

# Загальний аналіз клініко-лабораторних характеристик пацієнтів, які увійшли до Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією

О.І. Мітченко<sup>1</sup>, В.Ю. Романов<sup>1</sup>, І.П. Вакалюк<sup>2</sup>, А.С. Ісаєва<sup>3</sup>,  
Л.В. Руденко<sup>4</sup>, Н.М. Чулаєвська<sup>1</sup>, К.О. Тімохова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска”  
НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>3</sup> ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

<sup>4</sup> КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»

**Мета роботи** – надати загальну клініко-лабораторну характеристику пацієнтів, що увійшли до Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією (СГ) з урахуванням статі.

**Матеріали і методи.** До Українського реєстру хворих із СГ залучено 231 особу з СГ, з них 8 дітей (до 18 років) та 223 дорослих (68 (30,5 %) чоловіків віком у середньому (43,4±1,3) року та 155 (69,5 %) жінок віком у середньому (45,5±1,0) року) із СГ, верифікованою згідно з критеріями DLCN. Проводили загальноклінічні, лабораторні, інструментальні обстеження та генетичне тестування.

**Результати та обговорення.** У загальному реєстрі у хворих із СГ на тлі ранньої маніфестації атеросклерозу в чоловіків відзначено більшу частоту виявлення ІХС, раннього розвитку ІХС, церебрального та периферичного атеросклерозу, виявлення ксантому, гіпертригліцеридемії, цукрового діабету, куріння та превалювання інфаркту міокарда в анамнезі, що зумовило вищі показники бальної оцінки за DLCN (9,3 бала в чоловіків проти 7,8 – у жінок,  $p < 0,05$ ). У хворих із СГ жіночої статі встановлено вищу частоту виявлення ожиріння та артеріальної гіпертензії, що відповідає даним популяційного дослідження, проведеного в Україні у 2009–2013 рр.

**Висновки.** З 2017 р. в Україні вперше започатковано створення реєстру хворих із СГ. У грудні 2019 р. найтяжчу форму – гомозиготну СГ – уперше внесено до списку орфанних захворювань за наказом МОЗ України. Згідно з аналізом даних Українського реєстру хворих із СГ, цю патологію діагностують в Україні досить пізно і в недостатньому обсязі. У хворих із СГ на тлі більш ранньої маніфестації атеросклеротичного ураження зберігаються статеві відмінності профілю факторів серцево-судинного ризику, які характерні для всієї популяції дорослого населення України. Менша тяжкість клінічних виявів СГ у жінок згідно із загальним Українським реєстром хворих із СГ може бути обумовлена переважанням гетерозиготних форм у реєстрі та залученням до реєстру жінок у репродуктивному віці на тлі збереженої антиатерогенної дії естрогенів.

**Ключові слова:** сімейна гіперхолестеринемія, стать, ішемічна хвороба серця, ранній розвиток ішемічної хвороби серця, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія.

Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) є одним із найпоширеніших генетично-обумовлених захворювань людини і причиною підвищеного рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) у плазмі крові протягом усього життя. Особи із СГ мають у 5–20 разів вищий ризик розвитку передчасної ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда і стенокардії порівняно із загальною популяцією [1, 2, 5]. Залежно від глибини генетичних порушень виділяють дві форми СГ: гомозиготну та гетерозиготну. За відсутності лікування в чоловіків і жінок із гетерозиготною СГ із рівнем загального холестерину (ЗХС) 8–12 ммоль/л, як правило, ІХС розвивається у віці до 55 і 60 років відповідно, тоді як у пацієнтів з гомозиготною СГ із рівнем ЗХС 13–30 ммоль/л, гемодинамічно значущі атеросклеротичні ураження формуються в ранньому дитинстві і за відсутності лікування можуть призвести до фатальних наслідків у віці 12–20 років. За результатами найбільшого метааналізу, який охопив 11 млн населення із наукометричних баз Embase, PubMed, Web of Science [6], встановлено, що поширеність СГ та загроза життю у цих хворих значно вищі, ніж очікувалося раніше, і є в 10 разів вищими в пацієнтів з маніфестацією ІХС, у 20 разів вищими в осіб з раннім розвитком ІХС та у 23 рази вищими в осіб із тяжкою гіперхолестеринемією.

Виходячи з поширеності гетерозиготної СГ 1 : 200 – 1 : 250 осіб, гомозиготної СГ 1 : 250 000 осіб, за приблизними розрахунками, в Україні на 40 млн населення можливе виявлення 160 000–200 000 осіб із гетерозиготною СГ та близько 160 осіб із гомозиготною СГ. З 2017 р. розпочато створення Українського реєстру хворих із СГ, який входить до складу Європейського реєстру хворих із СГ – EAS FHSC та міжнародного – ScreenPro FH. На вересень 2019 р. згідно із міжнародними протоколами до Українського реєстру хворих із СГ залучено 231 пацієнта із СГ, тобто відсоток виявлення СГ в Україні дуже низький. Слід зазначити, що зусиллями Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Українського товариства фахівців з атеросклерозу та пацієнтської організації, створеної під егідою Українського товариства фахівців з атеросклерозу, гомозиготну форму СГ внесено до списку орфанних хвороб за Наказом МОЗ України від 24.12.2019 р. № 2664 про доповнення переліку орфанних захворювань.

У статті наведено перший загальний аналіз клініко-лабораторних характеристик осіб, залучених до Українського реєстру хворих із СГ, без поділу на гетерозиготну та гомозиготну форми, які будуть представлені в наступній публікації.

**Мета роботи** – надати загальну клініко-лабораторну характеристику пацієнтів, що увійшли до

Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією з урахуванням статі.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На базі відділу дисліпідемій ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» із січня 2017 р. започатковано Український реєстр хворих із СГ, до якого залучені пацієнти з 4 лікувально-діагностичних центрів: ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Івано-Франківського національного медичного університету, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». На вересень 2020 р. до реєстру залучено 231 особу, з яких: 8 дітей до 18 років та 223 дорослих. У подальшому педіатричний контингент лікувався окремо, а в клініко-лабораторний аналіз цього дослідження були залучені тільки дорослі ( $\geq 18$  років), з яких особи чоловічої статі становили 68 (30,5 %), жінки – 155 (69,5 %) осіб. Середній вік дорослих пацієнтів ( $n=223$ ) при залученні в реєстр становив ( $44,9 \pm 0,8$ ) року, чоловіків ( $n=68$ ) – ( $43,4 \pm 1,3$ ) року, жінок ( $n=155$ ) – ( $45,5 \pm 1,0$ ) року. Згідно з клініко-генетичною характеристикою із 223 дорослих пацієнтів загального реєстру хворих із СГ у подальшому в 197 осіб встановлена гетерозиготна, у 26 – гомозиготна форма СГ. Завищена частота гомозиготних хворих у реєстрі зумовлена тим, що цей контингент сформований за даними 4 дослідницьких центрів в Україні при виконанні міжнародних програм.

Критерії залучення в Український реєстр хворих із СГ: пацієнти з ознаками СГ згідно з бальною оцінкою шкали DLCN (при генетичному типуванні) та MedPed (без генетичного дослідження), передусім, як обов'язковий критерій, з рівнем ХСЛПНЩ  $\geq 5,0$  ммоль/л без ознак некомпенсованого гіпотиреозу, цукрового діабету (ЦД) та гострого гепатиту. Можливе залучення через 3 міс стабілізації коморбідного стану.

Критерії вилучення з реєстру: некомпенсований ЦД (рівень глікованого гемоглобіну більше 8 %), маніфестний некомпенсований гіпотиреоз (рівень тиреотропного гормону більше 10 мкОд/мл), гострий гепатит, гострий панкреатит, прийом кортикостероїдних гормонів, нефротичний синдром.

Усім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Для оцінювання антропометричних даних визначали масу тіла (у кг), зріст (у м). Наявність і

ступінь ожиріння оцінювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ):  $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Визначали окружність талії (ОТ) та тип ожиріння. Визначення офісного середнього систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та добове моніторування артеріального тиску проводили згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. Рівень глюкози в сироватці венозної крові оцінювали натще ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія), рівень глікованого гемоглобіну – методом колоночної хроматографії, при значенні якого  $\geq 6,5\%$  діагностували ЦД. Вивчення ліпідного обміну передбачало встановлення вмісту ЗХС, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) у сироватці венозної крові ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія) у ммоль/л. Фракції ХСЛПНЩ та холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності розраховували за формулою Friedewald. Рівні гормонів гіпофізарно-щитоподібної осі визначали імунохемилюмінесцентним методом.

Ехокардіографічне дослідження та ультразвукове дослідження сонних артерій проводили за стандартними методиками на ультразвуковому діагностичному апараті Philips iE33.

Хворим із підозрою на гомозиготну форму СГ ( $n=20$ ) при виявленні в анамнезі рівнів ХСЛПНЩ  $\geq 13$  ммоль/л було проведено діагностичне генетичне типування, за результатом якого виявляли мутації в рецепторах до ліпопротеїнів високої щільності, апоВ, PCSK9. Аналізи здійснювали в сертифікованих Американським коледжем патологів лабораторіях MEDPACE Reference Laboratories та Ambry Genetics A Konica Minolta Company в рамках міжнародних проєктів з виявлення та лікування пацієнтів з гомозиготною СГ.

У подальшому верифікацію діагнозу СГ у дорослих проводили за критеріями Голландської мережі ліпідних клінік (DLCN), у дітей – за критеріями Саймона Брум (Simon-Broome) [4]. Педіатричний контингент у подальшому аналізували окремо. В цьому аналізі брали участь лише дорослі пацієнти. Оцінювали сімейний анамнез, анамнез хвороби, дані об'єктивного обстеження, рівні ХСЛПНЩ. Діагноз СГ згідно з DLCN базувався на загальній сумі балів: «встановлена» – 8 балів, «вірогідна» – 6–8 балів, «можлива» – 3–5 балів.

Максимальні рівні ЗХС та ХСЛПНЩ зареєстровані переважно до початку ліпідознижувальної терапії. Після встановлення діагнозу СГ пацієнтам призначали статини: аторвастатин у дозі

20–40 мг або розувастатин у дозі 10–40 мг. З 2019 р. частина хворих отримували комбіновану ліпідознижувальну терапію (розувастатин та езетиміб). Пацієнти з гомозиготною гіперхолестеринемією після підтвердження діагнозу за генетичним тестуванням отримували інгібітори PCSK9 за міжнародними програмами.

На підставі отриманих результатів було створено базу даних і проведено статистичний аналіз за допомогою програми Statistica. Нормальність розподілу вибірки оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Отримані результати представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє арифметичне,  $m$  – стандартна похибка середнього арифметичного. Статистичну значущість отриманих даних вираховували методом парного двовибіркового тесту з використанням  $t$ -критерію Стьюдента для середніх величин.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від бальної оцінки відповідно до критеріїв DLCN пацієнти Українського реєстру хворих із СГ розподілилися таким чином: 28,3 % ( $n=63$ ) осіб із «можливою» СГ, 34,1 % ( $n=76$ ) – з «вірогідною», 37,7 % ( $n=84$ ) – зі «встановленою» СГ; серед чоловіків переважала «встановлена» СГ – 50,0 % ( $n=34$ ) проти 32,3 % ( $n=50$ ) у жінок, серед жінок – «ймовірна» СГ – 36,1 % ( $n=56$ ) проти 29,4 % у чоловіків ( $n=20$ ).

Попри очікувані 160–200 тис. осіб з гетерозиготною СГ та 160 осіб з гомозиготною СГ в Україні, до Українського реєстру хворих із СГ залучено всього 231 пацієнта, таким чином СГ в Україні виявляється недостатньо, а отже, відсутнє і належне лікування цієї категорії хворих.

Характерною ознакою пацієнтів як Українського реєстру хворих із СГ, так і Європейського реєстру хворих із СГ [6] є пізня діагностика цієї патології: середній вік залучення до реєстру становив в Україні в середньому –  $(44,9 \pm 0,8)$  року проти  $(46,7 \pm 0,06)$  року в Європі, причому контингент чоловіків як в українському реєстрі ( $(43,4 \pm 1,3)$  року), так і в європейському ( $(45,2 \pm 0,09)$  року) був дещо молодший, порівняно з жінками ( $(45,5 \pm 1,0)$  року в українському реєстрі та  $(48,1 \pm 0,09)$  року в європейському), тобто діагноз СГ в Україні встановлювали дещо раніше.

У всіх вікових групах Українського реєстру хворих із СГ спостерігається переважання жіночої когорти майже у 2–3 рази, у Європейському реєстрі хворих із СГ спостерігається дещо менш різка різниця – 56 % жінок та 46 % чоловіків [8]. Така ж тенденція спостерігається і в дослі-

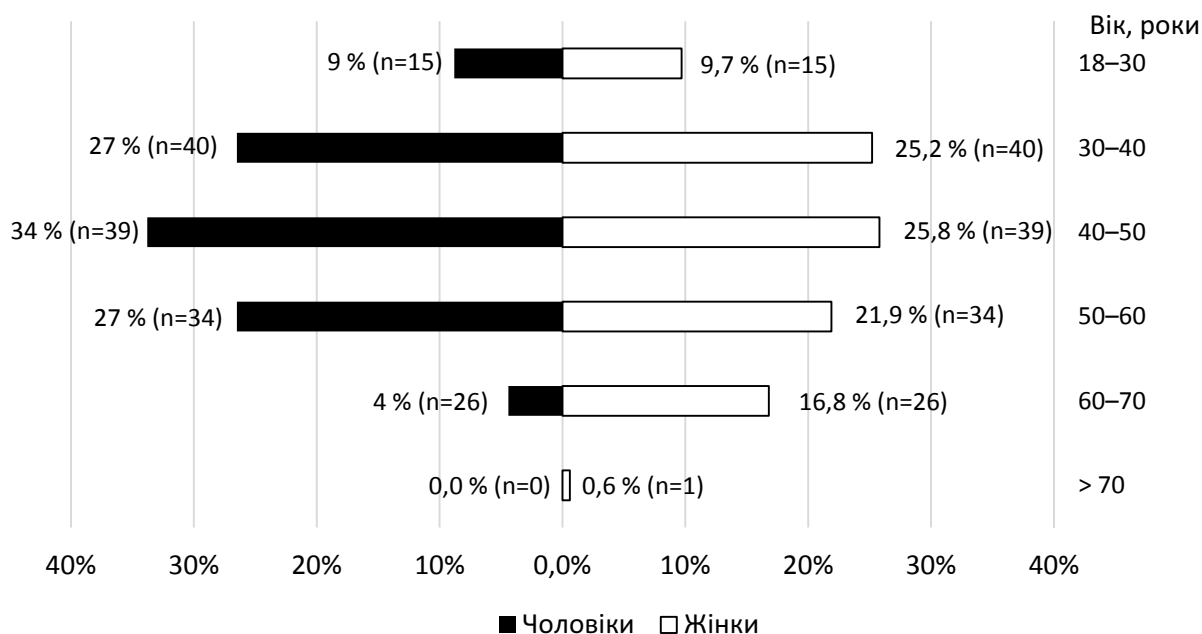


Рисунок. Розподіл чоловіків і жінок за віком на момент залучення до Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією (частка осіб відповідного віку певної статі від загальної кількості осіб цієї статі, n=223).

дженні М. Sharifi та співавторів [7], в якому було проаналізовано 780 пацієнтів із СГ: жінок було більше (58 % проти 42 %) і вони були статистично значуще старшими (середній вік ~57 років проти ~51).

При порівнянні з даними Європейського реєстру хворих із СГ привертає увагу більша когорта пацієнтів віком до 30 років у європейському реєстрі (чоловіків – 17,6 % проти 8,8 % та жінок – 16,8 % проти 9,7 % в українському реєстрі) [8]. В Українському реєстрі хворих із СГ серед чоловіків найбільш чисельною (33,8 %) була вікова група – 30–40 років, жінки двох вікових груп – 30–40 років (25,2 %) та 40–50 років (25,8 %) реєструвалися приблизно з однаковою частотою (рисунок). Більш пізня реєстрація СГ як в Україні, так і в Європі в жінок пояснюється тривалим безсимптомним клінічним перебігом захворювання в репродуктивному віці, коли ще збережений естрогеновий фон «захищає» від маніфестації серцево-судинних захворювань у жінок молодшого віку, проте «маскує» можливе накопичення факторів ризику, які згодом реалізуються повною мірою з настанням менопаузи.

Поряд із цим, незважаючи на меншу загальну кількість чоловіків в Українському реєстрі хворих із СГ, пацієнтів чоловічої статі загалом не тільки реєстрували раніше від жінок, а й залучали до аналізу з більш вірогідними ознаками за

бальною оцінкою згідно зі шкалою DLCN (табл. 1), тобто чоловіки мали вищий ступінь верифікації СГ.

Ця думка знаходить своє підтвердження в детальному розгляді клінічних виявів і даних індивідуального й сімейного анамнезу пацієнтів, залучених до Українського реєстру хворих із СГ.

Поряд із ранньою маніфестацією атеросклеротичного процесу у хворих із СГ, у чоловіків із СГ відзначається більша частота виявлення ІХС (54,4 % проти 52,3 % у жінок), раннього розвитку ІХС (50 % проти 46,5 %) та церебрального і периферичного атеросклерозу (63,2 % проти 54,8 % у жінок), виявлення ксантом (19,1 % проти 12,9 %), гіпертригліцеридемії (63,2 % проти 41,3 %,  $p < 0,05$ ), діагностування ЦД (20,5 % проти 14,2 %), куріння (29,4 % проти 9 % у жінок), що асоціювалося із тенденцією до превалювання інфаркту міокарда в анамнезі в чоловіків (7,4 % проти 7,1 %) та зумовлювало вищі показники бальної оцінки за шкалою DLCN (9,3 бала в чоловіків проти 7,8 бала в жінок,  $p < 0,05$ ) в цілому в реєстрі СГ. Серед жінок була вищою частка осіб з ожирінням (38,1 % проти 23,5 % у чоловіків) та артеріальною гіпертензією (69,7 % проти 66,2 %), що відповідає тенденціям популяційного дослідження, проведеного в Україні у 2009–2013 рр. [1], і стосується всього населення в цілому. Згідно з популяційним дослідженням, у чоловічій когорті реєструється більша

Таблиця 1

**Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів, які увійшли до загального Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією**

Показник	Загальна група (n=223)	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=155)
Вік, роки	44,9±0,8	43,4±1,3	45,5±1,0
ІХС	52,9 %	54,4 %	52,3 %
Ранній розвиток ІХС / атеросклерозу коронарних артерій	47,5 %	50,0 %	46,5 %
Церебральний та периферичний атеросклероз	57,4 %	63,2 %	54,8%
Інфаркт міокарда	7,2 %	7,4 %	7,1 %
Ксантоми	14,8 %	19,1 %	12,9 %
ІХС у родичів	98,2 %	98,5 %	98,1 %
Ранній розвиток ІХС у родичів першої лінії	79,4 %	72,1 %	82,6 %
Гіперхолестеринемія у родичів	89,7 %	89,7 %	89,7 %
Бали за критеріями DLCN	8,3±0,3	9,3±0,7	7,8±0,4*
Артеріальна гіпертензія	68,6 %	66,2 %	69,7 %
ЦД	16,1 %	20,6 %	14,2 %
Гіпотиреоз	1,3 (n=3)	1,5 (n=1)	1,3 (n=2)
Куріння	15,2 %	29,4 %	9,0 %
Ожиріння (максимально I ступеня)	33,6 %	23,5 %	38,1 %
Гіпертригліцеридемія (> 1,7 ммоль/л)	48 %	63,2 %	41,3 %*

Категорійні показники наведено як частка, кількісні – як  $M \pm m$ . \* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків ( $p < 0,05$ ).

частота виявлення куріння (36,8 % проти 13,1 % у жінок), порушення толерантності до глюкози (38,9 % проти 19,1 % у жінок) та гіперурикемії (23,0 % проти 11,5 % у жінок), в той час як саме в жіночій популяції статистично значуще переважає частота виявлення артеріальної гіпертензії (52,8 % проти 37,6 % у чоловіків) та абдомінального ожиріння (77,3 % проти 62,3 % у чоловіків) [1], що підтверджується за результатами аналізу Українського реєстру хворих із СГ. Менша тяжкість клінічних виявів СГ у жінок згідно із загальним Українським реєстром хворих із СГ може бути обумовлена переважанням гетерозиготних форм у реєстрі та залученням до реєстру жінок у репродуктивному віці на тлі збереженої антиатерогенної дії естрогенів.

За результатами аналізу у хворих із СГ реєструвалося майже 100-відсоткове обтяження сімейного анамнезу і не відзначалося суттєвих відмінностей у групах залежно від статі щодо серцево-судинних захворювань у родичів (98,5 % у чоловіків та 98,1 % у жінок) та гіперхолестеринемії у родичів (89,7 %).

При аналізі клініко-лабораторних характеристик (табл. 2) клінічні вияви знайшли своє відображення в чоловіків порівняно з жінками у вищих максимальних рівнях ЗХС ((9,6±0,3) проти (9,4±0,2) ммоль/л), ХСЛПНЩ ((7,5±0,3) проти (7,2±0,2) ммоль/л;  $p < 0,05$ ), тригліцеридів ((2,1±0,2) проти (1,8±0,16) ммоль/л;  $p < 0,05$ ) та глюкози ((5,8±0,2) проти (5,6±0,1) ммоль/л у жінок).

Отримані дані відповідають результатам інших опублікованих досліджень [3], за якими жінки рідше курили (13 % проти 70 %,  $p < 0,01$ ), проте мали вищу частоту виявлення артеріальної гіпертензії та гірший контроль артеріального тиску і гіперхолестеринемії, відмінністю ж українського реєстру є статистично значуще переважання частоти реєстрації надлишкової маси тіла та ожиріння I ступеня у жінок (38,1 % проти 23,5 % у чоловіків), хоча це суттєво не вплинуло на середні показники ІМТ у групах залежно від статі (табл. 2).

Аналогічна картина спостерігається і згідно з даними загального Європейського реєстру хво-

Таблиця 2

**Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів, які увійшли до загального Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією**

Показник	Загальна група (n=223)	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=155)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8±0,3	27,6±0,5	27,8±0,4
ОТ, см	86,80±0,85	89,8±1,3	85,5±1,1
САТ, мм рт. ст.	136,1±1,2	137,4±2,1	135,5±1,5
ДАТ, мм рт. ст.	84,8±0,8	86,2±1,4	84,1±1,0
Частота скорочень серця за 1 хв	73,40±0,64	72,6±1,2	73,7±0,8
Максимальний ЗХС, ммоль/л	9,5±0,2	9,6±0,3	9,4±0,2
Максимальний ХСЛПНЩ, ммоль/л	7,3±0,2	7,5±0,3	7,2±0,2*
ЗХС, ммоль/л	9,20±0,18	9,3±0,3	9,20±0,23
ХСЛПНЩ, ммоль/л	6,99±0,17	7,1±0,2	6,9±0,2
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,04	1,4±0,1	1,40±0,03
Тригліцериди, ммоль/л	2,0±0,1	2,1±0,2	1,8±0,2*
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6±0,1	5,8±0,2	5,6±0,1
Товщина комплексу інтима – медія, мм	1,00±0,05	1,0±0,1	1,00±0,05
Тиреотропний гормон, МОд/мл	1,8±0,8	1,80±0,14	1,8±0,1

\* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі чоловіків (p<0,05).

рих із СГ: у жінок СГ діагностується в більш старшому віці ((46,0±16,8) року), ніж у чоловіків ((43,5±15,4) року). У чоловіків частіше реєструвалося куріння (28,4 проти 20,4 %), ІХС (21,5 проти 12,4 %), передчасна ІХС (14,6 проти 7,0 %), а також гостре порушення мозкового кровообігу (2,0 проти 1,9 %), периферичний атеросклероз (6,5 проти 5,7 %), а серед жінок переважала тільки артеріальна гіпертензія (19,1 проти 17,2 %, p<0,001), згідно з доповіддю А. J. Vallejo-Vaz на конгресі EAS, 2020.

Таким чином, слід зазначити, що в цілому в Україні СГ реєструється запізно, критично малий відсоток реєстрації цієї патології в дітей, проте відповідно до поширеності факторів ризику в міській популяції України за результатами дослідження 2009–2013 рр. та порівняно з Європейським реєстром хворих із СГ, у загальному Українському національному реєстрі хворих із СГ зберігаються основні популяційні риси відмінностей залежно від статі, тобто розподіл факторів серцево-судинного ризику в загальній групі пацієнтів із СГ суттєво не відрізняється від їх поширеності в загальній популяції України та Європи [1, 7].

## ВИСНОВКИ

1. З 2017 р. в Україні вперше започатковано створення реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією. У грудні 2019 р. найтяжчу форму – гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію – уперше внесено до списку орфанних захворювань за наказом МОЗ України.

2. Згідно з аналізом даних Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією, цю патологію діагностують в Україні досить пізно (у чоловіків – у віці (43,4±1,3) року, у жінок – (45,5±1,0) року) і в недостатньому обсязі.

3. Встановлено, що згідно із загальним аналізом Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією у цих пацієнтів на тлі більш ранньої маніфестації атеросклеротичного ураження зберігаються статеві відмінності профілю факторів серцево-судинного ризику, які характерні для всієї популяції дорослого населення України: у чоловіків порівняно з жінками переважає частота виявлення ішемічної хвороби серця (54,4 проти 52,3 %) та периферичного атеросклерозу (63,2 проти 54,8 %), ксантоматозу (19,1 проти 12,9 %) та вищі показники балів за

DLCN проти переважання частоти виявлення ожиріння (38,1 проти 23,5 %) та артеріальної гіпертензії (69,7 проти 66,2 %) у жінок із сімейною гіперхолестеринемією на тлі статистично значуще нижчих показників DLCN. Менша тяжкість клінічних виявів сімейної гіперхолестеринемії в жінок згідно із загальним Українським реєстром хворих із сімейною гіперхолестеринемією може бути обумовлена переважанням гетерозиготних форм у реєстрі та залученням до реєстру жінок у репродуктивному віці на тлі збереженої антиатерогенної дії естрогенів.

*Конфлікту інтересів немає.*

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

## Література

1. Митченко Е.И., 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. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України.– С. 76–83.
2. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Чулаєвська Н.М., Тимохова К.О. Сімейна гіперхолестеринемія: етіопатогенез, діагностика, лікування та стан проблеми в Україні // Укр. кардіол. журн.– 2019. – № 4.– С. 23–31. doi: 10.31928/1608-635X-2019.4.2331.
3. Doi T., Kataoka Y., Asami Y. et al. Sex-related differences in clinical characteristics, low-density lipoprotein cholesterol control and cardiovascular outcomes in familial hypercholesterolemia // Eur. Heart J.– 2017.– Vol. 38 (Suppl. 1).– P. 631. doi: 10.1093/eurheartj/ehx501.P631.
4. 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.
5. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (Issue 45).– P. 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273.
6. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A. et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. Meta-Analyses of 11 Million Subjects // J. Amer. Coll. Cardiolol.– 2020.– Vol. 75 (20).– P. 2553–2566.
7. Sharifi M., Syngal N., Jain A. et al. Gender Differences In Characteristics Of The Patients With Familial Hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 287. 10.1016 // j.atherosclerosis.2019.06.660. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.660
8. Vallejo-Vaz A.J., Dharmayat K., Stevens C. et al. Characteristics of adults with heterozygous familial hypercholesterolemia stratified by gender: Preliminary analysis from the EAS FHSC Global Registry on over 36,000 cases of familial hypercholesterolemia. Abstract 1356 // Atherosclerosis.– 2020.– Vol. 315.– E13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.052

## Общий анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов, включенных в Украинский реестр больных с семейной гиперхолестеринемией

Е.И. Митченко<sup>1</sup>, В.Ю. Романов<sup>1</sup>, И.П. Вакалюк<sup>2</sup>, А.С. Исаева<sup>3</sup>, Л.В. Руденко<sup>4</sup>, Н.Н. Чулаевская<sup>1</sup>, К.А. Тимохова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет

<sup>3</sup> ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

<sup>4</sup> КНП «Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

**Цель работы** – дать общую клинико-лабораторную характеристику пациентов, включенных в Украинский реестр больных с семейной гиперхолестеринемией (СГ) с учетом пола.

**Материалы и методы.** В Украинский реестр больных с СГ включено 231 больного с СГ, из них 8 детей (до 18 лет) и 223 взрослых (68 мужчин (30,5 %), средний возраст – (43,4±1,3) года и 155 женщин (69,5 %) – (45,5±1,0) года) с СГ согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Проводились общеклинические, лабораторные, инструментальные обследования и генетическое тестирование.

**Результаты и обсуждение.** В общем реестре у больных с СГ на фоне ранней манифестации атеросклероза у мужчин отмечена большая частота выявления ишемической болезни сердца (ИБС), раннего развития ИБС, церебрального и периферического атеросклероза, выявления ксантом, гипертриглицеридемии, сахарного диабета, курения и превалирование ИМ в анамнезе, что обусловило высокие показатели балльной оценки по шкале DLCN

(9,3 балла у мужчин по сравнению с 7,8 балла у женщин,  $p<0,05$ ). У больных с СГ женского пола зарегистрирована большая частота выявления ожирения и артериальной гипертензии, что соответствует основным данным популяционного исследования, проведенного в Украине в 2009–2013 гг.

**Выводы.** С 2017 г. в Украине впервые начато создание реестра больных с СГ. В декабре 2019 г. наиболее тяжелую форму – гомозиготную СГ – впервые внесено в список орфанных заболеваний приказом МОЗ Украины. Согласно анализу данных Украинского реестра больных с СГ, эта патология диагностируется в Украине достаточно поздно и в недостаточном объеме. У больных с СГ на фоне более ранней манифестации атеросклеротического поражения сохраняются различия в зависимости от пола профиля факторов сердечно-сосудистого риска, характерные для всей популяции взрослого населения Украины. Меньшая тяжесть клинических проявлений СГ у женщин, согласно общему Украинскому реестру больных с СГ, может быть обусловлена преобладанием гетерозиготных форм в реестре и включением в реестр женщин в репродуктивном возрасте на фоне сохранившегося антиатерогенного действия эстрогенов.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, пол, ишемическая болезнь сердца, раннее развитие ишемической болезни сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия.

### **General analysis of clinical and laboratory characteristics of the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry**

O.I. Mitchenko<sup>1</sup>, V.Yu. Romanov<sup>1</sup>, I.P. Vakaluk<sup>2</sup>, A.S. Isaieva<sup>3</sup>, L.V. Rudenko<sup>4</sup>, N.M. Chulaievskia<sup>1</sup>, K.O. Timokhova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>3</sup> L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup> Kyiv City Clinical Ambulance Hospital, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to evaluate clinical and laboratory characteristics of patients of the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry taking into account gender differences.

**Materials and methods.** 231 patients with familial hypercholesterolemia were included to the Ukrainian Familial Hypercholesterolemia Registry: 8 children (under 18 years of age) and 223 adult patients (68 men (30.5 %), mean age  $43.4\pm 1.3$  and 155 women) (69.5 % –  $45.5\pm 1.0$  years) with familial hypercholesterolemia verified according to the DLCN criteria. General clinical, laboratory, instrumental examinations and genetic testing were performed.

**Results and discussion.** In the general registry among the patients with familial hypercholesterolemia in the setting of early manifestation of atherosclerosis the male patients with familial hypercholesterolemia were more likely to have coronary artery disease, premature coronary artery disease, cerebral and peripheral atherosclerosis, xanthoma, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, smoking and a history of MI, which caused a higher DLCN score (9.3 points in men against 7.8 points in women,  $p<0.05$ ). Female patients with familial hypercholesterolemia had a higher percentage of obesity and hypertension, which corresponds to the main gender trends of the Ukrainian population study.

**Conclusions.** Since 2017, for the first time in Ukraine, the register of patients with familial hypercholesterolemia has been initiated. In December 2019 the most severe form – homozygous familial hypercholesterolemia – was first included in the list of orphan diseases by the Order of the Ministry of Health of Ukraine. According to the analysis of the data of the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry, this pathology is diagnosed rather late and insufficiently in Ukraine. In patients with familial hypercholesterolemia, against the background of an earlier manifestation of atherosclerotic lesions, gender features of the cardiovascular risk factors profile, which are characteristic of the entire adult population of Ukraine, are preserved. The lower severity of familial hypercholesterolemia clinical manifestations in women according to the general Ukrainian familial hypercholesterolemia registry may be due to the predominance of heterozygous forms in the registry and inclusion of women of reproductive age against the background of preserved antiatherogenic effects of estrogen to the registry.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, gender features, coronary artery disease, premature coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension, hypertriglyceridemia.