування, у 6 хворих не виявлено гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій (стенозування менше ніж 75 % просвіту артерії). Усі пацієнти не досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України 2020 р. на амбулаторному етапі (рівень ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л та/або ХС не-ЛПВЩ $\geq 2,6$ ммоль/л) після 3–6 місяців попе-

редньої монотерапії низькими і середніми дозами статинів (аторвастатин у дозі 10–40 мг; розувастатин – 10–20 мг). Усі пацієнти мали одну з досліджуваних коморбідних патологій: ЦД 2-го типу або ожиріння II–III ступеня.

На першому етапі хворі були розподілені на групи залежно від супутньої коморбідної патології. Групу 1 становили пацієнти з ЦД 2-го типу, ожирінням I ступеня: 55 пацієнтів (31 жінка та 24 чоловіки) віком у середньому ($62,9 \pm 1,5$) року з вторинною дисліпідемією та наявним в анамнезі ЦД 2-го типу або з уперше встановленим ЦД 2-го типу за рівнем глюкози натще $\geq 7,0$ ммоль/л та/або рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 6,5$ %. Усі пацієнти з ЦД отримували моно- або комбіновану протидіабетичну терапію (метформін або метформін + препарати сульфонілсечовини). До групи 2 увійшли пацієнти з ожирінням II–III ступеня без маніфестного ЦД 2-го типу (з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) або без неї): 42 хворих (28 жінок та 14 чоловіків) віком у середньому ($59,6 \pm 1,7$) року із вторинною дисліпідемією на тлі ожиріння II–III ступеня з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 35 кг/м².

На другому етапі дослідження було вирішено дослідити групу з ожирінням II–III ступеня щодо асоціації порушення вуглеводного обміну (а саме ПТГ) з рівнем ліпідних порушень. Групу з ожирінням було додатково розділено на дві підгрупи (2А і 2Б) залежно від наявності ПТГ за показниками: рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, але < 7 ммоль/л та рівень HbA1c більше ніж 5,6 %, але менше ніж 6,5 %.

Методи дослідження передбачали:

1. Загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальне обстеження, антропометричні дані).

2. Лабораторні характеристики ліпідного, вуглеводного обмінів:

1) ліпідограма (загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцериди, холестерин не ліпопротеїнів високої щільності (ХС неЛПВЩ));

2) глікемічний статус (анамнез ЦД, рівень глюкози натще, глікемічний профіль, рівень HbA1c);

4) біохімічний профіль (АЛТ, АСТ, креатинін, α -амілаза).

3. Інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, моніторування добового ЕКГ, добовий моніторинг артеріального тиску (АТ), ультразвукове дослідження судин шії, коронарографія).

4. Оцінювання отриманих результатів відповідно до критеріїв DLCN та MedPed.

5. Математичне та статистичне опрацювання отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Більшість пацієнтів (89 %) групи 1 з дисліпідемією на тлі ЦД 2-го типу мали надлишкову масу тіла або ожиріння I ступеня: середнє значення ІМТ – ($31,2 \pm 0,7$) кг/м². Ожиріння частіше реєстрували в чоловіків. Середній рівень офісного систолічного АТ (САТ) становив ($146,7 \pm 2,4$) мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) – ($85,9 \pm 1,2$) мм рт. ст. Підвищений рівень офісного АТ на тлі амбулаторної терапії мали 58,2 % (n=32) пацієнтів цієї групи. Курили 18,2 % пацієнтів.

У 47 (85,5 %) пацієнтів групи 1 виявлено ІХС, і в 63,8 % з них коронарний атеросклероз мав ранній розвиток: до 55 років у чоловіків та до 60 років у жінок. Обтяжений сімейний анамнез щодо ІХС мали 45 % пацієнтів. Атеросклероз сонних артерій зі стенозом різного ступеня тяжкості виявлено у 88,5 % пацієнтів, яким проводили це обстеження (n=26).

У 81,8 % пацієнтів, яким проводили коронарнo-вентрикулографію, мали критичний стеноз коронарних артерій та потребували подальшої ревазуляризації або мали стентування та аортокоронарне шунтування в анамнезі.

Ліпідний профіль групи пацієнтів із ЦД 2-го типу характеризувався підвищеним рівнем холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та/або ХС неЛПВЩ, тобто комбінованою дисліпідемією. Ліпідний, глікемічний та гормональний профілі цієї групи та підгруп (1А та 1Б) представлені у *табл. 1*.

Після проведення кореляційного аналізу виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем глюкози та загальним холестерином, тригліцеридами та ХС неЛПВЩ ($r=0,38$; $p<0,05$, $r=0,34$; $p<0,05$ та $r=0,39$; $p<0,05$ відповідно) та помірний прямий кореляційний зв'язок між показниками HbA1c та холестерину, рівнями тригліцеридів та ХС неЛПВЩ (відповідно $r=0,39$, $p<0,05$; $r=0,36$, $p<0,05$; $r=0,41$, $p<0,05$).

Дисліпідемію високих градацій, а саме – з рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ $\geq 5,8$ ммоль/л виявлено у 16 пацієнтів, що становить 29 % пацієнтів з ЦД 2-го типу групи 1.

Пацієнтів групи 1 розподілено на дві підгрупи: підгрупа 1А (n=16) – з рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ $\geq 5,8$ ммоль/л – та підгрупа 1Б (n=39) – пацієнти з помірною гіперхолестеринемією, рівнем ХС ЛПНЩ < 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ $< 5,8$ ммоль/л. Жоден пацієнт підгрупи 1Б не відповідав критеріям встановлення діагнозу СГ.

За критеріями DLCN пацієнти підгрупи 1А мали 3-5 балів, на підставі чого їм було попередньо встановлено діагноз «можливої» СГ.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика хворих із дисліпідемією та цукровим діабетом 2-го типу

	Вік, років	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Тригліце- риди, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НЬА1С, %
Група 1 (n=55)	62,9±1,5	31,2±0,7	93,6±2,0	6,8±0,3	3,7±0,2	1,3±0,1	5,1±1,4	5,5±0,3	9,1±0,5	8,1±0,3
1А (n=16)	58,9±3,0	32,3±1,6	97,7±4,6	9,4±0,7	5,2±0,1	1,2±0,1	12,8±4,6	8,2±0,7	11,4±1,0	9,4±0,7
1Б (n=39)	64,6±1,7	30,7±0,7	92,0±2,0	5,7±0,1*	3,3±0,1*	1,3±0,1	2,3±0,2*	4,3±0,1*	8,2±0,5*	7,6±0,3**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у підгрупі 1А: * p<0,01; ** p<0,05. ОТ – окружність талії; ХС – загальний холестерин.

Після порівняльного аналізу підгруп 1А та 1Б у пацієнтів підгрупи 1А, в яких попередньо визначили «можливу» СГ, були молодшими (середній вік (58,9±3,0) проти (64,6±1,7) року), мали більший ІМТ ((32,3±1,6) проти (30,7±0,7) кг/м²). Рівень загального холестерину в підгрупі 1А становив у середньому (9,4±0,7) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – (5,2±0,1) ммоль/л, ХС ЛПВЩ – (1,2±0,1) ммоль/л, тригліцеридів – (12,8±4,6) ммоль/л, ХС неЛПВЩ – (8,2±0,7) ммоль/л. Достовірно вища атерогенність ліпідного профілю підгрупи 1А корелювала з ознаками дестабілізації ЦД: достовірно вищими рівнями глюкози ((11,4±1,0) ммоль/л) та НЬА1с ((8,1±0,7) %). Також у підгрупі 1А рівень ХС неЛПВЩ був найвищим серед усіх підгруп з «можливою» первинною гіперхолестеринемією та на 54,5 % вищим порівняно з підгрупою 1Б.

У групи 2 з ожирінням II–III ступеня виявлено такі показники: ІМТ становив у середньому (38,2±0,7) кг/м², рівень офісного АТ на амбулаторному етапі: САТ – (146,5±2,4) мм рт. ст., ДАТ – (86,6±1,6) мм рт. ст. Підвищений рівень офісного АТ мали 61,9 % (n=26) пацієнтів цієї групи.

Згідно з даними обстеження 35 (83,4 %) пацієнтів групи 2 мали ІХС, причому у 47,6 % з них коронарний атеросклероз мав ранній розвиток: до 55 років у чоловіків та до 60 років у жінок. Обтяжений сімейний анамнез раннього розвитку ІХС мали 54,8 % пацієнтів. Атеросклероз сонних артерій зі стенозом різного ступеня важкості було виявлено у 61,1 % пацієнтів, яким проводилось таке обстеження (n=18).

Для групи 2 характерною була комбінована дисліпідемія: загальний холестерин – (6,2±0,2) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – (3,9±0,2) ммоль/л, ХС ЛПВЩ – (1,3±0,1) ммоль/л, тригліцериди – (2,3±0,2) ммоль/л, ХС неЛПВЩ – (4,8±0,2) ммоль/л (табл. 2).

У 81 % пацієнтів виявлено ПТГ за рівнем глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л та/або НЬА1с 5,7–6,4 %.

Після статистичної обробки даних виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок між показником окружності талії та рівнями холестерину і тригліцеридів (r=0,32; p<0,05 та r=0,13; p<0,05 відповідно), а також прямий – між ІМТ та рівнем тригліцеридів (r=0,25; p<0,05), що пояснюється загальновідомим впливом абдомінального ожиріння на розвиток дисліпідемії.

У 8 пацієнтів цієї групи (19 % пацієнтів з ожирінням II–III ступеня) було виявлено гіперхолестеринемію високих градацій: ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ ≥ 5,8 ммоль/л.

Пацієнтів групи 2 також було розподілено на дві підгрупи: 2А (n=8) з рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та 2Б (n=34) з рівнем ХС ЛПНЩ < 5 ммоль/л та проведено оцінку критеріїв DLCN. Пацієнти підгрупи 2Б не мали підстав для встановлення діагнозу СГ.

Відповідно до критеріїв DLCN пацієнти підгрупи 2А мали 3-5 балів, на підставі чого їм, аналогічно до підгрупи 1А, було попередньо встановлено діагноз «можливої» СГ.

При проведенні порівняльного аналізу підгруп 2А та 2Б достовірно не відрізнялися за віком, ІМТ. Середній рівень загального холестерину в цій підгрупі склав (8,0±0,3) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – (5,6±0,4) ммоль/л, ХС ЛПВЩ – (1,4±0,2) ммоль/л, тригліцеридів – (2,7±0,4) ммоль/л, ХС неЛПВЩ – (6,6±0,3) ммоль/л.

Отже, на I етапі дослідження встановлено.

У групі з ЦД виявлено прямі кореляційні зв'язки між вуглеводними та ліпідними порушеннями, а також високу залежність рівня атерогенності ліпідного профілю від ступеня дестабілізації ЦД. У групі з ожирінням II–III ступеня значущої кореляції між показниками ІМТ, окруж-

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика хворих із дисліпідемією та ожирінням II–III ступеня

	Вік, років	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Тригліце- риди, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НьА1С, %
Група 2 (n=42)	59,6±1,7	38,2±0,7	108,0±1,5	6,2±0,2	3,9±0,2	1,3±0,1	2,3±0,2	4,8±0,2	6,4±0,3	6,2±0,1
2А (n=8)	62,3±4,5	37,8±1,7	112,4±3,2	8,0±0,3	5,6±0,4	1,4±0,2	2,7±0,4	6,6±0,3	6,0±0,3	5,8±0,2
2Б (n=34)	59,0±1,9	38,2±0,8	107,1±1,7	5,7±0,8*	3,5±0,8*	1,3±0,1	2,2±0,2	4,4±0,1*	6,4±0,4	6,3±0,2

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у підгрупі 2А: * p<0,01.

Таблиця 3

Клініко-лабораторна характеристика хворих із дисліпідемією та ожирінням II–III ступеня

	Вік, років	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	Тригліце- риди, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НьА1С, %
Група 2 (n=42)	59,6±1,7	38,2±0,7	108,0±1,5	6,2±0,2	3,9±0,2	1,3±0,1	2,3±0,2	4,8±0,2	6,4±0,3	6,2±0,1
2а (n=34)	59,3±2,0	38,7±0,8	107,2±2,9	6,2±0,2	3,9±0,2	1,3±0,1	2,4±0,2	4,9±0,2	6,6±0,3	6,3±0,2
2б (n=8)	61,1±3,4	35,6±1,3	103,0±6,6	5,8±0,4	3,6±0,5	1,3±0,1	1,9±0,4	4,5±0,3	5,0±0,1	5,4±0,2

ності талії та ХС ЛПНЩ виявлено не було. Разом з тим виявлено високу частоту розвитку ПТГ в цій групі.

На II етапі проведено аналіз групи 2 залежно від наявності ПТГ. У 81 % пацієнтів (n=34) групи з ожирінням II–III ступеня виявлено ПТГ в анамнезі або вперше встановлено. Після розподілу групи з ожирінням на підгрупи залежно від наявності ПТГ не виявлено значущих відмінностей у клінічних характеристиках та ліпідному профілі (табл. 3).

Пацієнти обох підгруп не відрізнялися за віком: середній вік у підгрупі з ПТГ (підгрупа 2а) становив (59,3±2,0) року, у групі без ПТГ (підгрупа 2б) – (61,1±3,4) року. Антропометричні дані підгруп достовірно не відрізнялися: ІМТ – (38,7±0,8) кг/м² у підгрупі 2а та (35,6±1,3) кг/м² у підгрупі 2б з нормальним вуглеводним обміном.

Середній рівень глюкози натще у підгрупі 2а становив (6,6±0,3), рівень НьА1с – (6,3±0,2) %. У підгрупі 2б ці показники становили відповідно (5,0±0,1) та (5,4±0,2) ммоль/л. Характеристики ліпідного профілю у підгрупах 2а та 2б суттєво не відрізнялися. Значущих кореляцій між показни-

ками глікемічного профілю та рівнем ліпідів не виявлено.

Водночас відзначено, що відсоток виявлення «можливої» СГ за критерієм ХС ЛПНЩ $\geq 5,0$ ммоль/л був більшим у пацієнтів із маніфестованим ЦД 2-го типу й асоціювався зі зменшенням порушень вуглеводного обміну: так, у хворих групи 1 з ЦД 2-го типу «можлива» СГ виявлялася у 29 %, у загальній групі 2 з ожирінням II–III ступеня – в 19 %, проте в підгрупі 2а з ожирінням II–III ступеня та ПТГ відсоток «можливої» СГ становив 20,6 %, тоді як у групі 2б з ожирінням II–III ступеня без ПТГ був майже вдвічі меншим і становив 12,5 %.

Згідно з отриманими даними і відповідно до сучасних поглядів на патогенез дисліпідемії, зростання рівня ХС ЛПНЩ при супутніх метаболічних розладах, а особливо при дестабілізованому ЦД, до величин, які відповідають критерію «можливої» СГ [1, 5], можуть бути зумовлені надлишковим надходженням у кров холестерину дуже низької щільності і ремнантів, які завдяки ліполітичній активності ліпопротеїнази та ендотеліальної ліпази перетворюються спочатку у холестерин ліпопротеїнів проміжної щільності,

а наприкінці – у найбільш атерогенний ХС ЛПНЩ [7, 8]. Для остаточної диференційної діагностики між СГ та вторинною дисліпідемією потрібно враховувати можливість корекції ліпідного профілю патогенетичною терапією коморбідної патології, як ми продемонстрували в попередній публікації [9]. Проте відсутність сильних кореляційних зв'язків між рівнем прогностично значущого ХС ЛПНЩ і маркерами вуглеводного обміну залежно від ступеня його порушень не дає змоги виключити вплив полігенних генетичних порушень.

Отже, виявлення первинної моногенної «можливої» СГ за основним діагностичним критерієм ХС ЛПНЩ $\geq 5,0$ ммоль/л може призвести до залучення до обрахунку випадків зростання рівня ХС ЛПНЩ, зумовлених коморбідною патологією, а саме в досліджуваній когорті – за рахунок дестабілізації вуглеводного обміну. Поряд із цим, варто зазначити, що відсутність прямого паралелізму і тісних кореляційних зв'язків між ХС ЛПНЩ та характеристиками глікемічного профілю у всіх досліджуваних пацієнтів не виключає впливу на ліпідні характеристики полігенних генетичних мутацій.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів у підготовці статті: збір та опрацювання матеріалу, формулювання висновків, написання статті – О.М., К.Т.; редагування тексту – О.М.

Література

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
2. Visseren F, Mach F, Smulders Y. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
3. Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. Current Cardiology Reports. 2019;21(6):43. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1130-z>.
4. Medeiros A, Bourbon M. Polygenic contribution for familial hypercholesterolemia (FH). Current Opinion in Lipidology. 2021;32(6):392-5. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000787>.
5. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Чулаєвська Н.М., Тімохова К.О. Сімейна гіперхолестеринемія: етіопатогенез, діагностика, лікування та стан проблеми в Україні // Український кардіологічний журнал. – 2019. – № 4. – С. 23-31. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.2331>
6. Trinder M, Francis G, Brunham L. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2020;5(4):390-9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5954>.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
8. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A. et al. Obesity and dyslipidemia. Metabolism. 2019;92:71-81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>.
9. Mitchenko OI, Timokhova KO, Chulaievskia NM. Diagnostic Features and Selection of Hypolipidemic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease with "Possible" Familial Hypercholesterolemia. Ukrainskyi Zhurnal Sertsevo-sudynnoi Khirurgii. 2022;30(3):50-9. [https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30\(03\)/MT041-5059](https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30(03)/MT041-5059)

ВИСНОВКИ

1. Отримані результати щодо попереднього визначення пацієнтів із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією за основним критерієм DLCN, а саме рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності $\geq 5,0$ ммоль/л, свідчать про можливу гетерогенність цієї групи та можливе віднесення до неї хворих на тлі дестабілізованої коморбідної патології.

2. Частота виявлення «можливої» сімейної гіперхолестеринемії за критерієм «рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності $\geq 5,0$ ммоль/л» була більшою в пацієнтів з маніфестованим цукровим діабетом 2-го типу і зменшувалася паралельно зі зменшенням порушень вуглеводного обміну.

3. Виявлено відсутність прямого паралелізму і тісних кореляційних зв'язків між рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності та характеристиками глікемічного профілю в пацієнтів з ожирінням та порушеною толерантністю до глюкози, що не заперечує можливості впливу на ліпідні характеристики полігенних генетичних мутацій.

Clinical and laboratory parallels in patients with «possible» familial hypercholesterolemia on the background of carbohydrate metabolism disorders**O.I. Mitchenko, K.O. Timokhova**

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to investigate clinical and laboratory parallels in patients with «possible» familial hypercholesterolemia (FH) depending on the degree of carbohydrate metabolism disorders.

Materials and methods. The research protocol included 97 patients with CAD, hypertension and dyslipidemia on the background of comorbid pathology (type 2 diabetes, obesity). Patients were divided into 2 groups depending on concomitant comorbid pathology. The obese group was further divided into two subgroups (2A and 2B) depending on the presence of prediabilities.

Results and discussion. In the group with diabetes, direct correlations between carbohydrate and lipid disorders were revealed, as well as a high dependence of the level of lipid profile atherogenicity on degree of destabilization of diabetes. In the group with obesity, no significant correlation was found between BMI, WC and changes in the lipid profile. After dividing the obese group into subgroups 2A and 2B, no significant differences in clinical characteristics and lipid profile were found, and there were no correlations between the level of carbohydrate metabolism disorder and lipid changes.

Conclusions. The group of patients with «possible» FH (with LDL-C \geq 5.0 mmol/l) is heterogeneous and may include patients with secondary dyslipidemia on the background of destabilized comorbid pathology. The percentage of detection of «possible» FH according to the criterion of LDL-C \geq 5.0 mmol/l was higher in patients with type 2 diabetes and decreased in parallel with the decrease in the degree of carbohydrate metabolism disorders. The absence of direct parallelism and close correlations between LDL-C and the characteristics of the glycemic profile in obese patients with prediabilities, which does not exclude the possibility of influence of polygenic genetic mutations on the lipid characteristics.

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