



Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001

© У.В. Чубыкина¹, М.В. Ежов¹, Т.А. Рожкова¹, Б.М. Тамаева¹, А.А. Соколов¹, А.И. Ершова², А.Н. Мешков^{1, 2}, В.И. Михайлина², А.В. Блохина², А.С. Лимонова², О.В. Копылова², И.И. Шапошник³, В.В. Генкель³, В.С. Гуревич^{4, 5, 6}, С.А. Уразгильдеева^{4, 6}, А.В. Трегубов^{4, 6}, М.В. Музалевская^{4, 6}, М.И. Воевода⁷, О.В. Тимошенко⁷, Е.В. Шахтштейндер⁷, Ю.И. Рагино⁷, И.В. Леонтьева⁸, Л.В. Егоров⁸, И.Н. Захарова⁹, И.И. Пшеничникова⁹, Д.И. Садыкова¹⁰, Е.С. Слестникова¹¹, Л.Ф. Галимова^{10, 11}, Е.Д. Космачева¹², А.М. Намитоков¹², А.С. Алиева¹³, А.С. Галявич¹⁰, З.Ф. Ким^{10, 14}, В.А. Корнева¹⁵, Т.Ю. Кузнецова¹⁵, А.Е. Филиппов^{16, 17}, А.М. Туктаров^{16, 17}, А.С. Воробьев¹⁸, И.Д. Астраханцева¹⁸, Д.Ю. Богданов¹⁹, М.А. Качковский²⁰, А.В. Егорова²¹, В.О. Константинов²², М.П. Серебренникова²², В.К. Зафираки²³, Н.Н. Бизяева²⁴, Н.Г. Андросюк²⁵, М.А. Киселева²⁵, Ю.Г. Григорьева²⁵, О.Ю. Кореннова²⁶, Ю.Е. Юхина²⁶, М.Д. Девятова²⁷, О.Н. Иванова²⁸, П.А. Васильев²⁸, И.В. Авдеева²⁹, В.Э. Олейников²⁹, Ю.А. Воробьева³⁰, Ю.А. Ермакова³⁰, Н.В. Муха³¹, Д.Н. Зайцев³¹, М.В. Зыков³², А.В. Исаева³³, Т.И. Петелина³⁴, Е.В. Микова³⁴

¹ ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15А, Москва, 121552, Российская Федерация;

² ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация;

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, 64, Челябинск, Челябинская обл., 454092, Российская Федерация;

⁴ Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация;

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр., 47, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация;

⁶ ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, пр. Культуры, 4, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация;

⁷ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, Российская Федерация;

⁸ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», ул. Талдомская, 2, Москва, 125412, Российская Федерация;

⁹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация;

¹⁰ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бутлерова, 49, Казань, Респ. Татарстан, 420012, Российская Федерация;

- ¹¹ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Оренбургский тракт, 140, Казань, Респ. Татарстан, 420064, Российская Федерация;
- ¹² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, 167, Краснодар, Краснодарский край, 350901, Российская Федерация;
- ¹³ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация;
- ¹⁴ Городская клиническая больница №7, ул. Маршала Чуйкова, 54, Казань, Республика Татарстан, 420132, Российская Федерация;
- ¹⁵ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Респ. Карелия, 185035, Российская Федерация;
- ¹⁶ ООО «ММЦ «СОГАЗ», Чебоксарский пер., д.1/6 лит. «а», Санкт-Петербург, 191186, Российская Федерация;
- ¹⁷ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация;
- ¹⁸ БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», пр. Ленина, 69/1, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ, 628403, Российская Федерация;
- ¹⁹ КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», Садовая ул., 22, Владивосток, Приморский край, 690078, Российская Федерация;
- ²⁰ Медицинский университет «Реавиз», Многопрофильная клиника РЕАВИЗ, ул. Советской Армии, 243, Самара, 443011, Российская Федерация;
- ²¹ ГБУЗ «Самарская городская поликлиника №1», ул. Маршала Устинова, 10, Самара, Самарская обл., 443028, Российская Федерация;
- ²² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», ул. Народная, 21к2, Санкт-Петербург, 193079, Российская Федерация;
- ²³ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», ул. Красных Партизан, 6, корпус 2, Краснодар, Прикубанский внутригородской округ, Краснодарский край, 350012, Российская Федерация;
- ²⁴ ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», ул. Сибирская, 84, Пермь, 614002, Российская Федерация;
- ²⁵ ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», ул. Адмирала Нахимова, 133, Астрахань, 414018, Российская Федерация;
- ²⁶ БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», ул. Лермонтова, 41, Омск, 644024, Российская Федерация;
- ²⁷ ГАУЗ СО «ЦГКБ №3», ул. Братьев Быковых, 16, Екатеринбург, 620027, Российская Федерация;
- ²⁸ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Российская Федерация;
- ²⁹ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ул. Красная, 40, Пенза, Пензенская обл., 440026, Российская Федерация;
- ³⁰ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Алтайский край, 656055, Российская Федерация;
- ³¹ ФГБУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ул. Горького, 39А, г. Чита, Забайкальский край, 672000, Российская Федерация;
- ³² ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК, ул. Туапсинская, 1, Сочи, Краснодарский край, 354057, Российская Федерация;
- ³³ ГАУЗ СО «ЦГБ №20», ул. Дагестанская, 3, г. Екатеринбург, 620010, Российская Федерация;
- ³⁴ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, 625026, ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Тюменская обл., 625026, Российская Федерация.

Абстракт

Целью исследования явилась оценка эффективности и приверженности гиполипидемической терапии, частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) в течение пятилетнего периода наблюдения в регистре РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациЕнтов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффектиВНостью, проводимой гиполипидемической терапией).

Материал и методы. РЕНЕССАНС является открытым национальным наблюдательным исследованием и включает больных с СГХС. Учитывали наличие факторов риска атеросклероза, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гиполипидемическую терапию. В каждом центре выполняли определение концентрации: общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. В некоторых центрах проводили измерение уровня липопротеида(а). При оценке частоты конечной точки, включавшей фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), проводили анализ Каплана-Майера.

Результаты. В регистр включены 17 больных с гомозиготной СГХС (средний возраст 22 ± 13 лет, 65% женского пола, 29% дети) и 2288 пациентов с гетерозиготной СГХС (48 ± 16 лет, 57% женского пола, 6% дети). В группе гомозиготной СГХС за период наблюдения 74 ± 13 месяцев ССО зарегистрированы у 5 (29%) пациентов, многокомпонентную гиполипидемическую терапию получали 94%, и ни один больной не достиг целевого уровня ХС ЛНП. В группе гетерозиготной СГХС динамическое наблюдение проведено у 1067 (47%) пациентов в течение 32 ± 27 месяцев, конечная точка зарегистрирована у 10% больных. Мужской пол (относительный риск 1,7; 95% доверительный интервал 1,2–2,6; $p < 0,01$), гипертония (3,8; 2,3–6,2; $p < 0,001$), ишемическая болезнь сердца (9,3; 5,6–15,3; $p < 0,001$), отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (2,6; 1,5–4,5; $p < 0,001$) и концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл (2,2; 1,0–4,7; $p < 0,05$) явились предикторами развития ССО. Частота назначения трехкомпонентной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9 возросла с 2 до 9%, а достижение целевого уровня ХС ЛНП – с 2 до 14% ($p < 0,001$ для обоих).

Заключение. Пятилетнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует увеличение использования многокомпонентных схем лечения. Мужской пол, гипертония, ишемическая болезнь сердца, отягощенный анамнез по ССЗ и концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл остаются ведущими факторами, ассоциированными с увеличением риска развития ССО.

Ключевые слова: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; регистр; атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; гиполипидемическая терапия.

A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry

U.V. Chubykina¹, M.V. Ezhov¹, T.A. Rozhkova¹, B.M. Tamaeva¹, A.A. Sokolov¹, A.I. Ershova², A.N. Meshkov^{1, 2}, V.I. Mikhailina², A.V. Blokhina², A.S. Limonova², O.V. Kopylova², I.I. Shaposhnik³, V.V. Genkel³, V.S. Gurevich^{4, 5, 6}, S.A. Urazgildeeva^{4, 6}, A.V. Tregubov^{4, 6}, M.V. Muzalevskaya^{4, 6}, M.I. Voevoda⁷, O.V. Timoshchenko⁷, E.V. Shakhtshneider⁷, Yu.I. Ragino⁷, I.V. Leontyeva⁸, L.V. Egorov⁸, I.N. Zakharova⁹, I.I. Pshenichnikova⁹, D.I. Sadykova¹⁰, E.S. Slastnikova¹¹, L.F. Galimova^{10, 11}, E.D. Kosmacheva¹², A.M. Namitokov¹², A.S. Alieva¹³, A.S. Galyavich¹⁰, Z.F. Kim¹⁴, V.A. Korneva¹⁵, T.Yu. Kuznetsova¹⁵, A.E. Filippov^{16, 17}, A.M. Tuktarov^{16, 17}, A.S. Vorobyov¹⁸, I.D. Astrakhanseva¹⁸, D.Yu. Bogdanov¹⁹, M.A. Kachkovsky²⁰, A.V. Egorova²¹, V.O. Konstantinov²², M.P. Serebrenitskaya²², V.K. Zafiraki²³, N.N. Bizyaeva²⁴, N.G. Androsyuk²⁵, M.A. Kiseleva²⁵, Yu.G. Grigorieva²⁵, O.Yu. Korennova²⁶, Yu.E. Yukhina²⁶, M.D. Devyatova²⁷, O.N. Ivanova²⁸, P.A. Vasiliev²⁸, I.V. Avdeeva²⁹, V.E. Oleinikov²⁹, Yu.A. Vorobieva³⁰, Yu.A. Ermakova³⁰, N.V. Mukha³¹, D.N. Zaitsev³¹, M.V. Zykov³², A.V. Isaeva³³, T.I. Petelina³⁴, E.V. Mikova³⁴

Abstract

Summary. The aim of the study was to evaluate the effectiveness and adherence to lipid-lowering therapy (LLT), the frequency of cardiovascular outcomes (CVO) in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) patients during a five-year follow-up period of the RENAISSANCE registry (Registry of patients with familial hypercholesterolemia and very high cardiovascular risk with insufficient effect of hypolipidemic therapy).

Methods. The RENAISSANCE registry is an open, national, observational study and includes FH patients. We took into consideration atherosclerosis risk factors and history of cardiovascular diseases (CVD), adherence to LLT. Concentrations of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol were measured in blood serum in all centers. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level was defined according to Friedewald formula. The concentration of lipoprotein(a) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay in serum in some centers. Kaplan-Meier analysis was performed to assess the frequency of fatal and nonfatal CVO.

Results. The registry consisted of 17 homozygous FH patients (mean age 22 ± 13 years, 65% female, 29% children) and heterozygous FH 2288 patients (48 ± 16 years, 57% female, 6% children). In the homozygous FH group during the follow-up duration of 74 ± 13 months, endpoint was registered in 5 (29%) patients, 94% received combination LLT, none of the patients reached the target LDL-C level. Data of 1067 (47%) patients who had follow-up visits were obtained in heterozygous FH group, follow-up duration 32 ± 27 months, 108 (10%) patients experienced endpoint. Male sex (hazard ratio 1.7; 95% confidence interval 1.2–2.6 $p < 0.01$), hypertension (3.8; 2.3–6.2; $p < 0.001$), ischemic heart disease (9.3; 5.6–15.3; $p < 0.001$), family history of CVD (2.6; 1.5–4.5; $p < 0.001$) and lipoprotein(a) level ≥ 30 mg/dl (2.2; 1.0–4.7; $p < 0.05$) were predictors of CVD. The frequency of prescribing three-component LLT with PCSK9 inhibitors increased from 2 to 9%, and the achievement of the LDL-C target level increased from 2 to 14% ($p < 0.001$ for both).

Conclusion. A five-year follow-up of participants in the RENAISSANCE registry shows an increase in the use of combination LLT. Male sex, hypertension, ischemic heart disease, family history of CVD and lipoprotein(a) concentration ≥ 30 mg/dl remain the leading factors associated with new CVD increased.

Key words: heterozygous familial hypercholesterolemia; homozygous familial hypercholesterolemia; registry; atherosclerotic cardiovascular diseases; lipid-lowering therapy.

Введение

Липидная теория атеросклероза является одним из величайших открытий XX века [1, 2]. В 1913 году российским ученым Николаем Николаевичем Аничковым была показана первостепенная роль холестерина в атероматозном изменении сосудистой стенки [3, 4]. Это открытие стало новой эрой в изучении атеросклероза, и на сегодняшний день анализ эпидемиологических данных, исследований с менделевской рандомизацией, рандомизированных клинических исследований демонстрирует причинно-следственную связь между холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [5].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым распространенным моногенным заболеванием, которое характеризуется повышенным уровнем ХС ЛНП и развитием атеросклеротических ССЗ в молодом возрасте [6, 7]. СГХС имеет аутосомно-доминантный тип наследования и обусловлена наличием патогенных мутаций в гене рецептора ЛНП (*LDLR*), аполипопротеина В (*APOB*) и пропротеин конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (*PCSK9*) [8]. Каждый из этих генов

кодирует специфический белок, который участвует в клиренсе ХС ЛНП из кровотока. Гетерозиготная СГХС встречается значительно чаще и обусловлена наследованием одной мутантной аллели в одном из трех генов, тогда как более редкий вариант – гомозиготная СГХС опосредована наследованием двух мутантных аллелей в одном из генов. Промежуточное положение между гомо- и гетерозиготной СГХС занимает так называемая комбинированная гетерозиготная СГХС, которая обусловлена наследованием разных мутаций в пределах одного и того же гена (compound heterozygosity genotype – компундные гетерозиготы) или мутантных аллелей двух из трех генов (double heterozygosity phenotype – двойные гетерозиготы) [7]. Согласно последним международным оценкам, по крайней мере один из 313 человек имеет гетерозиготную СГХС [9], в РФ – один из 173 [10]. Наиболее тяжелая форма СГХС – гомозиготный вариант встречается у одного из 300000 человек [9, 11]. Больные с гомозиготной СГХС имеют значительно более высокие уровни ХС ЛНП и более раннюю манифестацию ишемической болезни сердца (ИБС), чем с гетерозиготной формой [6]. При гетерозиготной СГХС концентрация ХС ЛНП варьирует от 5 до 13 ммоль/л, при гомозиготной превышает 13 ммоль/л [6].

В 2017 году Национальное общество по изучению атеросклероза инициировало проведение в РФ регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациЕНтов с СГХС и пациентов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффективНоСТЬю, проводимой гиполипидемической терапией, NCT02208869) [12]. РЕНЕССАНС охватывает лиц с гетеро- и гомозиготной СГХС. Регистр является частью созданных Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerotic society [EAS]) всемирной инициативы Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC, NCT04272697), включающей более 70 тысяч пациентов из 70 стран-участниц [13], и международного регистра пациентов с гомозиготной СГХС (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICCC) registry, NCT04815005), включающего более 750 пациентов из 38 стран-участниц [14].

Несмотря на накопленные знания и достижения в диагностике и лечении, истинная распространенность СГХС неизвестна в 90% стран [9]. Согласно недавно опубликованному отчету FHSC, менее 40% пациентов с СГХС выявлены в возрасте до 40 лет и только 2,7% пациентов достигли уровня ХС ЛНП

менее 1,8 ммоль/л [13]. Представленная работа посвящена пятилетнему периоду наблюдения за пациентами в регистре РЕНЕССАНС, оценке частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), эффективности и приверженности гиполипидемической терапии (ГЛТ).

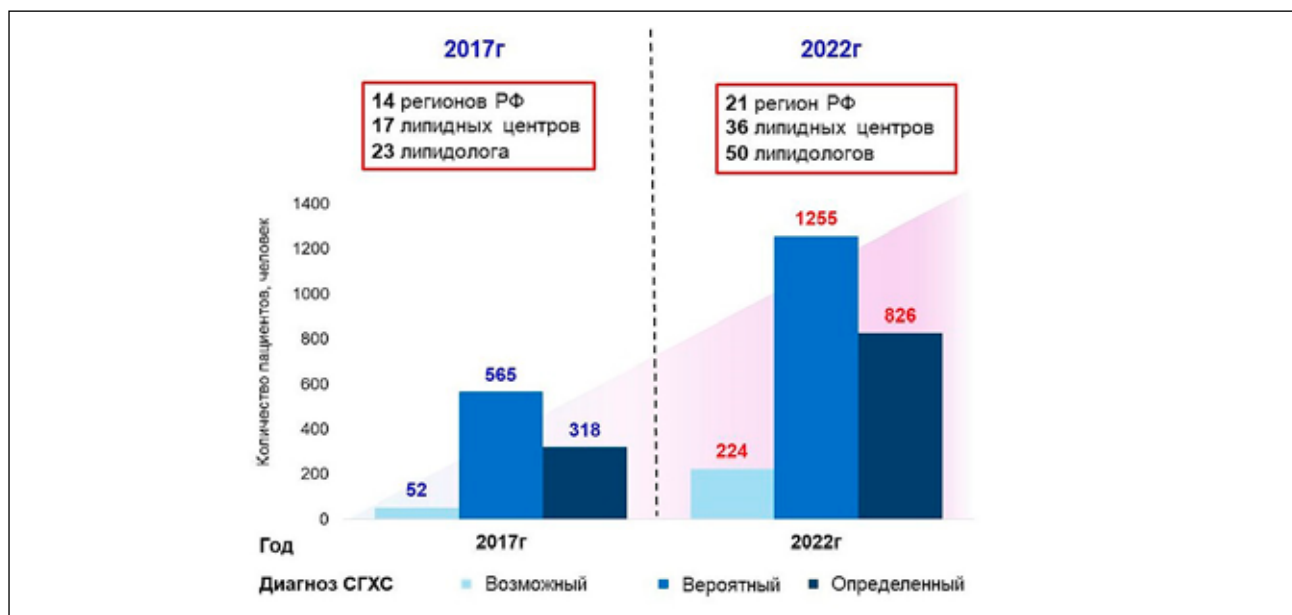
Материалы и методы

Анализ проведен на основании данных открытого национального наблюдательного исследования – регистра РЕНЕССАНС [12], который включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС.

В исследование были включены пациенты с определенной и вероятной гетерозиготной СГХС, диагностированной с использованием критериев голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)) и критериев Саймона Брума (Simon Broome Registry), и гомозиготной СГХС, диагностированной с помощью критериев, предложенных Европейским обществом кардиологов [15].

Больные включались в 36 центрах-участниках из 21 региона РФ за период с 2017 по второй квартал 2022 года (рис. 1).

Рисунок 1. Динамика включения пациентов в регистр и расширение структуры липидных центров



Примечание. Список регионов-участников: Москва, Санкт-Петербург, Самарская область, Краснодарский край, Республика Карелия, Республика Татарстан, Новосибирская область, Ставропольский край, Челябинская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Приморский край, Воронежская область, Пермский край, Омская область, Волгоградская область, Астраханская область, Тюменская область, Свердловская область, Кемеровская область, Ивановская область и Забайкальский край.

После подписания информированного согласия пациенты были опрошены и осмотрены врачами-участниками регистра. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Сбор анамнеза включал информацию о наличии факторов риска атеросклероза и имеющихся ССЗ, соблюдении диеты и приеме ГЛТ. Лица, включенные в иссле-

дование, проходили исходное и контрольное обследование в медицинских центрах-участниках программы. В каждом центре выполняли определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Показатель	Гомозиготная СГХС (n=17)
Мужской пол	6 (35%)
Возраст, годы	22 ± 13
Возраст постановки диагноза СГХС, годы	10 ± 8
Возраст включения в регистр, годы	21 ± 13
Возраст манифестации ССЗ*, годы	20 ± 11
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (≤55 лет – для мужчин, ≤60 лет – для женщин)	6 (35%)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 м²)	6 (35%)
Гипертония	3 (18%)
Фенотипические знаки СГХС	
Ксантомы	16 (94%)
Липоидная дуга роговицы	10 (59%)
Сердечно-сосудистые заболевания	
Ишемическая болезнь сердца	9 (53%)
Инфаркт миокарда	2 (12%)
Чрескожное коронарное вмешательство	2 (12%)
Коронарное шунтирование	3 (18%)
Стеноз аортального клапана	6 (35%)
Надклапанный стеноз аортального клапана	2 (12%)
Реваскуляризация сонных артерий	1 (6%)
Липидный профиль (максимальные уровни)	
Общий холестерин, ммоль/л	17,1 ± 4,1
ХС ЛНП, ммоль/л	16,1 ± 2,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 ± 0,6
Триглицериды, ммоль/л	1,2 ± 0,7
Липопротеид(а), мг/дл	71 [46; 134]

Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности. *Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных или бедренных артерий более 50%, клапанный или надклапанный стеноз аортального клапана.

по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$ (ммоль/л). В некоторых центрах определяли уровень липопротеида(а) [Лп(а)] и проводили генетический анализ дислипидемии. Сбор и анализ данных осуществляет компания Астон Групп (г. Москва, Россия).

Повторный визит проводился при личном контакте врач-пациент или интерактивном интервью (телефонный звонок или электронная почта) для оценки эффективности принимаемой ГЛТ и факта ССО. Конечная точка включала случаи фатальных и нефатальных ССО, в том числе операции реваскуляризации и госпитализации по ухудшению течения ИБС.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 24; IBM USA.

Результаты

Общая характеристика

В представленный анализ были включены данные 2305 пациентов с СГХС, динамика включения которых показана на рис. 1. Среди 2305 пациентов с СГХС 86% (n=1981) являются индексными пациентами, из них у 40% (n=799) имеется информация о 2261 родственнике. Среди родственников обследованы и имеют установленный диагноз СГХС 9% (n=211) пациентов: 1-я степень родства – 89%, 2-я степень родства – 10% и 1% – третья степень родства. Ежегодная динамика включения пациентов в регистр составила 274 ± 81 пациент.

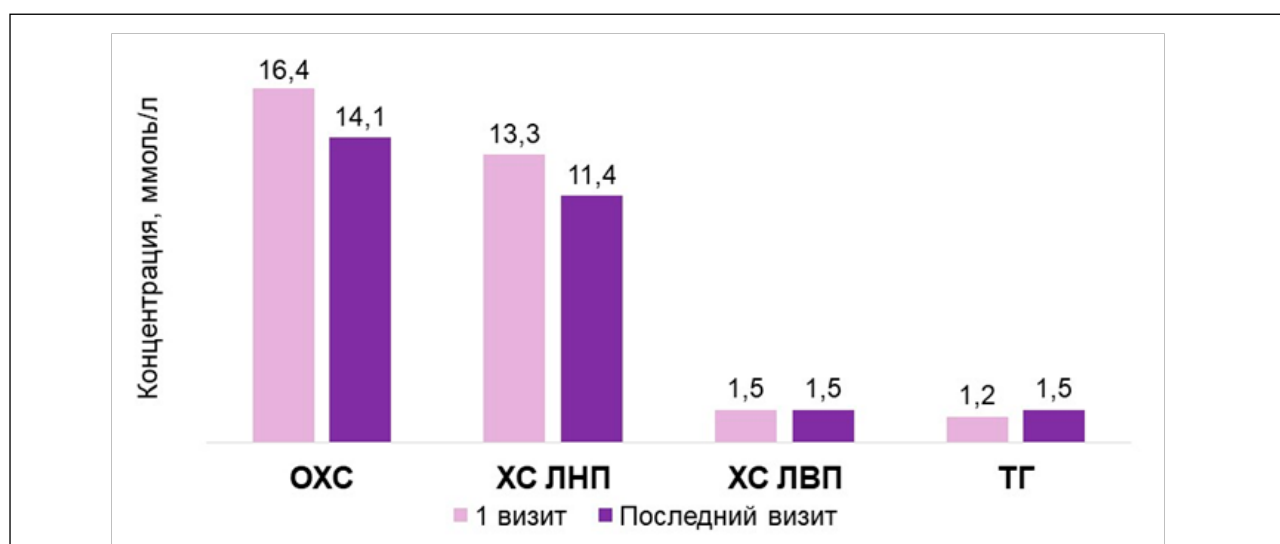
Гомозиготная СГХС

В регистр включены 17 больных с гомозиготной СГХС: 71% (n=12) взрослые и 29% (n=5) дети. ДНК-секвенирование проведено у 82% (n=14)

Таблица 2. Гиполипидемическая терапия у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=17)

Гиполипидемическая терапия	Первый визит	Последний визит	p
Без терапии	1 (6%)*	1 (6%)*	1,0
Статины + эзетимиб	16 (94%)	2 (12%)	<0,001
Статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9	0 (0%)	7 (40%)	<0,01
Статины + эзетимиб + аферез	0 (0%)	4 (24%)	0,1
Статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9 + аферез	0 (0%)	3 (18%)	0,2

Примечания: PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа. *Возраст пациента без гиполипидемической терапии – два года.

Рисунок 2. Гиполипидемическая терапия у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=17)

Примечания: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

пациентов, у 11 больных генетически верифицирована компаундная гетерозиготная СГХС и у троих – истинная гомозиготная форма.

Клинические характеристики пациентов с гомозиготной СГХС представлены в таблице 1.

Фенотипические признаки СГХС выявлялись у преобладающей доли больных, частота ксантомотоза достигала 94%. Не отмечено случаев сахарного диабета, курения и эпизодов нарушения мозгового кровообращения. ИБС выявлена у 53% пациентов и стеноз аортального клапана – у 35%. Среди больных с измеренным уровнем липопротеида(а) частота повышения его концентрации более 30 мг/дл достигала 89% (у 8 из 9 пациентов).

За период наблюдения 74 ± 13 месяцев зарегистрировано 5 ССО у четырех пациентов: одна операция коронарного шунтирования, одна каротидная эндартерэктомия, одно протезирование аортального клапана и у двоих пациентов внезапная сердечная смерть. По причине осложнений течения новой

коронавирусной инфекции умер один пациент.

При включении в регистр 94% (n=16) пациентов принимали статины в режиме высокой интенсивности и эзетимиб. В ходе наблюдения 82% (n=14) больных проведена интенсификация ГЛТ (табл. 2). Троим пациентам одобрена Министерством здравоохранения РФ терапия препаратом из класса ингибиторов микросомального белка-переносчика триглицеридов ломитапидом (не зарегистрирован на территории РФ).

На рисунке 2 представлена динамика показателей липидного профиля у пациентов с гомозиготной СГХС. За время наблюдения удалось добиться снижения уровня ОХС на 14% и ХС ЛНП на 15%. Целевых уровней ХС ЛНП не достиг ни один больной.

Гетерозиготная СГХС

В исследование включено 2288 пациентов с гетерозиготной СГХС: 94% (n=2151) взрослых, среди них 27% (n=581) в возрасте моложе 40 лет,

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Показатель	Гетерозиготная СГХС (n=2288)
Мужской пол	973 (43%)
Возраст, годы	48 ± 16
Возраст постановки диагноза СГХС, годы	46 ± 16
Возраст включения в регистр, годы	49 ± 16,2
Возраст манифестации ИБС, годы	50 ± 11
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (≤55 лет – мужчины, ≤60 лет – женщины)	1504 (70%)
Отягощенный наследственный анамнез по гиперхолестеринемии	1182 (55%)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 м²)	566 (25%)
Курение	335 (15%)
Гипертония	1228 (54%)
Сахарный диабет	96 (4%)
Фенотипические признаки СГХС	
Ксантомы	635 (28%)
Липоидная дуга роговицы	231 (10%)
Сердечно-сосудистые заболевания	
Ишемическая болезнь сердца	908 (40%)
Инфаркт миокарда	387 (17%)
Чрескожное коронарное вмешательство	376 (17%)
Коронарное шунтирование	155 (7%)
Стеноз аортального клапана	116 (5%)
Надклапанный стеноз аортального клапана	22 (1%)
Транзиторная ишемическая атака	28 (1%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	61 (3%)
Реваскуляризация сонных артерий	25 (1%)
Реваскуляризация артерий нижних конечностей	7 (0,3%)
Липидный профиль (максимальные уровни)	
Общий холестерин, ммоль/л	9,1 ± 2,3
ХС ЛНП, ммоль/л	6,5 ± 2,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5 ± 0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,8 ± 5
Липопротеид(а), мг/дл	20 [8; 70], 45,5 ± 55,5

Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

и 6% (n=137) детей. Согласно критериям DLCN, распределение по вероятности диагноза СГХС было следующим: у 35% (n=809) человек – определенный, у 55% (n=1255) – вероятный, у 10% (n=224) – возможный. Генетическое тестирование выполнено у 13% (n=288) больных, патогенные и вероятно-патогенные генетические варианты выявлены у 74% (n=213) пациентов: варианты в гене *LDLR* идентифицированы у 86% (n=183) пациентов, *APOB* – у 12% (n=26), *PCSK9* – у 2% (n=4).

Общая характеристика пациентов с гетерозиготной СГХС представлена в таблице 3.

Распространенными факторами риска были отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (70%) и гиперхолестеринемии (55%), гипертония (54%). ИБС выявлена у 40% больных. Среди пациентов с измеренным уровнем липопротеид(а) частота повышения его концентрации более 30 мг/дл достигала 42% (216 из 519 больных).

За время наблюдения в регистре с 2017 по 2022 год фатальные ССО произошли у 14 пациентов с гетерозиготной СГХС: у пяти больных – инфаркт миокарда, у троих – внезапная смерть, у одного – ишемический инсульт, у одного – геморрагический инсульт, у одного – разрыв аневризмы брюшной

Таблица 4. Характеристики больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от развития сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	Без ССО (n=973)	ССО (n=94)	p
Возраст, годы	47±15	54±11	<0,001
Мужской пол	389 (40%)	51 (54%)	<0,001
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (≤55 лет – мужчины, ≤60 – женщины)	639 (68%)	79 (84%)	<0,001
Гипертония	474 (49%)	74 (79%)	<0,001
Сахарный диабет	41 (4%)	8 (9%)	0,06
Ожирение (ИМТ≥30 м²)	189 (20%)	37 (39%)	<0,001
Курение	108 (11%)	16 (17%)	0,09
Вероятность диагноза СГХС			
Определенная СГХС	406 (42%)	31 (33%)	0,1
Вероятная СГХС	501 (52%)	51 (54%)	0,6
Возможная СГХС	66 (7%)	12 (13%)	<0,05
Липидный профиль			
Общий холестерин, ммоль/л	9,5±2,4	9,6±2,4	0,6
ХС ЛНП, ммоль/л	7,0±2,1	6,5±2,5	0,07
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,3±0,4	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,2	2,2±0,9	<0,001
Липопротеид(а), мг/дл	46 [9; 68]	71 [11; 120]	0,08

Примечания: ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

аорты, один пациент умер от осложнений COVID-19 и двое – по неуточнённой причине.

Динамическое наблюдение проведено у 47% (n=1067) больных. За период наблюдения 32±27 месяцев зарегистрировано 118 нефатальных ССО у 94 пациентов: инфаркт миокарда перенесли 15% (n=14) пациентов, транзиторную ишемическую атаку – 11% (n=10), нарушение мозгового кровообращения – 1% (n=1), 1% (n=1) – протезирование аортального клапана, 96% (n=90) больных выполнены операции реваскуляризации: 51% (n=48) – чрескожные коронарные вмешательства, 32% (n=30) операции коронарного шунтирования, 10% (n=9) – каротидные эндалтерэктомии и 3% (n=3) – реваскуляризация артерий нижних конечностей. В таблице 4 представлена характеристика больных с гетерозиготной СГХС в зависимости от наличия ССО.

Пациенты с развитием ССО были старше, в этой группе чаще отмечены мужской пол, гипертония, ожирение и отягощенный по ССЗ наследственный анамнез. Исходно они имели более низкие уровни ХС ЛВП и повышенные показатели триглицеридов. На рисунке 3 представлены кривые выживаемости, демонстрирующие значимую связь мужского пола, наличия гипертонии, ИБС, отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, концентрации Лп(а)≥30 мг/дл

с развитием новых ССО.

У пациентов с гетерозиготной СГХС отмечена положительная динамика в инициации ГЛТ (на 19%, p<0,001), в том числе статинами в режиме высокой интенсивности (на 11%, p<0,001) и в комбинации с эзетимибом (на 13%, p<0,001) (рис. 4). Интенсификация ГЛТ до трехкомпонентной, включающей также ингибиторы PCSK9, возросла с 2 до 9% (p<0,001). Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у этих пациентов увеличилась с 2% до 14% (менее 1,8 ммоль/л для – высокого риска и менее 1,4 ммоль/л – для очень высокого сердечно-сосудистого риска) (см. рис. 4).

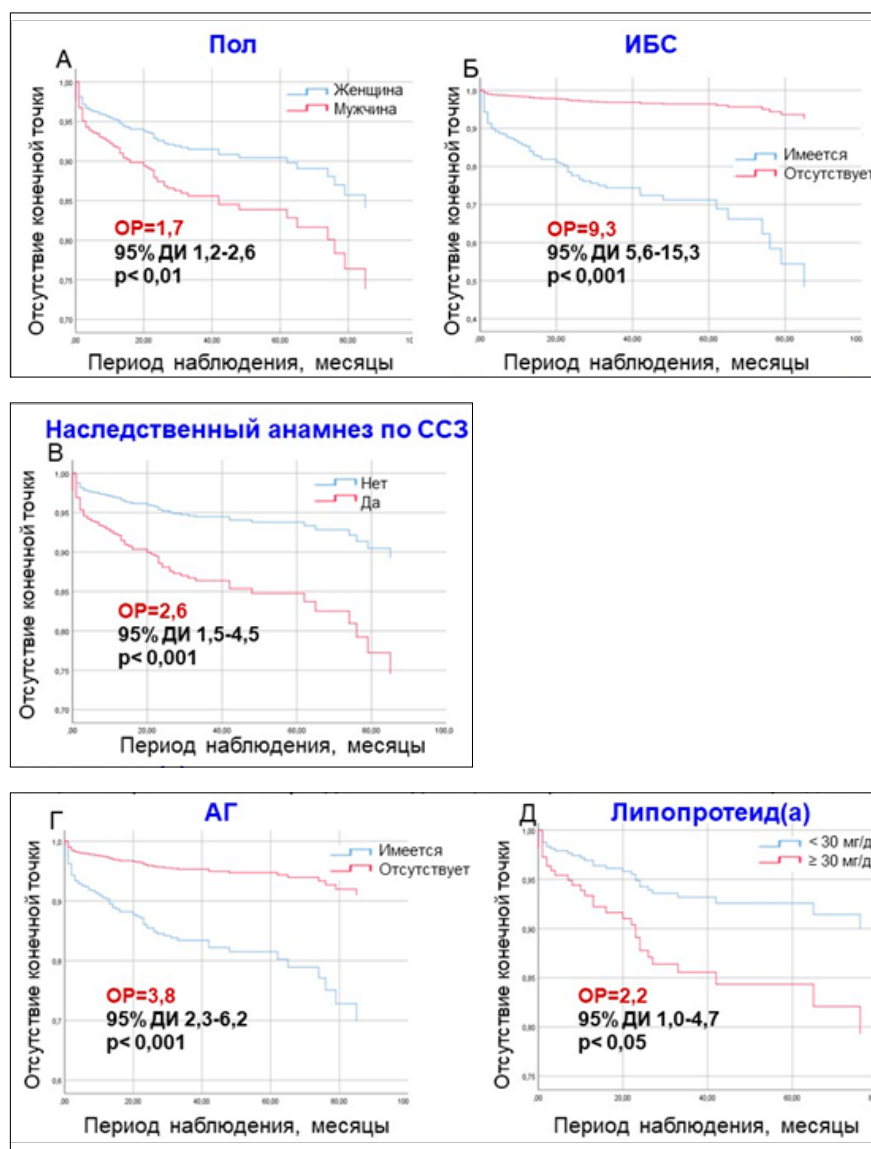
Интенсификация ГЛТ привела к снижению уровня ОХС – на 23%, ХС ЛНП на 32% (p<0,001 для обоих) (рис. 5).

Обсуждение

Представленное исследование является третьим отчетом работы регистра РЕНЕССАНС и включает пятилетний период наблюдения за пациентами с СГХС. Исследование имеет ряд уникальных особенностей, поскольку впервые в России описаны популяция детей с СГХС и самая крупная выборка пациентов с гомозиготной СГХС.

Первостепенно необходимо отметить ряд

Рисунок 3. Кривые Каплана-Майера для ССО в зависимости от пола (А), наличия ИБС (Б), отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ (В), гипертонии (Г) и концентрации липопротеида(а) (Д)



достижений регистра РЕНЕССАНС, которых удалось достичь спустя два года, после публикации трехлетнего наблюдения за участниками регистра [16]. Выявлена прогрессивная положительная динамика в назначении трехкомпонентной ГЛТ с 2 до 9% и в достижении целевых уровней ХС ЛНП с 2 до 14%. Данные изменения можно связать с увеличением доступности получения таргетной ГЛТ, в том числе посредством внедрения программы финансирования по лечению генно-инженерными биологическими препаратами в рамках клинико-статистических групп, куда включена терапия ингибиторами PCSK9. Данное направление позволило обеспечивать пациентов этим видом лечения как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ в рамках общего медицинского страхования.

Отдельно необходимо выделить увеличение в регистре доли пациентов с определенным и вероятным диагнозом гетерозиготной СГХС с 65% до 90%, что наряду с двукратным увеличением количества специалистов-липидологов и липидных центров свидетельствует об увеличении заинтересованности врачей в этом направлении медицины.

За последние два года, после представления нами результатов трехлетнего периода наблюдения в регистре РЕНЕССАНС, были опубликованы два ключевых исследования из международных регистров HICC и FHSC [13, 17]. Данные о больных с гомо- и гетерозиготной СГХС из регистра РЕНЕССАНС включены в эти международные регистры, поддерживаемые EAS.

Ретроспективный отчет экспертной группы меж-

Рисунок 4. Гиполипидемическая терапия и частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

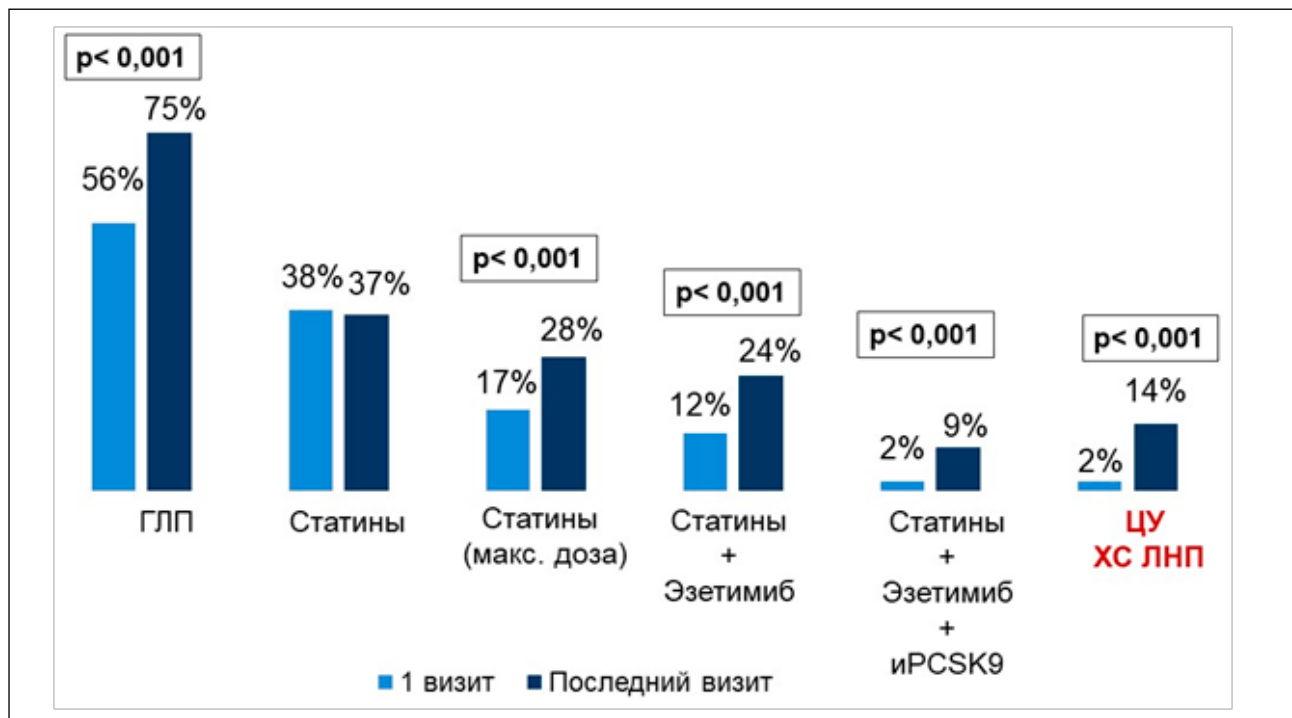
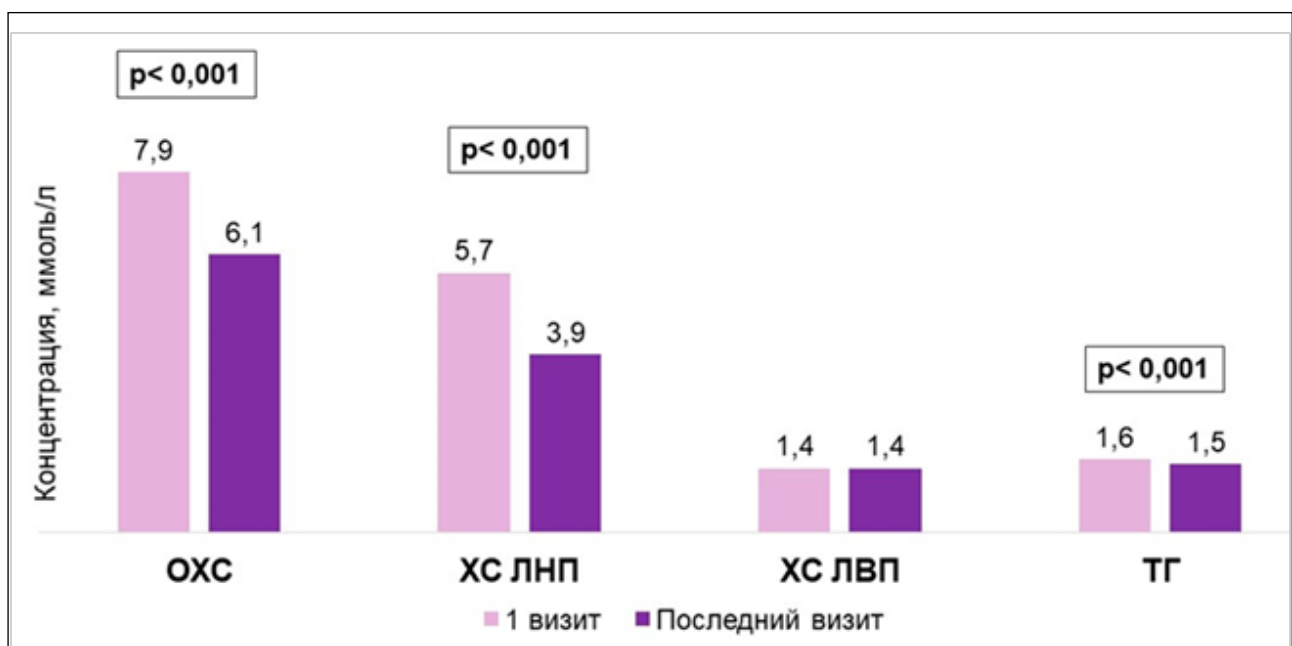


Рисунок 5. Динамика показателей липидного профиля пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией при включении в регистр и на последнем визите



Примечания: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

дународного регистра пациентов с гомозиготной СГХС NICC включил 751 пациента с гомозиготной СГХС из 38 стран-участниц [17]. Превалирующая доля больных были компаундными гетерозиготами ($n=565$ (75%)), значимых различий по полу не выявлено. Медиана возраста постановки диагноза гомозиготной СГХС составила 12,0 [5,5–27,0] лет.

На момент постановки диагноза 65 (9%) больных уже имели атеросклеротические ССЗ или аортальный стеноз. До инициации липидснижающей терапии уровень ХС ЛНП достигал 14,7 [11,6;18,4] ммоль/л. Среди 534 пациентов с подробно описанной ГЛТ 92% принимали статины, 64% – эзетимиб и 39% проводили аферез липопротеидов

[17]. Наблюдались значимые различия в уровне ХС ЛНП, использовании многокомпонентной ГЛТ и достижении целевых уровней ХС ЛНП в странах с высоким и низким уровнем дохода: концентрация ХС ЛНП – 3,9 [2,6–5,8] ммоль/л против 9,3 [6,7–12,7] ммоль/л, прием ГЛТ – 66% против 24% и достижение целевых уровней ХС ЛНП – в 21% случаев против 3%. В странах с низким уровнем дохода ССО манифестировали на 10 лет раньше: 24,5 [17,0;34,5 года], по сравнению со странами с высоким уровнем дохода 37,0 [29,0;49,0] лет, скорректированный коэффициент риска 1,64 (95% ДИ: 1,13–2,38) [17]. При анализе данных регистра НСС стоит отметить, что среди российских пациентов частота применения многокомпонентной медикаментозной ГЛТ сопоставима со странами с высоким уровнем дохода, но средние уровни ХС ЛНП остаются крайне высокими, как и частота ССО. Это свидетельствует о необходимости увеличения доступности в нашей стране экстракорпоральных методов лечения и новых терапевтических агентов (ломитапид, эвинакумаб, мипомерсен).

В кросс-секционное исследование регистра пациентов с гетерозиготной СГХС FHSC включены 42 167 больных из 56 стран-участниц [13]. Значимых различий по полу не выявлено. Медиана возраста участников при включении в регистр составляла 46,2 [34,3;58,0] года, средний возраст на момент постановки диагноза гетерозиготной СГХС – 44,4 [32,5;56,5] года, при этом 40% участников были моложе 40 лет на момент постановки диагноза. Распространенность ИБС достигала 17,4%, нарушения мозгового кровообращения – 2,1% атеросклеротических заболеваний периферических артерий – 5,2%. Среди пациентов, получавших гиполипидемические препараты, 81% (n=16803) – получали статины и 21% (n=3691) – комбинированную терапию, при этом высокоинтенсивная терапия назначалась мужчинам чаще, чем женщинам. Медиана уровня ХС ЛНП составила 5,4 [4,3;6,7] ммоль/л для пациентов, не принимающих липидснижающую терапию, и 4,2 [3,2;5,7] ммоль/л – для тех, кто был приведен к лечению. Концентрации ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л достигли 3% больных, и использование трехкомпонентной ГЛТ, включающей также ингибиторы PCSK9, было связано с увеличением частоты достижения целевых значений [13]. Несмотря на сопоставимый возраст постановки диагноза СГХС в регистрах FHSC и РЕНЕССАНС, количество пациентов моложе 40 лет в нашем регистре ниже (40% против 27%) и частота ИБС выше (17% против 40%). Но стоит отметить, что у пациентов из регистра РЕНЕССАНС чаще интенсифицировалась ГЛТ до многокомпонентной (33% против 21% в регистре FHSC) и большее количество больных достигли целевых уровней ХС ЛНП (14% против 3% в регистре FHSC). Таких значимых различий в интенсификации ГЛТ и достижении целевых уровней ХС ЛНП удалось

достичь за предшествующие два года, поскольку данные трехлетнего периода наблюдения в регистре РЕНЕССАНС [16] сопоставимы по этим показателям с FHSC [13]. Этот вывод доказывает эффективность методов привлечения внимания врачей к проблеме СГХС, информирования о новых возможностях ГЛТ и работы новых каналов обеспечения медикаментозной терапией в рамках общего медицинского страхования. Наряду с применением статинов, эзетимиба и моноклональных антител, ингибирующих PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб), с 2022 года в список жизненно важных лекарственных средств включен препарат инклисиран, который представляет собой малую интерферирующую РНК, нацеленную на матричную РНК PCSK9. Рандомизированные клинические исследования показали сопоставимую эффективность алирокумаба и эволокумаба с инклисираном в снижении уровня ХС ЛНП при более редком режиме введения для инклисирана (два раза в год) [18].

С момента создания регистра РЕНЕССАНС количество липидных центров, специалистов-липидологов и участвующих в исследовании регионов РФ увеличилось двукратно. Поскольку СГХС является генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, крайне важным являются ранняя идентификация больных, проведение каскадного скрининга родственников индексного пациента и назначение адекватной гиполипидемической терапии. Наблюдение в регистре и получение рекомендаций специалистов-липидологов является ключевым моментом в ведении пациентов с СГХС. Это подтверждают данные проведенного в США исследования, где было показано, что только 54% врачей общей практики и кардиологов рекомендовали бы каскадный скрининг взрослых родственников индексного пациента с СГХС и только 7% – скрининг детям в возрасте 2–8 лет [19]. Наряду с каскадным скринингом, позволяющим выявить родственников с СГХС, высокоэффективными методами являются универсальный, таргетный и оппортунистический скрининги для выявления индексных пациентов с СГХС [20]. В 2021 году опубликован проект Национального общества по изучению атеросклероза, в котором представлена необходимость расширения сети липидных центров на территории РФ для решения проблемы раннего выявления и лечения пациентов с наследственными дислипидемиями [21]. Повсеместная организация липидных центров, внедрение всех видов скрининга наследственных дислипидемий на национальном уровне и своевременное назначение ГЛТ приведет к снижению кумулятивного воздействия ХС ЛНП, снижая пороговый возраст манифестации атеросклеротических ССЗ [22], что особенно важно у пациентов с СГХС.

Заключение

Пятилетнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует прогрессивное увеличение приверженности ГЛТ и частоты использования многокомпонентных схем лечения. Количество пациентов, достигших целевого уровня атерогенных липопротеидов, остается низким, что обосновывает необходимость в увеличении доступности к новым терапевтическим агентам и экстракорпоральным методам лечения, в особенности для больных с гомозиготной СГХС. Мужской пол, гипертензия, ИБС,отягощенный анамнез по ССЗ и концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл остаются ведущими факторами, ассоциированными с увеличением риска развития ССО. Пациенты с СГХС являются крайне уязвимой группой больных ввиду очень высокого риска развития как новых атеросклеротических ССЗ, так и повторных ССО.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Научная работа выполнена при поддержке компаний «Амджен», «Санофи». Участие сотрудников СПбГУ в регистре поддерживается, в частности, грантом Минобрнауки №075–15–2022–1110. Авторы благодарят компанию Aston Health за техническую организацию и ведение регистра «РЕНЕССАНС», а также Дмитриеву Наталию Юрьевну за статистическую и аналитическую подготовку данных для статьи.

Список литературы / References

1. Friedman M, Friedland GW. *Medicine's 10 greatest discoveries*. New Haven (CT): Yale University Press; 1998.
2. Mehta NJ, Khan IA. *Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century*. *Tex Heart Inst J*. 2002;29:164-171.
3. Anitschkow N, Chalatow S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat*. 1913;24:1-9.
4. Anitschkow N, Chalatow S. *Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterolin steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalatow, translated by Mary Z. Pelias, 1913*. *Arteriosclerosis*. 1983;3:178-182. doi: 10.1161/01.ATV.3.2.178.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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;34(45):3478-3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehb273.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
8. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1384-1394. doi: 10.1093/eurheartj/ehw028.
9. Bebeshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
10. Meshkov AN, Ersbova AI, Shalnova SA, Alieva AS, Bazhan SS, Barbarash OL, et al. Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24-32. In Russian. (Мешков А.Н., Еришова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепа Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубочева И.А., Черных Т.М., Шутемова Е.А., Дранкина О.М., Бойцов С.А. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):24-32.) doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17.

11. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sbarabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-1759. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
12. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozbkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):7-13. In Russian. (Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразильде-ева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Ершова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараи О.Л., Капитал В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Сластикова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполлипидемической терапии (ПЕНЕСАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):7-13.) doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
13. 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):1713-1725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
14. Stock JK. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICC) registry: Levelling up access to treatment urgently needed. *Atherosclerosis*. 2022;346:84-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.008.
15. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-2157. doi: 10.1093/eurheartj/ebu274.
16. Chubykina UV, Ezbov MV, Ershova AI, Mesbkov AN, Rozbkova TA, Bliznyuk SA, et al. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry. *Cardiology Bulletin*. 2020;15(3):27-36. In Russian. (Чубыкина У.В., Ежов М.В., Дупляков Д.В., Садыкова Д.И., Сластикова Е.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Рожкова Т.А., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Качковский М.А., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Космачева Е.Д., Кушнарева Ю.Б., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Сальченко В.А., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Помогайбо Б.В., Капитал В.В., Барбараи О.Л., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Егорова А.В., Серебренникова М.П., Шапошник И.И. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполлипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра ПЕНЕСАНС. *Кардиологический вестник*. 2020;15(3):27-36.) doi: 10.36396/MS.2020.16.3.004.
17. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al.; Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
18. Pirillo A, Catapano AL. Inclisiran: How Widely and When Should We Use It? *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(10):803-811. doi: 10.1007/s11883-022-01056-0.
19. Peterson AL, Bang M, Block RC, Wong ND, Karalis DG. Cascade Screening and Treatment Initiation in Young Adults with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2021;10(14):3090. doi: 10.3390/jcm10143090.
20. Chubykina UV, Afanasyeva OI, Tmoyan NA, Ezbov MV. Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;2(39):43-48. In Russian. (Чубыкина У.В., Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;2(39):43-48.) doi: 10.34687/2219-8202
21. Ezbov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, Gurevich VS, Vezikova NN, Sadykova DI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4489. In Russian. (Ежов М.В., Барбараи О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И., Сергиенко И.В., Капитал В.В., Мешков А.Н., Дупляков Д.В., Соколов А.А., Бойцов С.А. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(6):4489.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4489.
22. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):S172-177. doi: 10.1194/jlr.R800091-JLR200.