

## Клініко-лабораторні та генетичні паралелі у хворих з гетеро- та гомозиготними сімейними гіперхолестеринеміями в Україні

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>, І.В. Чулаєвська<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 клініко-лабораторну та генетичну характеристику хворих із гетеро- та гомозиготними формами сімейної гіперхолестеринемії (СГ), які увійшли до Українського реєстру хворих із СГ, з урахуванням статі.

**Матеріали і методи.** До Українського реєстру хворих із СГ залучено 231 пацієнта із СГ, з них 8 дітей (до 18 років) та 223 дорослих (197 осіб з гетерозиготною СГ, 26 – з гомозиготною СГ, верифікованою згідно з критеріями DLCN). Проводили загальноклінічні, лабораторні, інструментальні обстеження та генетичне тестування.

**Результати та обговорення.** У хворих з гетерозиготною СГ на тлі ранньої маніфестації атеросклерозу в чоловіків відзначено більшу частоту виявлення ішемічної хвороби серця (ІХС) та периферичного атеросклерозу, ксантоматоз та вищі показники бальної оцінки за DLCN проти зростання частоти виявлення ожиріння та артеріальної гіпертензії в жінок із гетерозиготною СГ на тлі статистично значуще нижчих показників DLCN. У когорті хворих з гомозиготною СГ, незважаючи на залучення до реєстру осіб жіночої статі переважно репродуктивного віку, саме в жінок зареєстровані найтяжчі варіанти СГ з переважанням частоти виявлення ІХС, інфаркту міокарда (ІМ), ксантоматозу, потреби в ревазуляризації міокарда та протезуванні клапанів серця на тлі вищої бальної оцінки за DLCN, вищих рівнів загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) та зростання величин ароВ до  $(1,7 \pm 0,2)$  г/л та Lp(a) до  $(119,5 \pm 31,4)$  нмоль/л. У хворих з гомозиготною СГ і найтяжчим варіантом клінічного перебігу, які мали рівні «статин-наївного» ЗХС та ХСЛПНЩ вище 20 ммоль/л, виявлено більш значуще зростання цих показників: ароВ у середньому до  $(3,2 \pm 1,1)$  г/л (максимально – 4,72 г/л) та Lp(a) до  $(121,5 \pm 41,5)$  нмоль/л (максимально – 163 нмоль/л) та зниження рівня ароА1 до  $(0,9 \pm 0,1)$  г/л.

**Висновки.** У хворих з гетерозиготною СГ зберігається залежність від статі факторів ризику, які характерні для всієї популяції дорослого населення України з переважанням виявлення ІХС, периферичного атеросклерозу та ксантоматозу на тлі вищої бальної оцінки за DLCN у чоловіків. У пацієнтів з гомозиготною СГ виявлена зворотна тенденція, а саме серед жінок – переважання частоти виявлення ІХС, ІМ, ксантоматозу та потреби ревазуляризації на тлі вищої бальної оцінки за DLCN. У когорті жінок з гомозиготною СГ виявлені найтяжчі випадки СГ з рівнем ХСЛПНЩ > 20 ммоль/л, що супроводжувалося у 100 % випадків раннім розвитком ІХС та потребою в ревазуляризації, незважаючи на молодий вік ( $(36,5 \pm 3,9)$  року) та збереження репродуктивної функції. За даними генетичного тестування, у хворих з гомозиготною СГ виявлено патогенетичні мутації у 72,3 % жінок та у 55,5 % чоловіків (92,3 % мутацію в рецепторах до ліпопротеїнів низької щільності та в 7,7 % – в ароВ). У когорті найтяжчих хворих з гомозиготною СГ та ХСЛПНЩ > 20 ммоль/л генетичні мутації виявлені в 100 %.

**Ключові слова:** сімейна гіперхолестеринемія, гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія, стать, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія.

**С**імейна гіперхолестеринемія (СГ) – це спадкове захворювання, що виникає внаслідок генетичних порушень, які призводять до раннього та довічного підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) і ризику передчасного виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань за відсутності ефективного лікування. Найтяжчою формою СГ є гомозиготна СГ, до якої останнім часом відносять як прості гомозиготні, так і складні та подвійні гетерозиготні випадки [4].

Поширеність гомозиготної СГ, проти очікуваної раніше – 1 випадок на 1 мільйон населення, останнім часом визначається як 1 випадок на 160 000–300 000 осіб у всьому світі, з більшою поширеністю серед груп з «ефектом засновника», до яких відносять Нідерланди та Квебек (Канада) [3, 4, 10]. Рівень ХСЛПНЩ у плазмі може перевищувати 20 ммоль/л залежно від наявних варіантів. Величина та тривалість впливу високих рівнів ХСЛПНЩ значною мірою визначають прогноз. Комбінована ліпідознижувальна терапія (статини в поєднанні з езетимібом) часто є недостатньою для контролю рівня ХСЛПНЩ. Нещодавно з'явилися нові препарати – інгібітори пропротеїн-конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9), які ефективно знижують рівень ХСЛПНЩ, але їх використання обмежується вартістю та доступністю [5, 7–9].

Пацієнти з гомозиготною СГ мають дуже високий ризик передчасного виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (з 10–12 років) та надклапанного і клапанного аортального стенозу, що пов'язують з дією надзвичайно високого рівня ХСЛПНЩ. Часто трапляються ознаки відкладення холестерину в шкірі та сухожиллях (ксантоми). Гомозиготну СГ діагностують клінічно згідно з критеріями DLCN у пацієнтів з некоригованим рівнем ХСЛПНЩ  $> 13$  ммоль/л (500 мг/дл) або ХСЛПНЩ  $\geq 8$  ммоль/л (300 мг/дл) на тлі стандартної ліпідознижувальної терапії, в поєднанні з появою ксантом у віці до 10 років або в поєднанні з рівнем ХСЛПНЩ, що свідчить про гетерозиготну СГ у обох батьків. Однак фенотип гомозиготної СГ має значну різноманітність, тому збільшення кількості генетичних тестувань привело до ідентифікації багатьох пацієнтів з менш важкими фенотипами.

Гетерозиготна форма СГ також корелює з порівняно молодим віком до настання першої серцево-судинної події (приблизно з 35 років) та зростанням серцево-судинної смертності на тлі ХСЛПНЩ  $\geq 5$  ммоль/л. Проте її поширеність також зростає із попередньо окресленої як 1 випадок на 500 осіб до 1 випадку на 200–250 осіб.

У цій статті надається аналіз клініко-лабораторних характеристик Українського реєстру хворих із СГ залежно від тяжкості генетичних порушень: гетерозиготна чи гомозиготна форми СГ, а також надана порівняльна характеристика їх відмінностей залежно від статі, які до цього практично не вивчалися.

**Мета роботи** – надати клініко-лабораторну та генетичну характеристику хворих із гетеро- та гомозиготними формами сімейної гіперхолестеринемії, які 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 чотирьох лікувально-діагностичних центрів: ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Івано-Франківський національний медичний університет, 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 пацієнта, 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. Окремо аналізували когорти хворих з дуже високим ХСЛПНЩ  $> 20$  ммоль/л. Завищений відсоток гомозиготних хворих у реєстрі зумовлений тим, що цей контингент сформований за даними чотирьох 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):  $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ . 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 загального холестерину (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 низької щільності, апоВ, PCSK9. Аналізи проводили в сертифікованих Американським коледжем патофізіологів 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 здійснювали за критеріями Голландської

мережі ліпідних клінік (DLCN), у дітей – за критеріями Саймона Брум (Simon-Broome) [7]. 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

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 з гетерозиготною СГ та близько 160 осіб з гомозиготною СГ [2, 7].

В Україні детальне вивчення та створення реєстру СГ розпочали з 2017 р. З огляду на той факт, що СГ обумовлює формування високого серцево-судинного ризику та у відповідь на звернення Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Українського товариства з атеросклерозу і Пацієнтської організації хворих із сімейною гіперхолестеринемією 24.12.2019 р. був підписаний Наказ № 2664 МОЗ України, відповідно до якого найтяжчий варіант СГ – гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія – було внесено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань.

Відмінності серцево-судинного ризику залежно від статі хворих передусім ґрунтуються на осо-

бливостях спектра факторів ризику, що залежать від статі. В українській популяції, відповідно до проведеного у 2009–2013 рр. епідеміологічного дослідження виявлені певні особливості формування серцево-судинного ризику, що залежать від статі [1]. Так, у чоловічій когорті реєструється вища частота виявлення куріння, порушення толерантності до глюкози та гіперурикемії, тоді як у жіночій популяції, а особливо в постменопаузальному віці, статистично значуще переважає частота виявлення артеріальної гіпертензії (АГ), абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності та тиреопатій, що поєднується зі статистично значуще вищим показником поширеності гіперхолестеринемій за ЗХС та ХСЛПНЦ [1]. Як відомо, кількість та ступінь вияву перерахованих факторів ризику зумовлюють формування загального і фатального серцево-судинних ризиків, як у осіб без маніфестації серцево-судинного захворювання, так і за наявності ІХС, призводячи до його зростання, при тому, що дані відносно відмінностей залежно від статі саме у хворих із СГ до теперішнього часу залишаються досить суперечливими.

Наступним етапом дослідження, після проведення загального аналізу реєстру хворих із СГ було деталізоване зіставлення відмінностей залежно від статі серед хворих із гетерозиготними та гомозиготними СГ. Під час аналізу проведено порівняння характеристик як загальних об'єднаних груп пацієнтів із більш чисельною та менш загрозливою в прогностичному значенні гетерозиготною формою та менш чисельною, проте більш прогностично несприятливою гомозиготною формою СГ, а також особливості залежно від статі в кожній групі. Окремо виділено і проаналізовано 4 пацієнти, ними стали лише жінки, з особливо прогностично загрозливим варіантом СГ при вихідних рівнях ЗХС і ХСЛПНЦ вище 20 ммоль/л (табл. 1).

Серед гетерозигот, так само як і в загальній групі в чоловіків частіше виявляли ІХС (51,7 проти 48,9 %), ранній розвиток ІХС (46,6 проти 43,9 %), церебральний та периферичний атеросклероз (56,9 проти 49,6 %) та інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі (6,9 проти 5,8 %) на тлі більшої частоти виявлення в чоловіків ксантом (8,6 проти 7,2 % у жінок), ЦД (22,4 проти 14,4 %) та гіпертригліцеридемії (63,4 проти 40,3 %), а в жінок частіше виявляли АГ (69,8 проти 67,2 %) та ожиріння (37,4 проти 27,6 %). Слід зазначити, що, за даними популяційного дослідження, в українській популяції жінок переважають АГ (52,8 проти 37,6 %) та ожиріння (77,3 проти 62,3 %), а в чоловіків – куріння (36,8 проти 13,1 %) та гіпертригліцеридемія (35,6 проти 26,2 %), ЦД визначався практично з однаковою частотою: 7,9 % у чоловіків та 8,1 % у жінок [1].

Таким чином, у гетерозигот зберігаються відмінності залежно від статі, характерні для загальної популяції, окрім ЦД.

Чоловіки з гетерозиготною СГ мають вищий рівень тригліцеридів порівняно з жінками-гетерозиготами репродуктивного віку, що можна пояснити більшою частотою виявлення дисфункції підшлункової залози та панкреатитів у чоловіків з гетерозиготною СГ, у той час як статеві гормони можуть зберігати кардіопротективний ефект у жінок-гетерозигот. У чоловіків із гомозиготною СГ порівняно з жінками вища частота виявлення ксантом (80 проти 62,5 %), раннього розвитку ІХС (70 проти 68,8 %), проте в жінок порівняно з чоловіками переважали ІМ (18,75 проти 10 %), АГ (68,8 проти 60 %) та, на відміну від гетерозигот, – ЦД (12,5 проти 10 %) (див. табл. 1).

Аналогічна картина спостерігається і згідно з даними загального Європейського реєстру 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 реєстрували куріння (28,4 проти 20,4 %), ІХС (21,5 проти 12,4 %), передчасну 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 в жінок переважала тільки АГ (19,1 проти 17,2 %,  $p < 0,001$ ) [11, 12].

При порівнянні загальних груп пацієнтів з гетеро- та гомозиготними формами СГ привертає увагу пізнє встановлення діагнозу як у гетерозигот ((44,8±0,84) року), так і у гомозигот ((45,4±2,8) року). При цьому загальна група гомозиготної СГ характеризувалася вищою частотою виявлення ксантом (69,2 проти 7,6 %), раннім розвитком серцево-судинних захворювань (61,5 проти 43,7 %) та перенесеного ІМ (15,4 проти 6,1 %), тоді як куріння зареєстровано лише серед гетерозигот (17,25 проти 0 %).

Проте після порівняння частоти виявлення ІХС у гетеро- і гомозигот привертає увагу не лише її зростання в загальній групі гомозигот незалежно від статі до 76,9 % проти 49,7 % у гетерозигот, а й поява зворотного переважання частоти виявлення ІХС у жіночій когорті гомозигот – 81,3 %, а в тяжких варіантах гомозиготної СГ – 100 % проти 70 % у чоловіків-гомозигот, та ІМ – загалом 18,8 % у жінок-гомозигот, а в тяжких варіантах гомозиготної СГ – 25 % проти 10 % у чоловіків-гомозигот (див. табл. 1), в той час як у гетерозиготній групі превалювання ІХС та гострих форм ІХС в анамнезі зберігалася в чоловічій когорті аналогічно до тенденцій загальної популяції України. Тобто, відповідно до клініко-анамнестичних даних гетеро- і гомозигот зареєстровано відсутність захисного ефекту збереженого естрогенового фону на перебіг

Таблиця 1

**Клініко-анамнестичні характеристики хворих з гетерозиготними та гомозиготними сімейними гіперхолестеринеміями залежно від статі**

Показник	Гетерозиготна СГ			Гомозиготна СГ			
	Загалом (n=197)	Чоловіки (n=58)	Жінки (n=139)	Загалом (n=26)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=16)	
						Уся група (n=16)	Тяжкі варіанти СГ (n=4)
Вік, роки	44,8±0,8	42,7±1,4	45,7±1,04	45,4±2,78	47,7±3,3	43,9±4,1	36,5±3,9
ІХС, %	49,7	51,7	48,9	76,9	70	81,3	100
Ранній розвиток ІХС, %	43,7	46,6	43,9	61,5	70	68,8	100
Церебральний та периферичний атеросклероз, %	51,8	56,9	49,6	100	100	100	100
ІМ, %	6,1	6,9	5,8	15,4	10	18,8	25
Ксантоми, %	7,6	8,6	7,2	73,1	80	68,8	100
ІХС у родичів, %	97,9	98,3	97,8	100	100	100	100
Ранній розвиток ІХС у родичів 1-ї лінії, %	79,18	70,1	82,7	80,7	80	81,3	100
Гіперхолестеринемія в родичів, %	89,3	87,9	89,9	92,3	100	87,5	75
Бали за критеріями DLCN	6,9±0,2	7,5±0,4	6,6±0,2*	18,7±1,3	19,8±2,0	18,0±1,7	25,5±2,1
АГ, %	69,0	67,2	69,8*	65,4	60	68,8	75
ЦД, %	16,75	22,4	14,4	11,5	10 (n=1)	12,5 (n=2)	0
Гіпотиреоз, %	1,0	1,7	0,7	3,8	0	6,25 (n=1)	25 (n=1)
Куріння, %	17,25	34,5	10,1	0	0	0	0
Ожиріння, %	34,5	27,6	37,4	–	0	18,8	25 (n=1)
Гіпертригліцеридемія, ммоль/л	47,2	63,4	40,3*	53,8	60	50	25 (n=1)

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

клінічної картини навіть у хворих із загальної групи жінок із гомозиготною СГ, а особливо з тяжкими варіантами СГ, оскільки жінки залучалися до Українського реєстру хворих із СГ переважно репродуктивного віку. Лише за відсотком реєстрації ксантом переважала група чоловіків – 80 % проти 68 % у жінок, хоча і цей показник зростав у жінок із тяжкими формами СГ до 100 %. Тим не менше, згідно із бальною оцінкою за DLCN, поряд зі зростанням середнього показника в групі гомозигот до (18,7±1,3) бала проти (6,9±0,2) бала в гетерозигот, зберігалася переважання цієї характеристики серед чоловіків-гомозигот ((19,8±2,0) бала) проти (18,0±1,7) бала загалом у жінок-гомо-

зигот за винятком тяжких форм СГ, де цей показник зростав до (25,5±2,1) бала і де знову спостерігалася зворотне переважання жінок-гомозигот.

Аналіз осіб з гомозиготною СГ залежно від статі виявив значне превалювання кількості зареєстрованих осіб жіночої статі в усіх вікових когортах, за винятком групи віком 50–60 років (рис. 1). Пізніше залучення гомозигот до реєстру СГ пояснюється відносною новизною СГ як в Україні, так і у світі, малою обізнаністю щодо цієї хвороби, навіть серед лікарів [2, 8].

Наступним фрагментом аналізу було зіставлення клініко-лабораторних даних у обстежених осіб українського реєстру із СГ.

Хворі з гомозиготною СГ мали значно вищі, практично вдвічі, рівні максимального ХСЛПНЩ ((12,0±2,0) ммоль/л у чоловіків та (13,4± 4,5) ммоль/л у жінок проти (6,8±1,3) та (6,5±1,6) ммоль/л у гетерозигот відповідно) (рис. 2).

Новим фрагментом дослідження у хворих з гомозиготною СГ стало вивчення сучасних лабо-

раторних характеристик: apoA1, apoB, Lp(a) та С-реактивного білка (С-РБ) (табл. 2). У цілому по групі відзначено зростання величин apoB до (1,7±0,2) г/л та Lp(a) до (119,5±31,4) нмоль/л, проте більш значуще зростання цих показників (apoB до (3,2±1,1) г/л та Lp(a) до (121,5±41,5) нмоль/л) спостерігалось у хворих з тяжким пере-

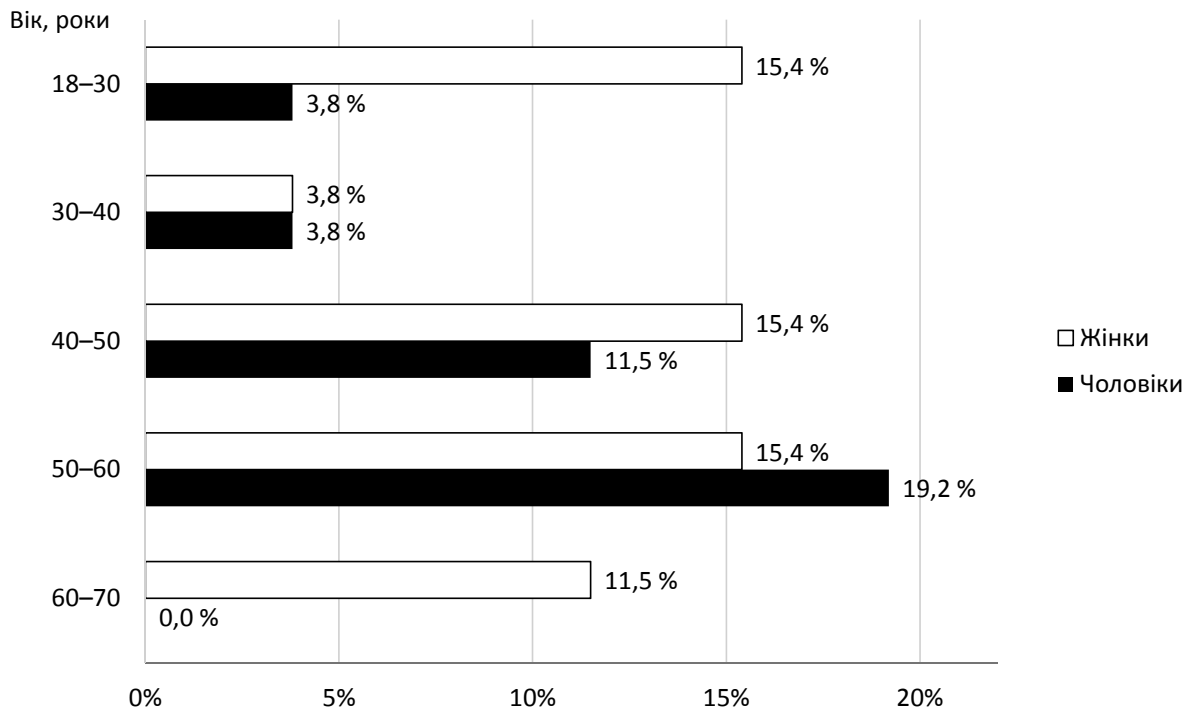


Рис. 1. Розподіл за статтю хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією в різних вікових групах при залученні до реєстру (частка осіб відповідного віку до загальної кількості гомозигот, n=26).

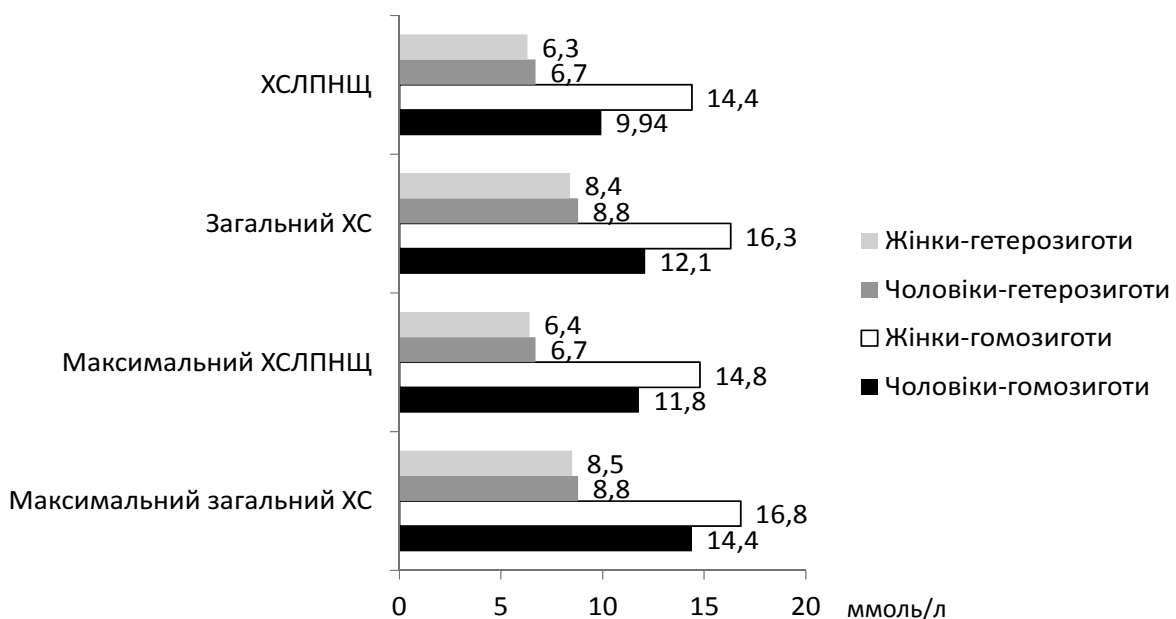


Рис. 2. Порівняльна характеристика рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності в гомозигот та гетеризигот з урахуванням статі.

Таблиця 2

**Клініко-лабораторні характеристики хворих з гетерозиготними та гомозиготними сімейними гіперхолестеринеміями Українського реєстру залежно від статі**

Показник	Гетерозиготна СГ			Гомозиготна СГ			
	Загалом (n=197)	Чоловіки (n=58)	Жінки (n=139)	Загалом (n=26)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=16)	
						Уся група (n=16)	Тяжкі варіанти СГ (n=4)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8±0,36	27,6±0,5	27,9±0,46	27,4±0,7	27,3±0,58	27,5±1,1	25,5±2,6
ОТ, см	86,4±0,4	89,7 ±1,5	85,0±1,1*	89,7±1,8	90,5±1,3	89,2±2,8	87,5±4,8
САТ, мм рт. ст.	136,6±1,3	138,5±2,4	135,8±1,6	132,4±2,3	131,2±2,6	133,1±3,5	130,0±10,8
ДАТ, мм рт. ст.	85,6±0,9	87,6±1,6	84,7±1,1	78,6±1,8	78,1±1,7	78,9±2,8	70,0±4,1
ЧСС за 1 хв	73,5±0,7	73,2±1,4	73,7±0,8	72,0±1,9	69,2±1,4	73,8±2,9	84,0±8,9
Максимальний ХС, ммоль/л	8,9±0,15	9,0±0,25	8,8±0,2	14,8±0,8	14,3±0,4	15,1±1,3	19,1±3,5
Максимальний ХСЛПНЩ, ммоль/л	6,6±0,11	6,8±0,19	6,5±0,14*	12,9±0,7	12,0±0,6	13,4±1,1	17,4±3,4
ЗХС, ммоль/л	8,7±0,14	9,0±0,25	8,6±0,17	13,6±0,85	12,6±0,95	14,1±1,15	18,2±3,1
ХСЛПНЩ, ммоль/л	6,4±0,1	6,7±0,2	6,3±0,12	11,6±0,9	10,2±0,8	12,4±1,2	16,5±3,3
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,38±0,04	1,4±0,11	1,36±0,03	1,3±0,09	1,4±0,18	1,29±0,1	0,9±0,1
ТГ, ммоль/л	1,95±0,13	2,2±0,17	1,84±0,17*	1,99±0,19	2,3±0,3	1,86±0,24	1,8±0,3
Глюкоза натще, ммоль/л	5,65±0,11	5,8±0,21	5,58±0,13	5,58±0,19	5,55±0,47	5,6±0,2	5,3±0,3
ТКІМ, мм	0,85±0,05	0,98±0,11	0,99±0,06	1,25±0,2	1,4	1,2±0,26	–
ТТГ, Мод/мл	1,72±0,08	1,75±0,17	1,71±0,09	2,28±0,4	2,02±0,3	2,5±0,66	3,9
ароА1, г/л (1–2,05)				1,5±0,1			0,9±0,1
ароВ, г/л (0,55–1,05)				1,7±0,2			3,2±1,1
Lp(a), нмоль/л (5– 75)				119,5±31,4			121,5±41,5
С-РБ, мг/л (0–3,0)				3,2±0,9			4,1±0,5

\* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі чоловіків (p<0,05). ЧСС – частота скорочень серця; ТГ – тригліцериди; ТКІМ – товщина комплексу інтима – медія; ТТГ – тиреотропний гормон.

бігом гомозиготної СГ. У цій же групі відзначено унікальну особливість – зниження рівня ароА1 до (0,9±0,1) г/л. Найвищі показники ароВ та Lp(a) спостерігалися в пацієнок з максимальними рівнями (більше 20 ммоль/л) ЗХС та ХСЛПНЩ (див. табл. 2).

При порівнянні рівнів ЗХС та ХСЛПНЩ дещо вищі показники були виявлені серед гетерозигот у чоловіків, а серед гомозигот саме в жінок виявлялися статистично значуще вищі рівні ЗХС

((14,1±1,15) проти (12,6±0,95) ммоль/л) та ХСЛПНЩ ((12,4±1,2) проти (10,2±0,8) ммоль/л) (див. рис. 2), проте вони сягали до 27 ммоль/л ЗХС та 24,7 ммоль/л ХСЛПНЩ у пацієнок з тяжкими варіантами СГ, тобто найтяжчі варіанти клінічного перебігу гомозиготної СГ зареєстровані саме у 4 жінок (табл. 3). Таким чином, у гетерозигот Українського національного реєстру СГ, порівняно з міською популяцією України за результатами дослідження 2009–2013 рр. та

Таблиця 3

## Клініко-лабораторні характеристики чотирьох хворих з тяжкими варіантами сімейної гіперхолестеринемії

Показник	Жінки з гомозиготною СГ (n=4)			
	1	2	3	4
Вік	42	25	40	39
Бал DLCN	20	26	25	30
Ксантоми	+	+	+	+
Максимальний ЗХС, ммоль/л	13,1*	27,0	13,1*	23,15
Максимальний ХСЛПНЩ, ммоль/л	11,6*	24,7	11,67*	21,8
ЗХС, ммоль/л	13,1	24,5	12,5	22,8
ХСЛПНЩ, ммоль/л	11,6	23,23	10,26	20,8
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,0	0,52	0,98	1,11
ТГ, ммоль/л	1,1	1,56	2,71	1,83
apoA1, г/л (1–2,05)	–	0,8	1	1,01
apoB, г/л (0,55–1,05)	–	4,72	1,09	3,73
Lp(a), нмоль/л (5–75)	–	80	н/в	163
С-РБ, мг/л (0–3,0)	–	4,6	н/в	3,6
Ранній розвиток ІХС	+	+	+	+
ІМ	+	–	–	–
Аортокоронарне шунтування	+	+	+	+
Протезування клапанів	–	Аортальний	–	Аортальний, мітральний
Генні мутації	LDL-R	LDL-R	LDL-R	LDL-R

\* Рівні ліпідів на тлі статинотерапії. LDL-R – low density lipoprotein receptor, рецептор до ліпопротеїнів низької щільності.

Європейським реєстром СГ, зберігаються основні популяційні риси відмінностей розподілу факторів серцево-судинного ризику залежно від статі [1, 6, 12].

Що ж стосується гомозигот, то, враховуючи дані ліпідного профілю (див. табл. 2) та індивідуального анамнезу серцево-судинних захворювань (див. табл. 1), слід зазначити, що при виражених генетичних порушеннях захисний ефект уже, на жаль, не спрацьовує. Жінки-гомозиготи Українського реєстру СГ мали дуже високий серцево-судинний ризик, попри те, що вони були переважно репродуктивного віку. Цю тезу проілюстровано на прикладі чотирьох тяжких варіантів гомозиготної СГ у жінок, трьом з яких проведено аортокоронарне шунтування у віці до 42 років, і одній у 25-річному віці здійснено протезування кальцінованого аортального клапана (див. табл. 3).

Особливістю цього контингенту найтяжчих хворих з гомозиготною СГ було не тільки критич-

не зростання рівнів ЗХС до 23–27 ммоль/л і ХСЛПНЩ до 21,8–24,7 ммоль/л (див. табл. 3) до призначення статинотерапії, а й унікальна схильність для хворих до зниження рівня ХСЛПВЩ, яке спостерігається в українській популяції досить рідко, в 18,3 % респондентів проти ~ 70 % гіперхолестеринемії за ЗХС та ХСЛПНЩ, і виявляється лише у хворих з метаболічним синдромом і ЦД. У цій підгрупі найтяжчих хворих з гомозиготною СГ рівень ХСЛПВЩ становить у середньому (0,9±0,1) ммоль/л і сягає навіть 0,52 ммоль/л на тлі найвищих показників ЗХС 27 ммоль/л та ХСЛПНЩ 24,7 ммоль/л. Тобто у всіх цих пацієнток виявлені дуже глибокі зміни в ліпідному обміні.

Серед цього контингенту в 100 % виявлено ознаки ІХС з ангіографічно верифікованим атеросклерозом коронарних судин, в 100 % ранньої маніфестації ІХС, 100 % атеросклероз периферичних судин, в 100 % ксантоматоз, в 100 % обтяжений



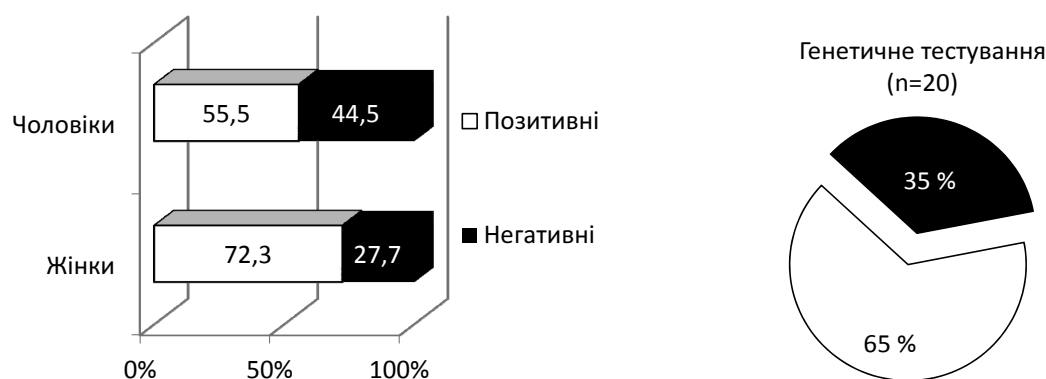


Рис. 3. Результати генетичного тестування хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією залежно від статі та в загальній когорті протестованих.

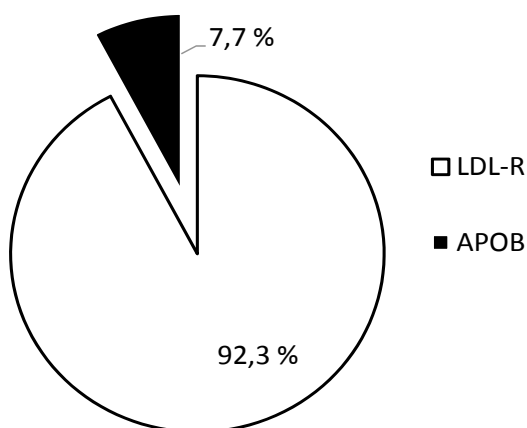


Рис. 4. Виявлення мутацій LDL-R та apoB за результатами генетичного тестування хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

сімейний анамнез зі смертю від ІХС 1-ї лінії (рідних сестер) у підлітковому віці. У всіх у 100 % зареєстровані гомозиготні мутації рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (LDL-R).

Усі ці зміни знайшли своє відображення в найвищих показниках середньої бальної оцінки за DLCN у групі ((25,5±2,1) бали (від 20 до 30 балів)), що підтверджує у них найтяжчий перебіг захворювання та найгірший прогноз. Усі хворі з гомозиготною СГ були залучені до міжнародних програм з лікування та наразі отримують безкоштовне лікування інгібіторами PCSK9. У групі гомозигот проводили генетичне тестування в незалежній референтній лабораторії Медрасе (США) (20 пацієнтам із 26): генні мутації були виявлені в 72,3 % випадків серед жінок та в 55,5 % серед чоловіків, що загалом становило 65 % генетично підтвердженої СГ (рис. 3). Серед позитивних генетичних тестувань у 92,3 % (n=12) було

виявлено генетичну мутацію в рецепторі LDL-R та в 7,7 % (n=1) – дефект в apoB (рис. 4).

Таким чином, у хворих із гетерозиготною СГ зберігається залежність від статі профілю факторів ризику, властива всій популяції, тобто в осіб віком у середньому (44,8±0,8) року серед чоловіків переважають частота виявлення ІХС та периферичного атеросклерозу, ксантоматоз та вищі показники балів за DLCN, проте в когорті гомозиготних СГ зівставного віку ((45,4±2,78) року), незважаючи на залучення до реєстру осіб переважно репродуктивного віку, виявлена зворотна тенденція, а саме серед жінок зареєстровані найтяжчі варіанти СГ із переважанням частоти виявлення ІХС, ІМ, ксантоматозу, потреби в реваскуляризації, що підтверджувалося статистично значущим зростанням прогностично значущої бальної оцінки за DLCN. Дані сучасних лабораторних досліджень та генотипування підтвердили в цих пацієнтів глибокі порушення ліпідного обміну.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією зберігається залежність від статі профілю факторів ризику, що характерні для всієї популяції дорослого населення України. У пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і віком у середньому (44,8±0,8) року серед чоловіків переважають частота виявлення ішемічної хвороби серця та периферичного атеросклерозу, ксантоматоз та вищі показники балів за DLCN проти зростання частоти виявлення ожиріння та артеріальної гіпертензії серед жінок з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією на тлі статистично значуще нижчих показників DLCN.

2. У когорті гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії зівставного віку ((45,4±2,78) року),

незважаючи на залучення до реєстру осіб жіночої статі переважно репродуктивного віку, виявлена зворотна тенденція, а саме серед жінок зареєстровані найтяжчі варіанти сімейної гіперхолестеринемії з переважанням частоти виявлення ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, ксантома тозу, потреби в ревазуляризації та протезуванні клапанів серця, що підтверджувалося статистично значущим зростанням прогностично значущої бальної оцінки за DLCN на тлі зростання не тільки рівнів загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а й показників ароВ до  $(1,7 \pm 0,2)$  г/л та Lp(a) до  $(119,5 \pm 31,4)$  нмоль/л.

3. У хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією та найтяжчим варіантом клінічного перебігу, які мали рівні «статин-наївного» загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів

низької щільності вище 20 ммоль/л, виявлено більше зростання таких показників: ароВ (у середньому  $(3,2 \pm 1,1)$  г/л (максимально – 4,72 г/л)) та Lp(a) (до  $(121,5 \pm 41,5)$  нмоль/л (максимально – 163 нмоль/л)). У цій же групі спостерігали зниження рівня ароА1 до  $(0,9 \pm 0,1)$  г/л.

4. За даними генетичного обстеження хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією в 65 % отримано генетичне підтвердження діагнозу: у 72,3 % у жінок та у 55,5 % у чоловіків. Серед позитивних генетичних тестувань у 92,3 % було виявлено генетичну мутацію в рецепторі ліпопротеїнів низької щільності та в 7,7 % – дефект в ароВ. У когорті найтяжчих хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією та холестерином ліпопротеїнів низької щільності > 20 ммоль/л у 100 % отримані позитивні результати генетичного тестування (LDL-R).

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: збір матеріалу – І.В., А.І., Л.Р., Н.Ч., К.Т., І.Ч.; 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. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A. et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. Meta-Analyses of 11 Million Subjects // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2020.– Vol. 75 (20).– P. 2553–2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
4. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35 (32).– P. 2146–2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
5. Cuchel M., Meagher E.A., Theron H.D.T. et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A single-arm, open-label, phase 3 study // Lancet.– 2013.– Vol. 381 (9860).– P. 40–46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
6. Doi T., Kataoka Y., Asaumi 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, ehx 501.– P. 631. doi: 10.1093/eurheartj/ehx501.P631.
7. 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.
8. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolemia 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, 1.– P. 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273.
9. Raal F.J., Rosenson R.S., Reeskamp L.F. et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia // New Engl. J. Med.– 2020.– Vol. 383 (8).– P. 711–720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
10. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (9).– P. 560–565. doi: 10.1093/eurheartj/ehu058.
11. Sharifi M., Syngal N., Jain A. et al. Gender differences in characteristics of the patients with familial hypercholesterolemia // Atherosclerosis.– 2019.– Vol. 287.– P. E 217. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.660.
12. 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.

**Клинико-лабораторные и генетические параллели у больных с гетеро- и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в Украине**

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>, И.В. Чулаевская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеска” 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** – предоставить клинико-лабораторную и генетическую характеристику больных с гетеро- и гомозиготной формами семейной гиперхолестеринемии (СГ), включенных в Украинский реестр больных с 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 (197 – с гетерозиготной СГ, 26 – с гомозиготной формой СГ, верифицированной согласно критериям DLCN). Проводились общеклинические, лабораторные, инструментальные обследования и генетическое тестирование.

**Результаты и обсуждение.** У больных с гетерозиготной СГ на фоне ранней манифестации атеросклероза у мужчин отмечена более высокая частота выявления ишемической болезни сердца (ИБС) и периферического атеросклероза, ксантоматоз и более высокие показатели балльной оценки по DLCN по сравнению с увеличением частоты выявления ожирения и артериальной гипертензии у женщин с гетерозиготной СГ на фоне статистически значимо более низких показателей по DLCN. В когорте больных с гомозиготной СГ, несмотря на включение в реестр лиц женского пола преимущественно репродуктивного возраста, именно среди женщин зарегистрированы самые тяжелые варианты СГ с преобладанием частоты выявления ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), ксантоматоза, потребности в реваскуляризации и протезировании клапанов сердца на фоне более высокой балльной оценки по DLCN, более высоких уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и увеличения показателей ароВ до  $(1,7 \pm 0,2)$  г/л и Lp(a) до  $(119,5 \pm 31,4)$  нмоль/л. У больных с гомозиготной СГ и тяжелым вариантом клинического течения, которые имели уровень «статин-наивного» ОХС и ХСЛПНП выше 20 ммоль/л, выявлен более значимый рост этих показателей: ароВ в среднем  $(3,2 \pm 1,1)$  г/л (максимально – 4,72 г/л) и Lp(a) до  $(121,5 \pm 41,5)$  нмоль/л (максимально – 163 нмоль/л) и снижение уровня ароА1 до  $(0,9 \pm 0,1)$  г/л.

**Выводы.** У больных с гетерозиготной СГ сохраняется зависимость от пола, профиля факторов риска, характерная для всей популяции взрослого населения Украины с преобладанием выявления ИБС, периферического атеросклероза и ксантоматоза на фоне высшей балльной оценки по DLCN у мужчин. У пациентов с гомозиготной СГ обнаружена обратная тенденция, а именно среди женщин – преобладание частоты выявления ИБС, ИМ, ксантоматоза и потребности в реваскуляризации на фоне более высокой балльной оценки по DLCN. В когорте женщин с гомозиготной СГ обнаружены тяжелые случаи СГ с уровнем ХСЛПНП > 20 ммоль/л, что сопровождалось в 100 % случаев ранним развитием ИБС и потребностью в реваскуляризации миокарда, несмотря на молодой возраст ( $(36,5 \pm 3,9)$  года) и сохранение репродуктивной функции. По данным генетического тестирования у больных с гомозиготной СГ обнаружены патогенетические мутации у 72,3 % женщин и у 55,5 % мужчин (92,3 % – мутация в рецепторах липопротеинов низкой плотности и 7,7 % – в ароВ). В когорте самых тяжелых больных с гомозиготной СГ и ХСЛПНП > 20 ммоль/л генетические мутации обнаружены у 100 %.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, пол, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия.

**Clinical, laboratory and genetic parallels in patients with hetero- and homozygous familial hypercholesterolemia in Ukraine**

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. Chulaievska<sup>1</sup>, K.O. Timokhova<sup>1</sup>, I.V. Chulaievska<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** – clinical, laboratory and genetic parallels of patients with hetero- and homozygous familial hypercholesterolemia (FH) in Ukraine.

**Materials and methods.** 231 FH patients were included in the Ukrainian FH Registry: 8 children (under 18 years of age) and 223 adult patients (197 heterozygous FH (HeFH) patients, 26 homozygous FH (HoFH) patients, verified according to DLCN criteria). The patients underwent general clinical, laboratory, instrumental examinations and genetic testing.

**Results and discussion.** Among HeFH patients against the background of early manifestation of atherosclerosis, the male patients were more likely to have coronary heart disease and peripheral atherosclerosis, xanthomatosis and higher DLCN scores against an increase in % obesity and hypertension among HeFH women on the background of significantly lower DLCN. In the HoFH patients despite the inclusion of mostly reproductive aged females in the Registry, it is among women the most severe variants of FH were registered. They were characterized by a predominance of coronary heart disease, MI, xanthomatosis, the need for myocardial revascularization and prosthetic heart valves on the background of higher DLCN scores, cholesterol, LDL-C and ApoB values up to  $1.7 \pm 0.2$  g/L and Lp (a) up to  $119.5 \pm 31.4$  nmol/L. In HoF patients and the most severe variants of the clinical course, who had levels of «statin naive» cholesterol and LDL above 20 mmol/L a more significant increase in these values were found: ApoB average  $3.2 \pm 1.1$  (maximum – 4.72) g/L and Lp (a) to  $121.5 \pm 41.5$  (maximum – 163) nmol/L and reduction of apoA1 level to  $0.9 \pm 0.1$  g/L.

**Conclusions.** HeFH patients retain gender features of the risk factors profile, which corresponds to the main gender-related trends revealed by the Ukrainian population study with a predominance of coronary heart disease, peripheral atherosclerosis and xanthomatosis on the background of higher scores on DLCN in men. HoFH patients showed a reverse trend, namely among women – the predominance of coronary heart disease, myocardial infarction, xanthomatosis and the need for revascularization on the background of a higher score on DLCN. The cohort of HoFH women revealed the most severe FH cases with LDL-C > 20 mmol/L, which was accompanied in 100 % of cases by early development of coronary heart disease and the need for myocardial revascularization, despite young age ( $36.5 \pm 3.9$ ) and preserved reproductive function. According to HoFH patients genetic testing, pathogenetic mutations were detected in 72.3 % of women and 55.5 % of men (92.3 % in LDLR and 7.7 % in apoB). In the cohort of the most severe patients with LDL and LDL cholesterol > 20 mmol/L, genetic mutations were detected in 100 %.

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