

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(03\)/MT041-5059](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(03)/MT041-5059)  
УДК 616.127-005.4-085+616.153.922

**Мітченко О. І.**, д-р мед. наук, професор, завідувач відділу ендокринної кардіології та дисліпідемій, <https://orcid.org/0000-0001-6692-6883>

**Тімохова К. О.**, аспірантка відділу ендокринної кардіології та дисліпідемій, <https://orcid.org/0000-0002-8867-5066>

**Чулаєвська Н. М.**, аспірантка відділу ендокринної кардіології та дисліпідемій, <https://orcid.org/0000-0003-0521-7850>

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

## Особливості діагностики і вибору гіполіпідемічної терапії у хворих з ішемічною хворобою серця з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією

### Резюме

**Мета** – оптимізувати алгоритм діагностики хворих з істинною «можливою» сімейною гіперхолестеринемією (СГ) і диференціальної діагностики з гіперхолестеринеміями на тлі коморбідних ендокринопатій для вибору гіполіпідемічної терапії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 130 пацієнтів із гіперхолестеринемією та коморбідною патологією (КП) (цукровий діабет, гіпотиреоз, ожиріння). У кожній групі було виділено підгрупи з ЛПНЩ  $\geq 5$  ммоль/л та обстежені в динаміці на тлі максимально переносимих доз статинів у комбінації з компенсацією КП. Контрольну групу становили 20 пацієнтів з верифікованою СГ.

**Результати та їх обговорення.** У групах 1 та 3 виявлено комбіновану дисліпідемію, у групі 2 – чисту гіперхолестеринемію. Виявлено прямі кореляційні зв'язки між ліпідним профілем та характеристиками КП. Пацієнти підгруп з «можливою» СГ мали вищу атерогенність ліпідного профілю, асоційовану з дестабілізацією КП та високий відсоток атеросклерозу сонних та коронарних артерій. За результатами динамічного спостереження встановлено, що статинотерапія та компенсація КП призвели до досягнення цільових рівнів ліпопротеїнів низької щільності (група 3) або зниження ЛПНЩ на 50 % (групи 1, 2). У пацієнтів контрольної групи статинотерапія максимально переносимими дозами не продемонструвала таких результатів.

**Висновки.** Когорта хворих, визначених як «можлива» СГ є неоднорідною і може включати пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією на тлі дестабілізації КП, своєчасна верифікація і лікування якої сприяє досягненню цілей ліпідознижувальної терапії. Враховуючи, що лише хворі з ожирінням досягли цільового рівня ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л, пацієнтам з гіпотиреозом та цукровим діабетом рекомендовано призначення комбінованої ліпідознижувальної терапії. Рефрактерність до статинотерапії хворих з істинною «можливою» СГ наголошує на потребі призначення комбінованої ліпідознижувальної терапії (езетиміб, інгібітори PCSK9).

**Ключові слова:** атеросклероз, ліпопротеїни низької щільності, цукровий діабет, гіпотиреоз, ожиріння, гіполіпідемічна терапія.

**Вступ.** Дисліпідемія, або порушення ліпідного обміну, є найпоширенішим і одним з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань [1, 2] як в Україні, так і в цілому світі. Це зумовлює формування атероматозних бляшок та їх прогресування в артеріях, а також погіршує віддалений прогноз хворих навіть після успішної інвазивної або хірургічної реваскуля-

ризації на тлі відсутності або неадекватності ліпідознижувальної терапії.

За своєю природою дисліпідемія може бути первинною, обумовленою генетичними змінами, такими як моногенна або сімейна гіперхолестеринемія (СГ), та вторинною, спричиненою полігенними зрушеннями на тлі коморбідних станів, які можуть призвести до атерогенних змін ліпідного обміну. В останній час, у зв'язку зі значною увагою до верифікації пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику, зокрема хворих із СГ [3], а також враховуючи той факт, що ця патологія є най-

поширенішим генетично обумовленим захворюванням людини і причиною підвищеного рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в плазмі крові протягом усього життя, актуалізована своєчасна діагностика і диференціальна діагностика таких хворих [4]. Така патологія характеризується швидким прогресуванням атеросклерозу, ранньою кальцифікацією коронарних судин та потребою в ревазуляризації вже в молодому віці, що спонукало до розробки найсучасніших гіполіпемічних засобів, таких як інгібітори пропротеїн конвертази субтилізін/кексин типу 9 (PCSK9). У пацієнтів із СГ відзначають від 5 до 20 разів вищий ризик розвитку передчасного розвитку атеросклеротичного ураження й ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда та периферичного атеросклерозу порівняно із загальною популяцією, що залежить від глибини генетичних зрушень відповідно до гетерозиготної чи гомозиготної форми захворювання [5]. Водночас можлива недооцінка клініцистами загрози раннього формування багатосудинного атеросклеротичного ураження, швидкого прогресування накопичення  $Ca^{2+}$  в коронарних судинах поряд із кальцифікацією аортального і мітрального клапанів при СГ. Цей стан потребує повної ревазуляризації шляхом аорто-коронарного шунтування вже в молодому віці [6] і може зумовити недостатню ефективність черезшкірного коронарного втручання [7] при СГ.

Класична діагностика СГ здійснюється згідно із бальною оцінкою за шкалою Мережі голландських ліпідних клінік (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) при проведенні генетичного тестування або за шкалою MedPed без генетичного дослідження (таблиця 1), ґрунтуючись на клінічних, анамнестичних і лабораторних характеристиках, враховуючи як обов'язковий критерій рівень ХС ЛПНЩ  $\geq 5,0$  ммоль/л [1]. Відповідно до шкал DLCN та MedPed сімейна гіперхолестеринемія визначається як «можлива» (3–5 балів), «вірогідна» (6–8 балів) та «встановлена» – при більше ніж 8 балів. Проте неврахування можливості атерогенного впливу коморбідної патології може призвести до помилкового залучення пацієнтів до когорти хворих з «можливою» СГ (3–5 балів за шкалою DLCN та MedPed) і тим самим до значного завищення негативного прогнозу у пацієнтів з декомпенсованим гіпотиреозом, цукровим діабетом, ожирінням або хронічним гепатитом. Саме така «гіпердіагностика» СГ на тлі недооцінки впливу коморбідної патології нерідко фіксується співробітниками Спеціалізованого експертного центру сімейних і рефрактерних дисліпідемій в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» (до 24.06.2022 р. – ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України») в процесі залучення хворих із СГ до Національного реєстру сімейних гіперхолестеринемій, розпочатого у 2017 ро-

ці, який увійшов як Український національний фрагмент до Глобального світового реєстру СГ [5]. Хибне розширення групи пацієнтів з «можливою» СГ за рахунок пацієнтів з декомпенсованою ендокринопатією може призвести до безпідставного і малоефективного використання максимальних доз статинотерапії без досягнення поставлених цілей у вигляді таргетного рівня ХС ЛПНЩ та/або зниження його рівня мінімум на 50 %, як обов'язкового прогностично значущого критерію ефективності терапії відповідно до затверджених сучасних українських і європейських рекомендацій (ESC, 2019; УТА, 2020). Водночас компенсація коморбідної патології дасть змогу додатково покращити верифікацію когорти СГ і збільшити ефективність та безпеку гіполіпемічного лікування хворих з ІХС.

Таблиця 1

Діагностика сімейної гіперхолестеринемії за критеріями Мережі голландських ліпідних клінік (DLCN)

Критерій	Бали
<b>1. Сімейний анамнез</b>	
Ранній розвиток ССЗ (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років) у родичів першого рівня спорідненості або ХС ЛПНЩ > 95-го перцентиля у родичів першого рівня спорідненості	1
Сухожилльні ксантоми та/або корнеальна дуга роگیвки у родичів першого рівня спорідненості або в дітей віком до 18 років із ХС ЛПНЩ > 95-го перцентиля	2
<b>2. Анамнез хвороби</b>	
Пацієнт з раннім (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років) розвитком коронарного атеросклерозу	2
Пацієнт з раннім (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років) розвитком церебрального/периферичного захворювання судин	1
<b>3. Дані об'єктивного обстеження<sup>a</sup></b>	
Сухожилльні ксантоми	6
Корнеальна дуга у віці до 45 років	4
<b>4. Рівні ХС ЛПНЩ</b>	
> 8,5 ммоль/л (> 330 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (250–329 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (190–249 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–189 мг/дл)	1
<b>5. Аналіз ДНК</b>	
Функціональна мутація рецептора ЛПНЩ, апоВ або гена PCSK9	8
Виберіть лише один варіант у кожній групі (із найвищим балом)	
Діагноз базується на загальній сумі балів:	
«встановлена» СГ – 8 балів	
«вірогідна» СГ – 6–8 балів	
«можлива» СГ – 3–5 балів	

*Примітка.* ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; PCSK9 – пропротеїн конвертази субтилізін/кексин типу 9; апоВ – аполіпопротеїн В; <sup>a</sup> лише один варіант залежно від критерію (тобто разом 6 балів, якщо обидва критерії наявні).

**Мета роботи** – оптимізувати алгоритм діагностики хворих з істинною «можливою» сімейною гіперхолестеринемією і диференціальної діагностики з гіперхолестеринеміями на тлі коморбідних ендокринопатій для вибору гіполіпемічної терапії.

**Матеріали та методи.** Протокол дослідження включав обстеження з 2018 по грудень 2021 року у відділі дисліпідемій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» 130 пацієнтів (85 жінок та 45 чоловіків) основної когорти пацієнтів із підтвердженням за даними клінічного та функціонального обстеження діагнозом хронічної ІХС, стенокардією II–III функціонального класу або безбольовою формою. У 98 пацієнтів (75,4 %) пропорційно зіставно в основних групах зареєстрована гіпертонічна хвороба II стадії, 2–3-го ступеня, що далі буде позначено як артеріальна гіпертензія (АГ). Хворі в подальшому були розподілені на три основні групи обстеження залежно від наявності коморбідної патології. Контрольну групу становили 20 пацієнтів із хронічною ІХС та верифікованою СГ за критеріями DLCN та MedPed зіставної вікової групи.

Критерії включення в основні групи дослідження:

- вік пацієнтів від  $\geq 18$  до 70 років (для пацієнтів будь-якої статі);
- наявність хронічної ІХС і ХС ЛПНЩ у пацієнтів  $\geq 1,8$  ммоль/л та/або холестерину не-ЛПВП високі щільності (нелЛПВЩ)  $\geq 2,6$  ммоль/л після 3–6 місяців попередньої монотерапії низькими і середніми дозами статинів (аторвастатин 10–40 мг, розувастатин 10–20 мг);
- наявність у пацієнта принаймні одного коморбідного патологічного стану: цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз, ожиріння II–III ст.

Критерії виключення з основних груп дослідження:

- наявність гострого інфаркту міокарда або інсульту в анамнезі хворого за попередні 6–12 місяців;
- встановлений діагноз «вірогідної» або «визначеної» сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії, тобто визначення  $\geq 6$  балів за шкалами DLCN та MedPed.

Критерії включення в контрольну групу:

- наявність хронічної ІХС і встановлений діагноз «можливої» сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії (3–5 балів за шкалами DLCN та MedPed) після 3–6 місяців попередньої монотерапії низькими і середніми дозами статинів (аторвастатин 10–40 мг, розувастатин 10–20 мг).

Критерії виключення з контрольної групи дослідження:

- наявність у пацієнта принаймні одного коморбідного патологічного стану: цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз, ожиріння II–III ст.

До 1-ї основної групи було віднесено 55 пацієнтів з ІХС (31 жінку та 24 чоловіки), у 42 (76,4 %) пацієнтів діагностовано АГ, середній вік становив  $62,91 \pm$

1,52 року, в анамнезі наявний цукровий діабет 2-го типу або вперше встановлений цукровий діабет 2-го типу за рівнем глюкози натще  $\geq 7,0$  ммоль/л та/або рівнем глікованого гемоглобіну  $\geq 6,5$  %.

До 2-ї основної групи було віднесено 33 хворих з ІХС (26 жінок та 7 чоловіків), у 24 (72,7 %) пацієнтів діагностовано АГ, середній вік становив  $61,45 \pm 2,1$  року, в анамнезі наявний гіпотиреоз або вперше встановлений гіпотиреоз з рівнем тиреотропного гормону (ТТГ)  $> 4$  мкОд/мл.

До 3-ї основної групи було включено 42 хворих з ІХС (28 жінок та 14 чоловіків), у 32 (76,1 %) пацієнтів діагностовано АГ, середній вік становив  $59,62 \pm 1,74$  року, виявлена вторинна дисліпідемія на тлі ожиріння II–III ст. з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 35,0$  кг/м<sup>2</sup> без іншої коморбідної патології.

Четверту – контрольну групу сформували 20 пацієнтів з хронічною ІХС (12 жінок та 8 чоловіків), у 5 (25 %) пацієнтів діагностовано АГ, середній вік становив  $42,08 \pm 1,76$  року, верифікована згідно з критеріями DLCN та MedPed сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія без коморбідної патології.

У кожній з трьох основних груп було виділено підгрупи пацієнтів із гіперхолестеринемією високих градацій (ЛПНЩ  $\geq 5$  ммоль/л), яким за критеріями DLCN та MedPed (3–5 балів) можна було б встановити діагноз «можливої» СГ. Тобто кожну з трьох основних груп розподілено на 2 підгрупи: до підгрупи «а» віднесено пацієнтів з «можливою» гіперхолестеринемією, тобто з рівнем ХС ЛПНЩ  $\geq 5$  ммоль/л та/або ХС нелЛПВЩ  $\geq 5,8$  ммоль/л, до підгрупи «б» – з рівнем ХС ЛПНЩ  $< 5$  ммоль/л та/або ХС нелЛПВЩ  $< 5,8$  ммоль/л.

Підгрупи «а» кожної основної групи та контрольна група з СГ повторно обстежені в динаміці до та після 3 місяців максимально переносимих доз статинотерапії (середня доза аторвастатину в усіх групах становила 45 мг, середня доза розувастатину – 35 мг) в комбінації з компенсацією коморбідної патології в основних групах.

Методи дослідження включали: 1) загальноклінічні: ліпідограма (загальний холестерин (ХС), ХС ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), ХС нелЛПВЩ); глікемічний статус (анамнез цукрового діабету, рівень глюкози натще, глікемічний профіль, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c)); гормональний профіль (анамнез захворювань щитоподібної залози, рівень ТТГ, трийодтиронін (Т3), тироксин (Т4) антитіла до тиреопероксидази); 2) інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, моніторинг добової електрокардіограми, добовий моніторинг артеріального тиску, ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій, коронарографія); 3) оцінювання отриманих результатів відповідно до критеріїв DLCN та MedPed; 4) статистична обробка отриманих результатів.

**Результати та їх обговорення.** До 1-ї основної групи включено 55 пацієнтів (31 жінку та 24 чоловіки) з дисліпідемією на тлі цукрового діабету 2-го типу. Більшість пацієнтів (89 %) мали надмірну вагу або ожиріння I ст.: середнє значення ІМТ –  $31,18 \pm 0,66$  кг/м<sup>2</sup>. Ожиріння частіше траплялося серед чоловіків.

Ліпідний профіль групи з цукровим діабетом 2-го типу характеризувався високим рівнем ХС, ТГ, ЛПНЩ та/або неЛПВЩ. Ліпідний, глікемічний та гормональний профілі цієї групи та підгруп (1а та 1б) представлені у таблиці 2. Було виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем глюкози та загальним холестерином, ТГ 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 НbA1C та ХС, ТГ та ХС неЛПВЩ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ,  $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$  та  $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

При порівнянні підгруп 1а та 1б, підгрупа 1а, попередньо визначена як «можлива» СГ (ХС ЛПНЩ  $\geq 5,0$  ммоль/л), з ІХС та цукровим діабетом 2-го типу відрізнялась молодшим середнім віком ( $58,88 \pm 3,01$  проти  $64,56 \pm 1,71$ ), більшим ІМТ ( $32,28 \pm 1,56$  проти  $30,73 \pm 0,68$ ). Середній рівень загального холестерину у цій групі становив  $9,44 \pm 0,66$  ммоль/л, ЛПНЩ –  $5,20 \pm 0,10$  ммоль/л, ЛПВЩ –  $1,19 \pm 0,11$  ммоль/л, ТГ –  $12,76 \pm 4,56$  ммоль/л, ХС неЛПВЩ –  $8,24 \pm 0,73$  ммоль/л. Достовірно вища атерогенність ліпідного профілю цієї підгрупи корелювала з ознаками дестабілізації цукрового діабету: достовірно вищим рівнем глюкози ( $11,44 \pm 0,95$  ммоль/л) та НbA1C ( $8,12 \pm 0,68$  %). Також, у підгрупі 1а рівень ХС неЛПВЩ був найвищим серед усіх підгруп та на 54,5 % вищим порівняно з підгрупою 1б.

Групу 2, з ІХС та гіперхолестеринемією на тлі гіпотиреозу, становили 33 пацієнти (26 жінок та 7 чоловіків). Середній вік та ІМТ істотно не відрізнялись від 1-ї групи. Дисліпідемія у групі з гіпотиреозом характеризувалась високим рівнем ХС, ЛПНЩ та нормальним рівнем ТГ (таблиця 3).

Було виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між ліпідним профілем та рівнем ТТГ, а саме: ХС та рівнем ТТГ гіпофіза –  $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ; ХС ЛПНЩ та ТТГ –  $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ; ХС неЛПВЩ та ТТГ  $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$  (рисунк 1).

Після проведеного аналізу підгруп 2а та 2б достовірної різниці у показниках віку та ІМТ виявлено не було, проте підгрупа 2а з попередньо визначеною як «можлива» СГ характеризувалась вищим рівнем ХС, ХС ЛПНЩ, ХС неЛПВЩ та рівнем ТТГ. Аналогічно до підгруп з цукровим діабетом 2-го типу,

вища атерогенність ліпідного профілю у «можливій» підгрупі корелювала з дестабілізацією/недостатньою компенсацією коморбідної патології, у цьому випадку – гіпотиреозу. Рівень глюкози натще, глікованого гемоглобіну і ТГ у цій групі залишались у межах норми.

До 3-ї основної групи було віднесено хворих з дисліпідемією на тлі ожиріння II–III ст. – 42 пацієнти (28 жінок та 14 чоловіків). Середній рівень ІМТ у цій групі становив  $38,15 \pm 0,71$  кг/м<sup>2</sup>. ІМТ у чоловіків та жінок істотно не відрізнявся. Для цієї групи характерною була комбінована дисліпідемія: середні рівні ХС становили  $6,15 \pm 0,2$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ –  $3,87 \pm 0,21$  ммоль/л, ХС ЛПВЩ –  $1,33 \pm 0,06$  ммоль/л, ТГ –  $2,31 \pm 0,18$  ммоль/л, ХС неЛПВЩ –  $4,83 \pm 0,18$  ммоль/л (таблиця 4). У 42 % пацієнтів було виявлено порушення толерантності до глюкози за рівнем глюкози натще 5,6 – 6,9 ммоль/л та глікованого гемоглобіну 5,7 – 6,4 %.

Під час проведення статистичної обробки даних було виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок між показником окружності талії та ХС і ХС неЛПВЩ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$  та  $r = 0,13$ ;  $p < 0,05$  відповідно), що пояснюється загальновідомим впливом абдомінального ожиріння на розвиток атеросклерозу.

Згідно з отриманими даними, кожна із досліджуваних коморбідних патологій (цукровий діабет, гіпотиреоз, ожиріння) в разі дестабілізації асоціювалась зі значною гіперхолестеринемією принаймні у третини хворих (групи 1а, 2а, 3а), яка могла досягати рівня ХС ЛПНЩ  $\geq 5$  ммоль/л і попередньо бути позначена як «можлива» СГ, причому найбільший відсоток таких

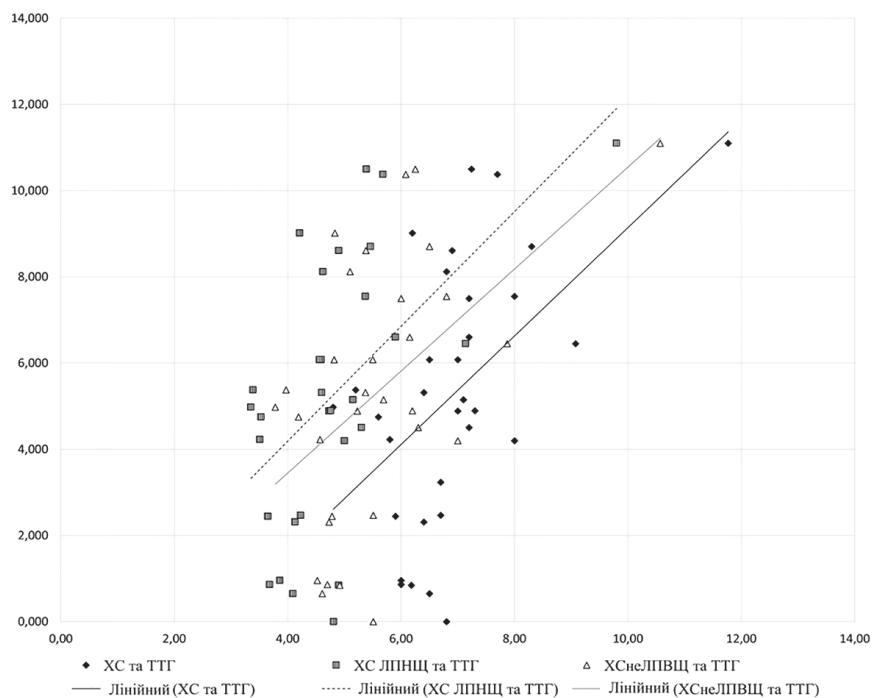


Рисунок 1. Кореляційний зв'язок між ліпідним профілем і ТТГ

■ Український журнал серцево-судинної хірургії ■ Том 30, № 3 ■ 2022

**Таблиця 2**

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ІХС із супутнім цукровим діабетом

Група хворих	Вік, років	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	ТТГ
Група 1 (n = 55)	62,91 ± 1,52	31,18 ± 0,66	93,60 ± 1,97	6,76 ± 0,31	3,66 ± 0,16	1,29 ± 0,05	5,10 ± 1,37	5,47 ± 0,33	9,07 ± 0,47	8,12 ± 0,31	2,65 ± 1,08
1a (n = 16)	58,88 ± 3,01	32,28 ± 1,56	97,67 ± 4,62	9,44 ± 0,66	5,20 ± 0,10	1,19 ± 0,11	12,76 ± 4,56	8,24 ± 0,73	11,44 ± 0,95	9,43 ± 0,68	1,44 ± 0,29
1б (n = 39)	64,56 ± 1,71	30,73 ± 0,68	91,95 ± 2,03	5,66 ± 0,13*	3,31 ± 0,14*	1,33 ± 0,06	2,28 ± 0,17*	4,33 ± 0,12*	8,19 ± 0,45*	7,55 ± 0,29**	3,17 ± 1,55

Примітка. \* p<sub>2-3</sub> < 0,01; \*\* p<sub>2-3</sub> < 0,05. ОТ – окружність талії.

**Таблиця 3**

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ІХС із супутнім гіпотиреозом

Група хворих	Вік, років	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	ТТГ
Група 2 (n = 33)	61,45 ± 2,1	31,42 ± 0,81	90,48 ± 2,03	6,96 ± 0,22	4,85 ± 0,23	1,32 ± 0,05	1,71 ± 0,12	5,64 ± 0,23	5,75 ± 0,25	6,14 ± 0,25	5,44 ± 0,53
2a (n = 13)	63,85 ± 3,13	31,12 ± 1,37	90,27 ± 3,19	8,01 ± 0,35	5,92 ± 0,39	1,21 ± 0,07	1,85 ± 0,23	6,81 ± 0,35	5,79 ± 0,37	5,97 ± 0,32	7,54 ± 0,65
2б (n = 20)	59,90 ± 2,82	31,60 ± 1,03	90,60 ± 2,67	6,27 ± 0,13*	4,18 ± 0,12*	1,40 ± 0,06	1,63 ± 0,13	4,84 ± 0,12*	5,73 ± 0,34	6,26 ± 0,37	4,28 ± 0,60*

Примітка. \* p<sub>2-3</sub> < 0,01.

**Таблиця 4**

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ІХС та ожирінням II–III ступеня

Група хворих	Вік, років	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	ТТГ
Група 3 (n = 42)	59,62 ± 1,74	38,15 ± 0,71	107,95 ± 1,50	6,15 ± 0,2	3,87 ± 0,21	1,33 ± 0,06	2,31 ± 0,18	4,83 ± 0,18	6,35 ± 0,29	6,22 ± 0,14	2,18 ± 0,32
3a (n = 8)	62,25 ± 4,49	37,83 ± 1,72	112,38 ± 3,23	7,95 ± 0,30	5,64 ± 0,43	1,36 ± 0,16	2,71 ± 0,43	6,6 ± 0,28	6,03 ± 0,26	5,8 ± 0,19	1,71 ± 0,26
3б (n = 34)	59,00 ± 1,90	38,23 ± 0,79	107,12 ± 1,65	5,73 ± 0,17*	3,46 ± 0,17*	1,32 ± 0,07	2,21 ± 0,20	4,41 ± 0,14*	6,43 ± 0,36	6,32 ± 0,17	2,33 ± 0,42

Примітка. \* p<sub>2-3</sub> < 0,01.

пацієнтів спостерігався серед хворих із гіпотиреозом – 39,4 %, в той час як у хворих із цукровим діабетом він становив 29,1 %, а у хворих з ожирінням II–III ст. тільки 19,0 %. Додатковим аргументом клінічної значущості та атерогенності гіперхолестеринемії в підгрупах «а» з попередньо «можливою» СГ (таблиця 5) слугують результати візуалізації атеросклеротичного ураження за даними УЗД сонних артерій (виявлення атеросклеротичних бляшок, стенозування просвіту судин на 20–30 % за критерієм ECST (European Carotid Surgery Trial)), коронароангіографії (атеросклеротичне стенозування 1–2 судин не більше 70 %, хворі з гемодинамічними значущими стенозами понад 75 % в дослідження не залучалися) і наявності в індивідуальному і сімейному анамнезі обстежених відносно високого відсотка передчасного розвитку ІХС (до 55 років у чоловіків і до 60 років у жінок). Останній фрагмент аналізу стосувався динамічного спостереження за підгрупами 1а, 2а і 3а з попередньо позначеною як «можлива» СГ та зіставлення отриманих результатів з динамікою характеристик контрольної 4-ї групи з верифікованою СГ пацієнтів (таблиця 6). Передусім слід зазначити, що всі пацієнти, віднесені до груп 1а, 2а і 3а, були хворими з ознаками дестабілізації коморбідної патології відповідно до групи обстеження (див. таблиці 2, 3, 4). Не залучалися пацієнти із поєднанням двох вищезазначених патологій в одного хворого. Пацієнти контрольної 4-ї групи не мали ознак коморбідної патології за даними об'єктивного обстеження. Простежено за клінічним станом та характеристиками хворих протягом 3 місяців лікування максимально переносимими дозами статинів (доза аторвастатину в діапазоні доз 30–40 мг, розувастатину – 20–30 мг) в комбінації з компенсацією відповідної коморбідної патології. Для хворих з цукровим діабетом 2-го типу – це було призначення протидіабетичних препаратів пацієнтам з уперше діагностованим діабетом

або підсилення попередньо призначеної терапії цукрового діабету за рахунок комбінації протидіабетичних препаратів. Для пацієнтів з гіпотиреозом – призначення, якщо патологія діагностувалася вперше, або адекватне підсилення гормональної замісної терапії левотироксином натрію (середній діапазон доз становив 75–100 мкг/добу). Для пацієнтів з ожирінням – рекомендації з модифікації способу життя, включно із розширенням фізичної активності і гіпокалорійної дієти поряд із статинотерапією. Приймаючи до уваги, що всі пацієнти мали ІХС, поряд із статинами всім хворим призначали дезагрегантну терапію (аспірин або клопідогрель), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину II та за потреби інші антигіпертензивні препарати до досягнення рівнів артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст.

Результати динамічного спостереження за ліпідознижувальним лікуванням хворих із попередньо визначеною «можливою» сімейною гіперхолестеринемією подані в таблиці 6. Інтенсифікація статинотерапії до максимально переносимих доз разом із призначенням або підсиленням терапії коморбідної патології асоціювалася із стабілізацією суміжних станів у хворих 1а, 2а і 3а груп (нормалізація глікемічного профілю та глікованого гемоглобіну; нормалізація тиреотропного гормону гіпофізу; тенденція до зниження ваги у хворих з ожирінням). Проте слід зазначити, що хоча достовірне ( $p < 0,01$ ) зниження прогностично значущого ХС ЛПНЩ на максимально переносимих дозах статинів поряд із компенсацією коморбідних станів спостерігалось в усіх групах дослідження, однак таргетних цілей навіть Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC), 2016 року, а саме ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л та/або зниження ХС ЛПНЩ на 50 % у деяких хворих досягнуто не було.

Цільові рівні ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л були досягнуті протягом 3 місяців лікування лише у пацієнтів 3а групи з ожирінням. Декотре зростання глікованого гемоглобіну в цій групі цілком очікуване. Оскільки хворі 3а групи з переддіабетом на тлі ожиріння II–III ступеня завжди, як пацієнти з метаболічним синдромом, мають шанс на «природну історію формування цукрового діабету 2-го типу» внаслідок виснаження можливостей підшлункової залози. Враховуючи наявність гіпертригліцеридемії у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом понад 4,5 ммоль/л і необхідності визначення в такому випадку ХС неЛПВЩ були проаналізовані висхідні величини і динаміка обох ліпідних показників. У хворих з цукровим діабетом 2-го типу в результаті проведеного комплексного лікування отримано зниження ХС ЛПНЩ на 54,61 % та ХС неЛПВЩ на 55,95 %, у хворих із гіпотиреозом відповідно зареєстровано зниження на 50,16 % та 58,44 %, а у хворих з ожирінням – на 71,99 % та 59,24 % (таблиця 7, рисунок 2).

Таблиця 5

*Виявлення атеросклеротичного ураження в групах попередньо визначених як «можлива» СГ (1а, 2а, 3а групи) і в групі з верифікованою СГ – 4-а група*

Група хворих	Виявлення атеросклерозу сонних артерій за даними УЗД, %	Ангіографічне виявлення атеросклерозу коронарних артерій, %	Передчасний розвиток ІХС в сімейному анамнезі, %
1а (ІХС, ЦД)	92	90	54
2а (ІХС, гіпотиреоз)	75	66	48
3а (ІХС, ожиріння)	61	25	30
СГ	100	100	100

**Таблиця 6**

Результати динамічного спостереження за характеристиками хворих з «межовою» «можливою» сімейною гіперхолестеринемією до і після 3 місяців статинотерапії

Група обстеження	ХС 1, ммоль/л		ХС 2, ммоль/л		ЛПНЩ 1, ммоль/л		ЛПНЩ 2, ммоль/л		ЛПВЩ 1, ммоль/л		ЛПВЩ 2, ммоль/л		ТГ 1, ммоль/л		ТГ 2, ммоль/л		ХС неЛПВЩ 1, ммоль/л		ХС неЛПВЩ 2, ммоль/л		Глюкоза 1, ммоль/л		Глюкоза 2, ммоль/л		НВЛС 1, %		НВЛС 2, %		ТТ 1		ТТ 2			
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2				
1а група (n = 16)	9,44 ± 0,66	4,81 ± 0,42*	5,20 ± 0,10	2,36 ± 0,11*	1,19 ± 0,11	1,18 ± 0,18	12,76 ± 4,56	2,8 ± 0,47*	8,24 ± 0,73	3,63 ± 0,25*	11,4 ± 0,95	6,21 ± 0,40*	9,43 ± 0,68	7,21 ± 0,28*	1,44 ± 0,29	1,46 ± 0,31																		
2а група (n = 13)	8,01 ± 0,35	4,08 ± 0,27*	5,92 ± 0,39	2,95 ± 0,23*	1,21 ± 0,07	1,25 ± 0,09	1,85 ± 0,23	1,80 ± 0,33	6,81 ± 0,35	2,83 ± 0,08*	5,79 ± 0,37	5,61 ± 0,38	5,97 ± 0,32	5,68 ± 0,41	7,54 ± 0,65	4,20 ± 0,38*																		
3а група (n = 8)	7,95 ± 0,30	4,08 ± 0,28*	5,64 ± 0,43	1,61 ± 0,31*	1,36 ± 0,16	1,39 ± 0,20	2,71 ± 0,43	2,4 ± 0,28	6,60 ± 0,28	2,69 ± 0,13*	6,03 ± 0,26	6,42 ± 0,31	5,8 ± 0,19	6,3 ± 0,24	1,71 ± 0,26	1,68 ± 0,34																		
4 група (n = 13)	8,9 ± 0,15	7,40 ± 0,16*	6,6 ± 0,11	5,44 ± 0,12*	1,38 ± 0,04	1,24 ± 0,08	1,95 ± 0,13	1,60 ± 0,17	7,53 ± 0,32	6,16 ± 0,19*	5,65 ± 0,11	5,41 ± 0,28	5,61 ± 0,11	5,46 ± 0,17	1,72 ± 0,08	1,76 ± 0,21																		

Примітка. 1 і 2 – точки клінічного обстеження до і після 3 місяців лікування статинами + компенсація коморбідної патології. \* $p_{1-2} < 0,01$ .

На противагу отриманим суттєвим результатам позитивної динаміки ліпідних характеристик хворих 1а, 2а і 3а підгруп у пацієнтів контрольної 4-ї групи із верифікованою гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією без коморбідної патології монотерапія статинами в максимально переносимих дозах, хоча і асоціювалась із позитивними ліпідними зрушеннями ( $p < 0,01$ ), в той же час не продемонструвала ані досягнення цільових рівнів терапії відносно ХС ЛПНЩ, ані зниження на 50 % від висхідного їх рівня. Зареєстровано зниження ХС ЛПНЩ лише на 17,58 % та на 18,19 % рівня ХС неЛПВЩ, що підтверджує існуючий погляд на СГ, як патологію дуже високого серцево-судинного ризику і досить рефрактерну до монотерапії статинами, а також стан, який потребує якомога швидшого застосування комбінованої ліпідознижувальної терапії як «стратегію першої лінії» [8] спочатку з езетимібом, у разі недосягнення цільових рівнів – призначення інгібіторів PCSK9.

Отже, лікування вторинної дисліпідемії має складатися з двох етапів: 1) ліпідознижувальної терапії статинами і за потреби посилення ефекту езетимібом, фібратами, інгібіторами PCSK9; 2) патогенетичної терапії, спрямованої на компенсацію коморбідного стану. Особливу увагу привертає когорта хворих, які за ознакою ХС ЛПНЩ  $\geq 5$  ммоль/л згідно із критеріями DLCN можуть бути віднесені до «можливої» сімейної

гіперхолестеринемії. Проте якщо компенсація виявленої коморбідної патології без потреби в подальшій інтенсифікації статинотерапії асоціюється зі зниженням ХС ЛПНЩ до цільових рівнів та/або зі зниженням на 50 % від висхідного рівня, то такі пацієнти мають бути виключені із когорти «сімейної» гіперхолестеринемії. Слід враховувати, що генетичне підтвердження діагнозу СГ може бути отримане лише максимум в 75 %, що не виключає можливості діагнозу СГ.

Основними захворюваннями, що можуть найчастіше маскуватись під «можливу» СГ і призвести до таких критичних характеристик ХС ЛПНЩ, є цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз та ожиріння.

Так, хворі із цукровим діабетом 2-го типу мають у 2–4 рази вищий ризик розвитку і ускладнень серцево-судинних захворювань. Діабетична дисліпідемія характеризується підвищенням рівня ТГ і зниженням рівня ХС ЛПВЩ у сироватці крові. Крім того, відбувається збільшення концентрації ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і ХС ЛПНЩ, причому рівні ХС ЛПНЩ можуть не відрізнятися від значень здорових людей, проте збільшується кількість найбільш атерогенних дрібних щільних часток ЛПНЩ, спостерігається збільшення ХС неЛПВЩ (ХС неЛПВЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ), і згодом відзначається збільшення кількості часток ЛПНЩ, що в поєднанні зі

Таблиця 7

Відсоток зниження ХС ЛПНЩ та ХС неЛПВЩ в групах після статинотерапії разом із патогенетичним лікуванням коморбідної патології

Група обстеження	ЛПНЩ 1, ммоль/л	ЛПНЩ 2, ммоль/л	D	ХС неЛПВЩ 1, ммоль/л	ХС неЛПВЩ 2, ммоль/л	D
1а група (n = 16)	5,20 ± 0,10	2,36 ± 0,11	-54,61	8,24 ± 0,73	3,63 ± 0,25	-55,95
2а група (n = 13)	5,92 ± 0,39	2,95 ± 0,23	-50,16	6,81 ± 0,35	2,83 ± 0,08	-58,44
3а група (n = 8)	5,64 ± 0,43	1,61 ± 0,31	-71,99	6,60 ± 0,28	2,69 ± 0,13	-59,24
4 група (n = 13)	6,6 ± 0,11	5,44 ± 0,12	-17,58	7,53 ± 0,32	6,16 ± 0,19	-18,19

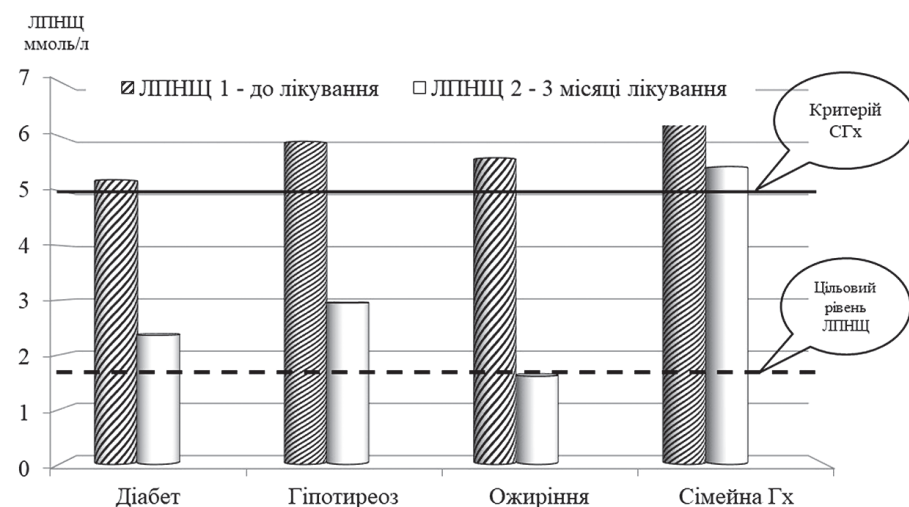


Рисунок 2. Вплив корекції коморбідних станів на ефективність ліпідознижувальної терапії

Примітка. СГх – сімейна гіперхолестеринемія, Гх – гіперхолестеринемія.



збільшенням ЛПДНЩ і ліпопротеїну проміжної щільності зумовлює збільшення рівнів аполіпопротеїну В. Як зазначено Руденко, Мітченко (2016) [9], на великій кількості хворих результати віддаленого прогнозу навіть найдосконалішої реваскуляризації шляхом аорто-коронарного шунтування можуть бути значно погіршені у разі недостатньої статинотерапії або відсутності компенсації коморбідного стану.

Основний показник при корекції дисліпідемії – ХС ЛПНЩ. Зв'язок рівня ХС ЛПНЩ із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань є безперервним, диференційованим і кумулятивним. Так, дані великого метааналізу дозволили встановити, що зниження ХС ЛПНЩ на кожний ммоль/л спричиняє зменшення частоти основних серцево-судинних подій на 21 % і зниження кількості смертей з будь-якої причини на 9 % у пацієнтів із цукровим діабетом незалежно від початкового рівня ХС ЛПНЩ, а також інших параметрів [10].

При захворюваннях щитоподібної залози зазначено лінійну позитивну асоціацію між значеннями ТТГ у референтному діапазоні та концентраціями загального сироваткового холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину неЛПВЩ і ТГ, а також лінійну негативну асоціацію з холестерином ЛПВЩ. Відомо, що гормони щитоподібної залози індукують 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А (HMGCoA) редуктазу, яка є першим кроком у біосинтезі холестерину. Триїодтиронін зумовлює посилення регуляції рецепторів ЛПНЩ, контролює стерол-регуляторний білок зв'язуючий елемент-2 (SREBP-2), який, у свою чергу, модулює експресію гена рецептора ЛПНЩ і захищає ЛПНЩ від окиснення. Гормони щитоподібної залози впливають на метаболізм ЛПВЩ, підвищуючи активність білка, що переносить складні ефіри холестерину (cholesterol ester transfer protein, CETP) та стимулює ліпопротеїніпазу, яка катаболізує ліпопротеїни, багаті на ТГ, печінкову ліпазу і сприяє перетворенню ліпопротеїнів проміжної щільності в ХС ЛПНЩ [11].

У хворих з ожирінням і обумовленим ним метаболічним синдромом важливу роль в оцінюванні серцево-судинного ризику має рівень ХС, не пов'язаний з ЛПВЩ (неЛПВЩ). Рівні ХС неЛПВЩ та АроВ є достовірними показниками рівня ліпопротеїнів, збагачених ТГ, і атерогенних ремнантів, що являють собою вторинну мету ліпідознижувальної терапії. Інсулінорезистентність, спровокована надлишковою масою тіла, сприяє розвитку комбінованої дисліпідемії ожиріння, посилюючи доставку печінкою неагерифікованих вільних жирних кислот для виробництва ТГ і секвестрації в багаті на тригліцериди ліпопротеїни, які в подальшому можуть трансформуватись в атерогенні малі щільні часточки ЛПНЩ, а також призводити до зменшення антиатерогенного ХС ЛПВЩ [12]. Комбінована дисліпідемія при ожирінні є атерогенною з кількох причин і подібна до дисліпідемії при цукровому діабеті 2-го ти-

пу. Атерогенність комбінованої дисліпідемії, що спостерігається при ожирінні, проявляється у структурних і функціональних судинних змінах, які оцінюються неінвазивно як збільшення товщини інтими-медіа сонної артерії і збільшення жорсткості артерій.

Комбінована ліпідознижувальна та патогенетична терапія коморбідних захворювань у пацієнтів із вторинною дисліпідемією дає змогу не тільки швидше досягти цільового рівня холестерину, а й усунути провокуючу проатерогенну дію іншої патології, а також дозволяє досягти мети лікування навіть не використовуючи максимальні дози статинів, що асоціюється із зменшенням кількості побічних реакцій на лікування.

### Висновки

1. Встановлено, що когорта хворих, визначених як «можлива» СГ за критерієм ХС ЛПНЩ  $\geq 5$  ммоль/л і оцінена відповідно до шкал DLCN та MedPed від 3 до 5 балів, є неоднорідною і може включати пацієнтів не лише з істинною СГ, а й пацієнтів із дестабілізованим цукровим діабетом, гіпотиреозом або ожирінням. Своєчасна верифікація і лікування коморбідної патології може сприяти більш точній верифікації когорти хворих із СГ та досягненню цілей ліпідознижувальної терапії, значно покращуючи подальший прогноз хворих.

2. Враховуючи той факт, що серед пацієнтів із коморбідною патологією, попередньо означених як «можлива» СГ, лише хворі з ожирінням досягли за 3 місяці на тлі компенсації коморбідного стану і максимально переносимій дозі статинів цільового рівня ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л та зниження його на 50 % від початкового рівня, а пацієнти з гіпотиреозом та цукровим діабетом – лише зниження на 50 % ХС ЛПНЩ, у подальшому цьому контингенту, як пацієнтам дуже високого ризику, рекомендовано підсилити статинотерапію комбінацією з езетимібом.

3. Отримані переконливі дані, що свідчать про рефрактерність до статинотерапії максимально переносимими дозами хворих з істинною «можливою» сімейною гіперхолестеринемією, враховуючи недосягнення протягом 3 місяців лікування ні цільових рівнів ХС ЛПНЩ, ні їх зниження на 50 %. Середній відсоток зниження ХС ЛПНЩ становив 18 % від початкового рівня, що наголошує на потребі якомога швидшої комбінованої терапії статинами і езетимібом, а за потреби і подальшого підсилення лікування найсучаснішими препаратами – інгібіторами PCSK9 для забезпечення тяжких серцево-судинних ускладнень у цього контингенту хворих.

### Список використаних джерел

#### References

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

- org/10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(44):4255.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
  3. Mitchenko OI, Romanov VY, Chulaevska NM, Timokhova KO. [Familial hypercholesterolemia: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and state of the problem in Ukraine]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2019;26(4):23-31. Ukrainian. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.2331>
  4. Vallejo-Vaz AJ, Dharmayat K, Stevens C, Lyons A, Brandts J, Catapano AL, et al. Characteristics of adults with heterozygous familial hypercholesterolaemia stratified by gender: Preliminary analysis from the EAS FHSC Global Registry on over 36,000 cases of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis. 2020;315:E13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.052>
  5. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Lancet. 2021;398(10312):1713-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3)
  6. Revaiah PC, Bootla D, Vemuri KS, Nevali KP, Ghosh S, Sharma YP, et al. Left main revascularization with optical coherence tomography in a young male with newly diagnosed homozygous familial hypercholesterolemia. J Cardiol Cases. 2021;25(1):14-8. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2021.05.011>
  7. Ungar L, Sanders D, Becerra B, Barseghian A. Percutaneous Coronary Intervention in Familial Hypercholesterolemia Is Understudied. Front Cardiovasc Med. 2018;5:116. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00116>
  8. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022;43(8):830-3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>
  9. Rudenko AV, Mitchenko OI. [Ischemic heart disease in patients with diabetes]. Kyiv: Agat-Print; 2016. Ukrainian.
  10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 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>
  11. Mavromati M, Jornayvaz FR. Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia: Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12797. <https://doi.org/10.3390/ijms222312797>
  12. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. Metabolism. 2019;92:71-81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>

## Diagnostic Features and Selection of Hypolipidemic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease with “Possible” Familial Hypercholesterolemia

Olena I. Mitchenko, Kateryna O. Timokhova, Nataliia M. Chulaievskia

SI “NSC “The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, clinical and regenerative medicine NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

### Abstract

**The aim.** To optimize the diagnostic algorithm for patients with true “possible” familial hypercholesterolemia (FH) and differential diagnosis with hypercholesterolemia on the background of comorbid endocrinopathies for selection of optimal hypolipidemic therapy.

**Materials and methods.** We examined 130 patients with hypercholesterolemia and comorbid pathology (type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, obesity grade II-III). In each group, subgroups with low-density lipoproteins (LDL)  $\geq 5$  mmol/l were selected and followed up on the background of maximum tolerated doses of statins in combination with therapy aimed to compensate comorbid pathology. The control group consisted of 20 patients with verified FH.

**Results and discussion.** Combined dyslipidemia was detected in groups 1 and 3, pure hypercholesterolemia in group 2. Direct correlations between lipid profile and comorbid pathology characteristics were revealed. Patients of the subgroups with “possible” FH had higher atherogenicity of the lipid profile associated with comorbid pathology destabilization and high percentage of atherosclerosis of carotid and coronary arteries. According to the results of the follow-up, it was established that statin therapy and comorbid pathology compensation led to the achievement of target levels of LDL (group 3) or a reduction of LDL by 50% (group 1, 2). In patients of the control group, statin therapy with maximally tolerated doses did not show such results.

**Conclusions.** The cohort of patients defined as having “possible” FH is heterogeneous and may include patients with secondary dyslipidemia on the background of comorbid pathology destabilization, timely verification and treatment of which contributes to achieving the goals of lipid-lowering therapy. Taking into account that only obese patients reached the target level of LDL  $< 1.8$  mmol/l, combined lipid-lowering therapy is recommended for patients with hypothyroidism and diabetes. Refractoriness to statin therapy in patients with verified “possible” FH emphasizes the need for combined lipid-lowering therapy (ezetimibe, PCSK9 inhibitors).

**Keywords:** atherosclerosis, low-density lipoproteins, diabetes, hypothyroidism, obesity, hypolipidemic therapy.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 27.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.08.2022