

Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гипOLIПидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС

ЧУБЫКИНА У.В.¹, ЕЖОВ М.В.¹, ЕРШОВА А.И.², МЕШКОВ А.Н.², РОЖКОВА Т.А.¹, БЛИЗНЮК С.А.², ТМОЯН Н.А.¹, КАЧКОВСКИЙ М.А.³, ГЕНКЕЛЬ В.В.⁴, ГУРЕВИЧ В.С.⁵, УРАЗГИЛЬДЕЕВА С.А.⁵, ТРЕГУБОВ А.В.⁵, КОНОВАЛОВА Т.В.⁵, ВОЕВОДА М.И.⁶, БАЖАН С.С.⁶, ТИМОШЕНКО О.В.⁶, ВОРОБЬЕВ А.С.⁷, АСТРАХАНЦЕВА И.Д.⁷, СОКОЛОВ А.А.⁸, ТИШКО В.В.⁸, БОЕВА О.И.⁹, БОЛОТОВА Е.В.¹⁰, НАМИТОВ А.М.¹⁰, КОСМАЧЕВА Е.Д.¹⁰, КУШНАРЕВА Ю.Б.¹¹, КОРНЕВА В.А.¹², КУЗНЕЦОВА Т.Ю.¹², БОГДАНОВ Д.Ю.¹³, ЧИЧИНА Е.Е.¹⁴, СОЛОВЬЕВ В.М.¹⁵, ДУПЛЯКОВ Д.В.¹⁶, САЛЬЧЕНКО В.А.¹⁶, МАКОГОНЕНКО В.И.², ГАЛЯВИЧ А.С.¹⁷, САДЫКОВА Д.И.¹⁷, ПОМОГАЙБО Б.В.¹⁸, КАШТАЛАП В.В.¹⁹, БАРБАРАШ О.А.¹⁹, ШУТЕМОВА Е.А.²⁰, ИСАЕВА И.Г.²⁰, ХОХЛОВ Р.А.²¹, АВДЕЕВА И.В.²², ОЛЕЙНИКОВ В.Э.²², КОНСТАНТИНОВ В.О.²³, АЛИЕВА А.С.²⁴, ОВСЯННИКОВА В.В.²⁵, ФУРМЕНКО Г.И.²⁵, ЧЕРНЫХ Т.М.²⁵, АБАШИНА О.Е.²⁶, ДЖАНИБЕКОВА А.Р.²⁷, ГАЛИМОВА Л.Ф.²⁸, СЛАСТНИКОВА Е.С.²⁸, ДУПЛЯКОВА П.Д.²⁹, ЕГОРОВА А.В.³⁰, СЕРЕБРЕНИЦКАЯ М.П.³¹, ШАПОШНИК И.И.⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15А, Москва, 121552, Российская Федерация; ² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, ул. Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация; ³ Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, 227, Самара, Самарская обл., 443001, Российская Федерация; ⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, 64, Челябинск, Челябинская обл., 454092, Российская Федерация; ⁵ Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; ⁶ НИИТПМ — филиал ИШГ СО РАН, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, Российская Федерация; ⁷ БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», пр. Ленина, 69/1, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ, 628403, Российская Федерация; ⁸ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Малая Черкизовская, 7, Москва, 107392, Российская Федерация; ⁹ ГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Мира, 310, Ставрополь, Ставропольский край, 355017, Российская Федерация; ¹⁰ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница ⁹¹ им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Российская, 140, Краснодар, Краснодарский край, 350901, Российская Федерация; ¹¹ ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России ул. Светлая, д. 11, Красногорск, Московская обл., 143409, Российская Федерация; ¹² ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Респ. Карелия, 185035, Российская Федерация; ¹³ КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница ⁹¹», Садовая ул., 22, Владивосток, Приморский край, 690078, Российская Федерация; ¹⁴ ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», пр. Мира, 430, Южно-Сахалинск, Сахалинская обл., 693004, Российская Федерация; ¹⁵ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтишева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», ул. Талдомская, 2, Москва, 125412, Российская Федерация; ¹⁶ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ул. Аэродромная, 43, Самара, Самарская обл., 443070, Российская Федерация; ¹⁷ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бутлерова, 49, Казань, Респ. Татарстан, 420012, Российская Федерация; ¹⁸ ФГБУ «413 военный госпиталь» Минобороны России, д. 81, просп. Маршала Жукова, Волгоград, Волгоградская обл., 400010, Российская Федерация; ¹⁹ ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Сосновый б-р, 6, Кемерово, Кемеровская обл., 650000, Российская Федерация; ²⁰ ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Советская ул., 28, Иваново, Ивановская обл., 153012, Российская Федерация; ²¹ АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», пл. Ленина, 5а, Воронеж, Воронежская обл., 394018, Российская Федерация; ²² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ул. Красная, 40, Пенза, Пензенская обл., 440026, Российская Федерация; ²³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр., 47, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация; ²⁴ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация; ²⁵ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Студенческая ул., 10, Воронеж, Воронежская обл., 394036, Российская Федерация; ²⁶ ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ул. Ташкентская, 159, Самара, Самарская обл., 443095, Российская Федерация; ²⁷ ГБУЗ СК «Городская клиническая больница ⁹³ г. Ставрополя», ул. Ленина, 417, Ставрополь, Ставропольский край, 355029, Российская Федерация; ²⁸ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, ул. Оренбургский тракт, 140, Казань, Респ. Татарстан, 420064, Российская Федерация; ²⁹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Арцыбушевская, 171, Самара, Самарская обл., 443001, Российская Федерация; ³⁰ ГБУЗ «Самарская городская поликлиника ⁹¹», ул. Маршала Устинова, 10, Самара, Самарская обл., 443028, Российская Федерация; ³¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», ул. Народная, 21, к. 2, Санкт-Петербург, 193079, Российская Федерация.

Резюме

Цель. Целью исследования явилась оценка эффективности и приверженности гиполипидемической терапии, частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 3-летнего периода наблюдения в рамках регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого Сердечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффективНоСТЬю проводимой гиполипидемической терапии).

Материал и методы. РЕНЕССАНС является открытым национальным наблюдательным исследованием 4и включает больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВССР). Учитывали наличие факторов риска атеросклероза, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гиполипидемическую терапию. В каждом центре выполняли определение концентрации: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень липопротеида(а) измеряли методом иммуноферментного анализа в некоторых центрах. При оценке частоты конечной точки, включавшей фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), проводили анализ Каплана — Майера.

Результаты. В регистр включено 1570 (средний возраст 54,0±14,6 лет) пациентов с СГХС и 121 (63,5±10,9 лет) больной с ОВССР. В группе СГХС динамическое наблюдение проведено у 594 пациентов (38%) в течение 23,6±14,6 месяцев, конечная точка зарегистрирована у 9% больных. Мужской пол (относительный риск 2,1; 95% доверительный интервал 1,13–3,66; $p<0,01$), гипертония (2,8; 1,4–5,2; $p<0,01$), ишемическая болезнь сердца (6,8; 3,5–13,2; $p<0,0001$), отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (2,1; 1,1–3,9; $p<0,05$) и концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл (2,8; 1,1–7,7; $p<0,05$) явились предикторами развития ССО. В группе СГХС отмечено снижение уровня ОХС от исходного на 19%, ХС ЛНП на 25% ($p<0,001$ для обоих), целевых значений ХС ЛНП достигли 2% больных. В группе ОВССР динамическое наблюдение проведено у 72 (60%) пациентов в течение 19,7±5,8 месяцев. Ни один больной не достиг целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л.

Заключение. Трехлетнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует усиление приверженности гиполипидемической терапии. С увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СГХС ассоциированы мужской пол, наличие гипертонии, ишемической болезни сердца, отягощенного анамнеза по ССЗ и высокий уровень липопротеида(а).

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, регистр, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, очень высокий риск, гиполипидемическая терапия.

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

CHUBYKINA U.V.¹, EZHOV M.V.¹, ERSHOVA A.I.², MESHKOV A.N.², ROZHKOVA T.A.¹, BLIZNJUK S.A.², TMOYAN N.A.¹, KACHKOVSKIY M.A.³, GENKEL V.V.⁴, GUREVICH V.S.⁵, URAZGILDEEVA S.A.⁵, TREGUBOV A.V.⁵, KONOVALOVA T.V.⁵, VOEVODA M.I.⁶, BAZHAN S.S.⁶, TIMOSHENKO O.V.⁶, VOROBEV A.S.⁷, ASTRAHANCEVA I.D.⁷, SOKOLOV A.A.⁸, TISHKO V.V.⁸, BOEVA O.I.⁹, BOLOTOVA E.V.¹⁰, NAMITOKOV A.M.¹⁰, KOSMACHEVA E.D.¹⁰, KUSHNARJOVA JU.B.¹¹, KORNEVA V.A.¹², KUZNECOVA T.JU.¹², BOGDANOV D.JU.¹³, CHICHINA E.E.¹⁴, SOLOVEV V.M.¹⁵, DUPLJAKOV D.V.¹⁶, SALCHENKO V.A.¹⁶, MAKOGONENKO V.I.², GALJAVICH A.S.¹⁷, SADYKOVA D.I.¹⁷, POMOGAJBO B.V.¹⁸, KASHTALAP V.V.¹⁹, BARBARASH O.L.¹⁹, SHUTEMOVA E.A.²⁰, ISAEVA I.G.²⁰, HOHLOV R.A.²¹, AVDEEVA I.V.²², OLEJNIKOV V.JE.²², KONSTANTINOV V.O.²³, ALIEVA A.S.²⁴, OVJSANNIKOVA V.V.²⁵, FURMENKO G.I.²⁵, CHERNYH T.M.²⁵, ABASHINA O.E.²⁶, DZHANIBEKOVA A.R.²⁷, GALIMOVA L.F.²⁸, SLASTNIKOVA E.S.²⁸, DUPLJAKOVA P.D.²⁹, EGOROVA A.V.³⁰, SEREBRENICKAJA M.P.³¹, SHAPOSHNIK I.I.⁴

¹Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, 121552, Moscow, Russian Federation; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ³Medical University "Reaviz", Samara; ⁴South-Ural State Medical University, Chelyabinsk; ⁵Center of Atherosclerosis and Disorders of Lipid Metabolism, St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁶Research Institute for treatment and preventive medicine, Novosibirsk; ⁷District Cardiac Dispensary, Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery, Surgut; ⁸Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg; ⁹Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol; ¹⁰SRI — S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital ⁹¹, Ministry of Health of Krasnodarsky Krai, Krasnodar; ¹¹A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital ⁹³, Moscow Region; ¹²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ¹³Vladivostok Clinical Hospital ⁹¹, Vladivostok; ¹⁴Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk; ¹⁵Yu. E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ¹⁶Samara Region Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ¹⁷Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁸413 Military hospital, Volgograd; ¹⁹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²⁰Cardiology Dispensary, Ivanovo; ²¹Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Voronezh; ²²Penza State University, Penza; ²³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ²⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²⁵N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh; ²⁶V. D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²⁷City Clinical Hospital ⁹³, Stavropol; ²⁸Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan; ²⁹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia. ³⁰Samara city clinic ⁹¹, Samara; ³¹"Hospital for veterans of wars", St. Petersburg.

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness and adherence to hypolipidemic therapy, the frequency of cardiovascular events (CVE) during the 3-year follow-up in 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 patients with familial hypercholesterolemia (FH), as well as patients of very high cardiovascular risk (VHR). We took into consideration atherosclerosis risk factors and history of cardiovascular diseases (CVD), adherence to hypolipidemic therapy. Concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 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-Mayer analysis was performed to assess the frequency of fatal and nonfatal CVE.

Results. The Registry consisted of 1570 (mean age 54.0 ± 14.6 years) FH patients and 121 (63.5 ± 10.9 years) VHR patients. Data of 594 patients (38%) who had follow-up visits were obtained in FH patients, follow-up duration 23.6 ± 14.6 months, 54 (9%) patients experienced CVE. Male sex (hazard ratio 2.1; 95% confidence interval 1.13-3.66, $p < 0.01$), hypertension ($2.8; 1.4-5.2$; $p < 0.01$), ischemic heart disease ($6.8; 3.5-13.2$; $p < 0.0001$), family history of CVD ($2.1; 1.1-3.9$, $p < 0.05$) and lipoprotein(a) level ≥ 30 mg/dl ($2.8; 1.1-7.7$; $p < 0.05$) were predictors of CVE. In FH patients the level of TC decreased by 19%, LDL-C by 25% ($p < 0.001$ for both). Data on 72 VHR patients (60%) were obtained with follow-up duration of 19.7 ± 5.8 months. No patient achieved the target LDL-C level of less than 1.4 mmol/L.

Conclusion. Three-year follow-up of participants in the RENAISSANCE registry shows an enhanced adherence to hypolipidemic therapy. In FH patients the increased risk of new CVE is associated with male sex, hypertension, CHD, family history of CVD and lipoprotein(a) level ≥ 30 mg/dl.

Key words: familial hypercholesterolemia; registry; atherosclerotic cardiovascular diseases; very high risk, lipid-lowering therapy.

Сведения об авторах:

Чубыкина Ульяна Валериевна — лаборант-исследователь лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (ответственный автор); тел: 8 (916) 551-70-57, e-mail: uliankachubykina@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2760-2792

Ежов Марат Владиславович — д. м. н., гл. н. с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, тел: 8 (495) 414-60-67, ORCID: 0000-0002-1518-6552

Ершова А.И. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. ORCID: 0000-0001-5989— 6233, Рожкова Т.А. ORCID: 0000-0003-3971-2606, Близинок С.А. ORCID: 0000-0002-2619— 1592, Тмоян Н.А. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Качковский М.А. ORCID: 0000— 0002-3628-5146, Генкель В.В. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Гуревич В.С. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Уразгильдеева С.А. ORCID: 0000-0003-3046-372X, Трегубов А.В. ORCID: 0000-0002-9118-5850, Воевода М.И. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Бажан С.С. ORCID: 0000-0001— 6170-3883, Тимошенко О.В. ORCID: 0000-0001-7226-3043, Соколов А.А. ORCID: 0000-0001-7004-0903, Тишко В.В. ORCID: 0000-0003-4696-3569, Боева О.И. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Болотова Е.В. ORCID: 0000-0001-6257-354X, Намитокоев А.М. ORCID: 0000-0002-5866-506X, Кушнарева Ю.Б. ORCID: 0000-0002— 1931-5390, Корнева В.А. ORCID: 0000-0003-2231-4695, Кузнецова Т.Ю. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Богданов Д.Ю. ORCID: 0000-0002-8388-5566, Чичина Е.Е. ORCID: 0000-0002-1884-053X, Соловьев В.М. ORCID: 0000-0003-4608-0168, Дупляков Д.В. ORCID: 0000-0002-6453— 2976, Сальченко В.А. ORCID: 0000-0001-9254-3544, Макогоненко В.И. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Галявич А.С. ORCID: 0000— 0002-4510-6197, Салыкова Д.И. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Помогайко Б.В. ORCID: 0000-0003-0093-0868, Кашталап В.В. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Барбараш О.А. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Шутемова Е.А. ORCID: 0000-0002— 5324-3570, Исаева И.Г. ORCID: 0000-0001-6738-3518, Хохлов Р.А. ORCID: 0000— 0002-3539-026X, Авдеева И.В. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Олейников В.Э. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Константинов В.О. ORCID: 0000-0003-0805-1593, Алиева А.С. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Овсянникова В.В. ORCID: 0000-0003— 0715-5905, Фурменко Г.И. ORCID: 0000-0001-9112-505X, Черных Т.М. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Абашина О.Е. ORCID: 0000-0002-5302-6381, Джанибекова А.Р. ORCID: 0000-0002-4719-9980, Галимова Л.Ф. ORCID: 0000-0001-5576-5279, Сланикова Е.С. ORCID: 0000-0002-1732— 7443, Дуплякова П.Д. ORCID: 0000-0003— 2773-1682, Шапошник И.И. ORCID: 0000-0002-7731-7730.

Актуальность

Ведущей причиной смертности в Российской Федерации (РФ), как и в большинстве стран мира, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе у лиц трудоспособного возраста [1]. Вклад нарушений липидного обмена в смертность от ССЗ атеросклеротического генеза был показан при анализе данных Фрамингемского исследования [2].

В РФ более половины лиц трудоспособного возраста имеют повышенный уровень общего холестерина (ОХС) [3, 4]. Более того, при сравнении распространенности ГХС в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология

сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в некоторых регионах России) с результатами программы мониторинга артериальной гипертензии выявлено увеличение ГХС в стране [5] при низком охвате гиполлипидемической терапией [6]. Наследственные причины ГХС в реальной клинической практике недооценивают [7]. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым частым моногенным заболеванием [8], и в мире насчитывается 13 миллионов пациентов [9]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность СГХС в Кемеровской и Тюменской областях достигает 1:125, исходя из чего можно предполагать, что в нашей стране пациентов с СГХС может быть более 1 000 000 [10].

Рисунок 1. Регионы-участники регистра РЕНЕССАНС

Примечание. Более темный цвет отражает большее количество включенных пациентов. Список регионов-участников: Волгоградская область, Воронежская область, Ивановская область, Кемеровская область, Краснодарский край, Москва, Новосибирская область, Пензенская область, Приморский край, Республика Карелия, Республика Татарстан, Самарская область, Санкт-Петербург, Свердловская область, Ставропольский край, Ханты-Мансийский автономный округ, Челябинская область.

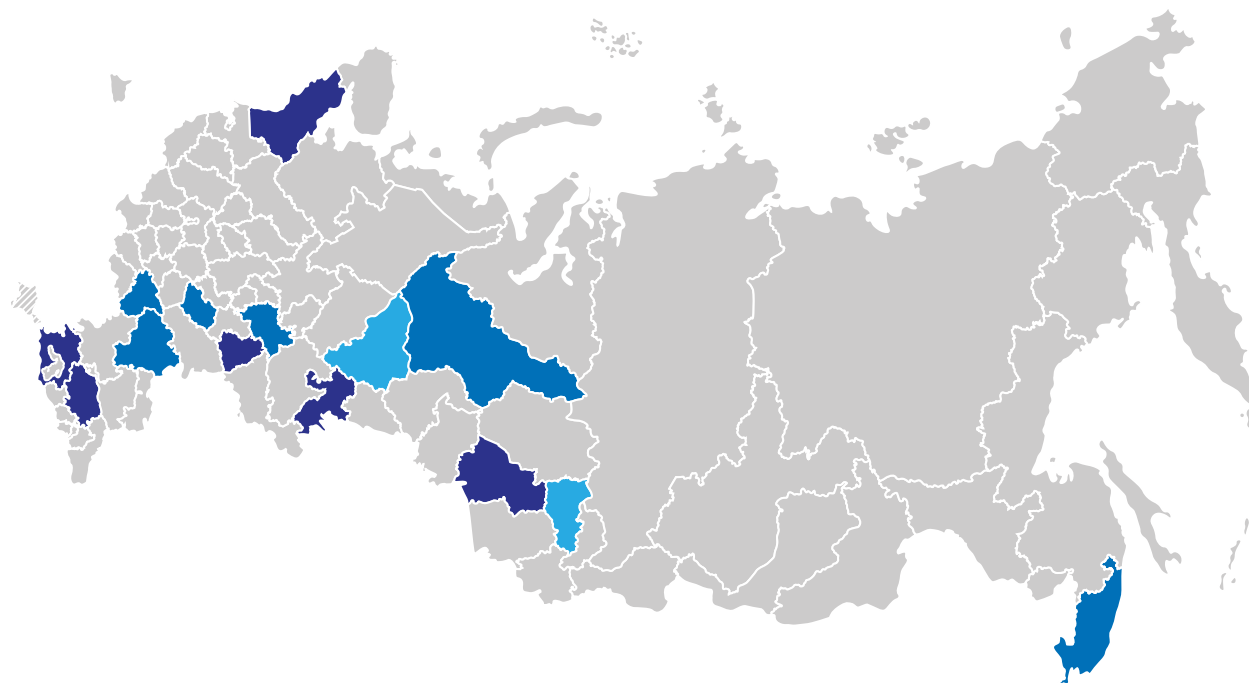


Рис. 2. Динамика включения пациентов в регистр РЕНЕССАНС

Примечание. ОВССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск.

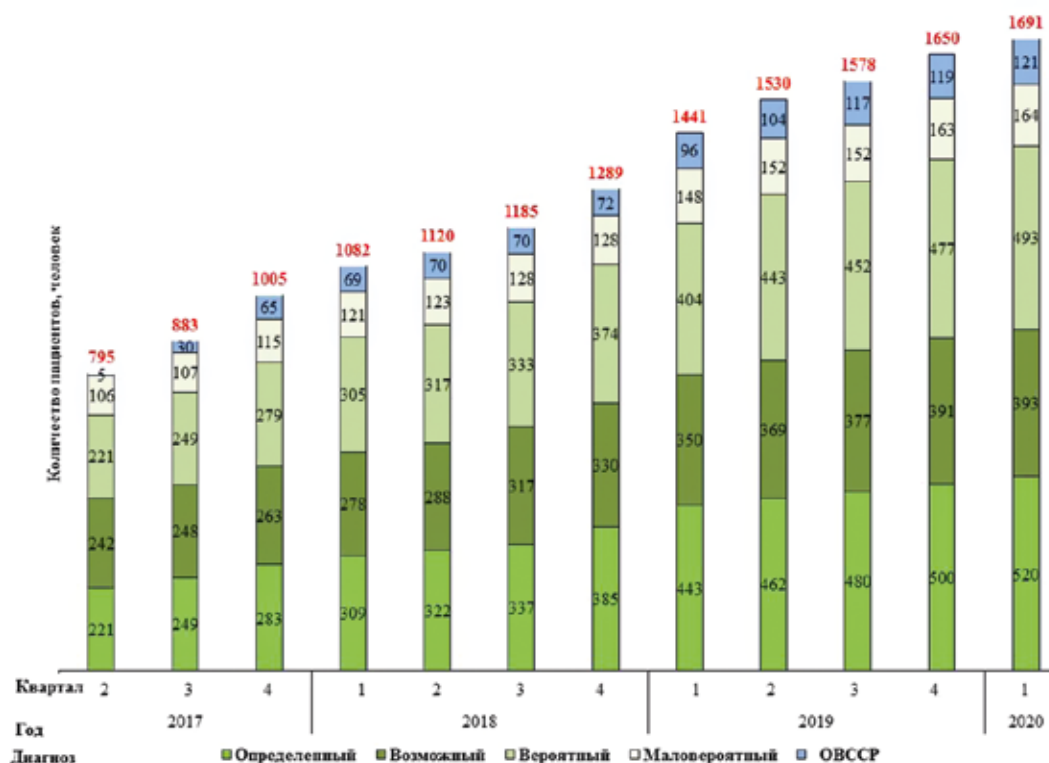


Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	ОВССР (n=121)	СГХС (n=1570)	P
Мужской пол	82 (68%)	632 (40%)	<0,001
Возраст, лет	63,5±10,9	54,0±14,6	<0,001
Ожирение	89 (74%)	1024 (65%)	0,06
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±3,7	30,3±12,0	0,2
Курение	49 (41%)	468 (30%)	0,01
Артериальная гипертония	99 (82%)	986 (63%)	<0,001
Сахарный диабет	78 (65%)	71 (5%)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	104 (86%)	509 (32%)	<0,001
Инфаркт миокарда	59 (49%)	286 (18%)	<0,001
Чрескожное коронарное вмешательство	46 (38%)	274 (17%)	<0,001
Коронарное шунтирование	20 (17%)	115 (7%)	<0,001
Транзиторная ишемическая атака	9 (7%)	24 (2%)	<0,001
Острое нарушение мозгового кровообращения	17 (14%)	47 (3%)	<0,001
Реваскуляризация сонных артерий	9 (7%)	18 (1%)	<0,001
Реваскуляризация артерий нижних конечностей	2 (2%)	7 (0,1%)	0,07
ОХС, ммоль/л	5,2±1,9	8,0±2,3	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±1,6	5,7±3,2	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,4±0,4	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,8±1,8	1,8±1,1	0,9
Лп(a), мг/дл	30 [26;15]	44[20;95]	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее±стандартное отклонение или медиана [25%; 75%]. ОВССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, Лп(a) — липопротеид(a).

Национальные регистры играют важную роль в мониторинге пациентов, оценке объема необходимой медицинской помощи с планированием финансовых ресурсов и обучении специалистов, пациентов и населения в целом. В 2013 году Национальным обществом атеросклероза была инициирована Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных СГХС [11], которая в 2017 году была преобразована в регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недооцененной эффективностью проводимой гиполлипидемической терапии) [13]. РЕНЕССАНС охватывает не только лиц с гетерозиготной СГХС, но и больных с имеющимися атеросклеротическими ССЗ, у которых современная гиполлипидемическая терапия (ГЛТ) не позволяла добиться целевого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Регистр РЕНЕССАНС является частью всемирной инициативы FH Studies Collaboration (FHSC), созданной Европейским обществом атеросклероза (EAS) и включающей более 70 стран-участников [12]. Представленная работа посвящена 3-летнему периоду наблюдения за пациентами в регистре РЕНЕССАНС, оценке частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), эффективности и приверженности ГЛТ.

Материалы и методы

Анализ проведен на основании данных регистра РЕНЕССАНС [14], который является открытым национальным наблюдательным исследованием и включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВССР).

В данное исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной гетерозиготной СГХС, диагностированной с использованием критериев Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) и Simon Broome Registry, и пациенты ОВССР с недостижением целевого уровня ХС ЛНП. Критериям ОВССР соответствовало отсутствие диагноза СГХС, неэффективность ГЛТ и наличие одного из нижеперечисленных состояний: ССЗ атеросклеротического генеза; сахарный диабет с поражением органов-мишеней или несколькими факторами риска атеросклероза; тяжелая хроническая болезнь почек и относительный риск развития в ближайшие 10 лет первого фатального атеросклеротического ССО по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)≥10%. Больные включались в 30 центрах-участниках из 17 регионов РФ за период с 2017 по I квартал 2020 года (рисунок 1).

После подписания информированного согласия пациенты были опрошены и осмотрены врачами — участниками регистра. Были разработаны 2 регистрационных фор-

мы: для больных СГХС и ОБССР. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Сбор анамнеза включал наличие факторов риска атеросклероза и имеющиеся ССЗ, соблюдение диеты и прием ГЛТ. Лица, включенные в исследование, проходили исходное и контрольное обследование в медицинских центрах — участниках программы. В каждом центре выполняли определение концентрации: ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали 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)]. Сбор и анализ данных осуществляет компания «Астон Групп» (г. Москва, Россия).

Динамический визит проводился при личном контакте врач — пациент или посредством телефонного интервью для оценки эффективности принимаемой ГЛТ и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Конечная точка включала случаи фатальных и нефатальных ССО, в том числе операции ревазуляризации и госпитализации по ухудшению течения ИБС.

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

Результаты

Общая характеристика больных

В общий анализ были включены данные 1691 пациента в период с 2017 года по март 2020 года. Динамика вклю-

чения пациентов показана на рисунке 2. Большая часть (93%) включенных пациентов относилась к потенциальной СГХС (n=1570), из них доля больных с определенной и вероятной СГХС составила 65% (n=1013). Категории ОБССР соответствовал 121 пациент (7%). Согласно критериям DLCN, распределение по вероятности диагноза СГХС было следующим: у 520 человек — определенный (33%), 493 — вероятный (31%), 393 — возможный (25%) и 164 пациента имели маловероятный диагноз (10%). Посредством каскадного скрининга индексных пациентов идентифицировано 83 родственника с потенциальной СГХС (5%). Ежегодная динамика включения пациентов в регистр составила 323±54 пациента.

Клинические характеристики участников регистра представлены в таблице 1. В группу ОБССР чаще включались мужчины, тогда как в группе СГХС преобладали женщины. Лица с СГХС были значимо моложе пациентов ОБССР.

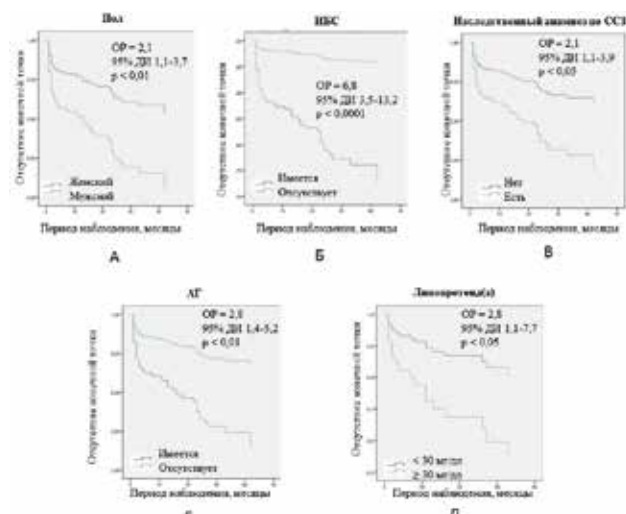
В обеих группах распространенными факторами риска были ожирение и артериальная гипертензия. В группе ОБССР сахарный диабет был у 65% пациентов, курили 41% больных, в группе СГХС эти факторы риска отмечены у 5% и 30% соответственно. Среди пациентов с СГХС отягощенный наследственный анамнез по ССЗ имели 970 (62%) пациентов, по гиперхолестеринемии — 1073 (68%) больных. Атеросклеротические ССЗ исходно чаще отмечены в группе ОБССР. На момент включения пациенты из группы СГХС имели более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП, Лп(а) и ХС ЛВП.

Таблица 2. Характеристики больных с СГХС в зависимости от развития новых ССО

Показатель	Без ССО n=540	ССО n = 54	P
Возраст, лет	55,2±13,2	59,2±11,2	<0,05
Мужчины	184 (34%)	29 (54%)	<0,01
СГХС			
— определенный	193 (36%)	20 (37%)	0,8
— вероятный	140 (26%)	21 (39%)	<0,05
— возможный	166 (31%)	12 (22%)	0,2
— маловероятный	39 (7%)	1 (2%)	0,1
Артериальная гипертензия	328 (61%)	43 (80%)	<0,01
Сахарный диабет	23 (4%)	4 (7%)	0,3
Отягощенная наследственность			
— наследственность по ССЗ	331 (61%)	41 (76%)	<0,05
— наследственность по гиперхолестеринемии	321 (59%)	27 (50%)	0,2
Ожирение (ожирение/избыточный вес)	355 (67%)	41 (76%)	0,1
Курение (курит/курил ранее)	158 (30%)	19 (37%)	0,4
Липидный профиль (на момент первого визита)			
Общий холестерин, ммоль/л	8,3±2,4	7,3±2,4	<0,01
Холестерин ЛНП, ммоль/л	5,9±2,3	5,1±2,3	<0,01
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,3±0,4	0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,0	2,0±0,9	<0,05
Липопротеид(а), мг/дл	25,4 [9; 70]	78,9 [6; 152]	<0,001

Примечание. ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца. Данные представлены как среднее±стандартное отклонение, или медиана [25%; 75%], или n (%).

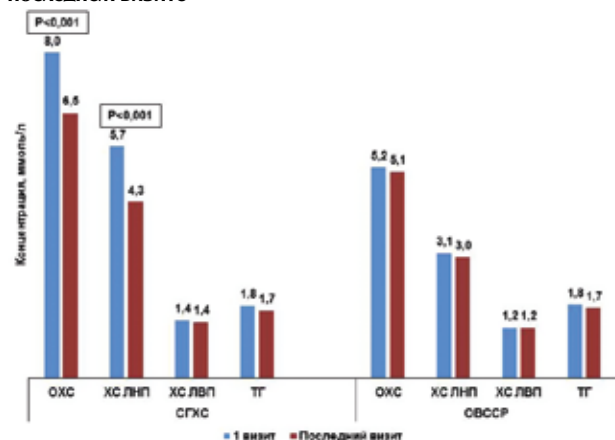
Рисунок 3. Кривые Каплана — Майера для нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от пола (А), наличия ишемической болезни сердца (Б), отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (В), гипертонии (Г) и концентрации липопротеида(а) (Д)



Проспективное наблюдение в группе СГХС

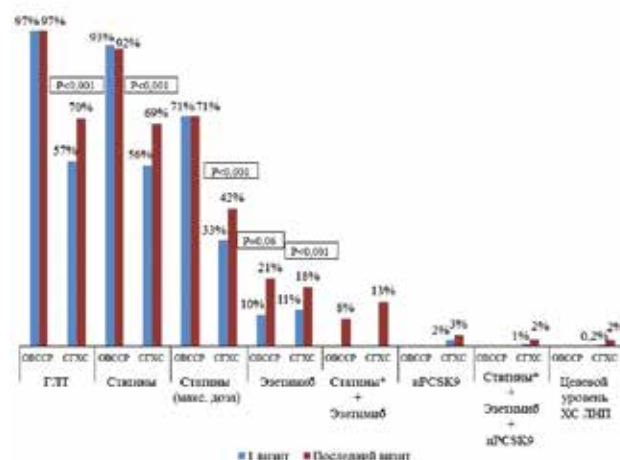
За период наблюдения 23,6±14,6 месяца зарегистрировано 64 ССО у 54 пациентов: инфаркт миокарда перенесли 7 (2,9%) пациентов, транзиторную ишемическую атаку — 6 (1,0%), ишемический инсульт — 6 (1,0%), 1 (0,2%) протезирование аортального клапана, операции реваскуляризации выполнены 44 (7,4%) больным: 17 (2,9%) чрескожных коронарных вмешательств, 19 (3,2%) операций коронарного шунтирования, 6 (1,0%) каротидных эндалтерэктомий и 2 (0,3%) реваскуляризации арте-

Рисунок 4. Динамика показателей липидного профиля для группы ОБССР и СГХС при включении в регистр и на последнем визите



Примечание. ОБССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды

Рисунок 5. Гиполипидемическая терапия и частота достижения ЦУ ХС ЛНП у пациентов с СГХС и ОБССР



Примечание. ОБССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЦУ ХС ЛНП — целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности, иПКСК9 — ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кесин 9 типа. Комбинированная терапия со статинами учитывает режим высокой интенсивности: аторвастатин — 40–80 мг, розувастатин — 20–40 мг.

рий нижних конечностей. В таблице 2 представлена характеристика больных с СГХС в зависимости от наличия ССО (таблица 2).

Пациенты с развитием ССО были старше, чаще отмечены мужской пол, гипертония и отягощенный по ССЗ наследственный анамнез, исходно у них ОХС, ХС ЛНП были ниже на фоне более частого приема гиполипидемических препаратов, но более высокий уровень Лп(а). На рисунке 3 представлены кривые Каплана — Майера, демонстрирующие значимую связь мужского пола, наличия гипертонии, ИБС, отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл с развитием новых ССО.

Проспективное наблюдение в группе ОБССР

За средний период наблюдения 19,7±5,8 месяца нефатальные ССО зарегистрированы у 6 больных из 72 (8%). Пациенты с развитием ССО были старше (73,8±8,9 против 65,5±8,0 лет, $p < 0,05$). Различий в традиционных факторах риска атеросклероза и показателей липидного профиля, видах терапии между группами не выявлено.

Динамика липидов крови при проспективном наблюдении

На рисунке 4 представлена динамика показателей липидного профиля у пациентов с СГХС и ОБССР.

У пациентов с СГХС отмечено снижение уровня ОХС на 19%, ХС ЛНП на 25% ($p < 0,001$ для обоих). В группе ОБССР не было значимой динамики показателей липидного профиля: снижение ОХС на 2% и ХС ЛНП на 3%.

На рисунке 5 представлена ГЛТ и частота достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с СГХС и ОБССР.

В группе ОБССР доля пациентов, которые принимают ГЛТ, за длительный период наблюдения сохранилась на уровне 97%: терапию статинами получали 92% пациентов, из них

71% в максимальной дозе. Отмечено увеличение количества пациентов, которые получали терапию эзетимибом с 10 до 21% ($p=0,06$), комбинированной терапии со статинами в режиме высокой интенсивности придерживались 8% пациентов к повторному визиту. Ни один пациент из группы ОВССР не получал терапию ингибиторами пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (иPCSK9), и ни у кого не достигнуто целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л.

При СГХС количество пациентов, получающих ГЛТ, увеличилось на 13%, $p<0,001$. Среди пациентов с СГХС также отмечена положительная динамика в отношении инициации терапии статинами (на 13%, $p<0,001$), в том числе в максимальной дозе (на 9%, $p<0,001$), и эзетимибом (на 7%, $p<0,001$). Комбинированной терапии статинами с эзетимибом придерживались 13% пациентов. Доля пациентов с СГХС, которые получали иPCSK9, увеличилась с 2% до 3%, а трехкомпонентную ГЛТ — с 1% до 2%. Отмечена положительная динамика в достижении целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с СГХС (менее 1,8 ммоль/л для высокого риска и менее 1,4 ммоль/л для ОВССР): с 0,2% до 2%.

Обсуждение

Данная работа является вторым отчетом работы РЕ-НЕССАНС и включает трехлетний период наблюдения за пациентами с СГХС и ОВССР. При первичном анализе данных был выявлен ряд проблем, а именно: половина пациентов с выраженной ГХС не желали принимать статины; сложности в проведении каскадного скрининга родственников ввиду низкой заинтересованности индексных пациентов с СГХС; низкая приверженность к ГЛТ и частота достижения целевого уровня ХС ЛНП [11; 13].

Трехлетнее наблюдение за участниками регистра РЕ-НЕССАНС демонстрирует увеличение приверженности гиполипидемической терапии. Данные изменения можно связать с увеличением доступности получения специализированных знаний по средствам интерактивных ресурсов от ведущих специалистов (онлайн-семинаров и веб-конференций), в том числе семинаров для пациентов, заинтересованных данной проблемой. Также отмечено увеличение доли пациентов, получающих комбинированную терапию статинами в режиме высокой интенсивности и эзетимибом до 13% и трехкомпонентной терапии, включающей иPCSK9, до 2%.

В августе 2019 года European Society of Cardiology и European Atherosclerosis Society представили обновленные рекомендации по дислипидемиям, которые определили более низкие целевые уровни ХС ЛНП для пациентов высокого ($<1,8$ ммоль/л) и очень высокого риска ($<1,4$ ммоль/л) [14]. В нашем исследовании доля таких пациентов с СГХС составила 2%.

Полученные нами данные сопоставимы по большинству показателей с регистрами других стран, которые, как и РЕ-НЕССАНС, включены в крупнейший проект Европейского общества атеросклероза EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), насчитывающий 70 стран-участников [12].

В 2015 году в США был инициирован регистр пациентов с СГХС CASCADE-FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia). Недавно опубликованы данные за период наблюдения 20 ± 11 месяцев за 1900 пациентами с потенциальной СГХС [15]. В исследовании были проанализированы приверженность к ГЛТ, достижение целевого уровня ХС ЛНП и частота ССО (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, инсульт или транзиторная ишемическая атака). Возраст (56 ± 15 лет), пол (39% мужчины) и распространенность атеросклеротических ССЗ (37%) были сопоставимы с данными нашего регистра. На момент включения в регистр 93% пациентов принимали ГЛТ. В течение последующих 20 ± 11 месяцев наблюдения увеличилась доля пациентов, принимающих ГЛТ, однако только 48% участников достигли уровня ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и 22% достигли концентрации ХС ЛНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л). По данным нашего исследования, частота развития ССО была выше среди пациентов с предшествующим атеросклеротическими ССЗ в сравнении с пациентами без диагностированных заболеваний. Полученные результаты согласуются с данными регистра CASCADE-FH, где риск повторных ССО был выше в 6 раз (4,6 против 0,8/100 пациенто-лет) [15]. Экстраполированный 10-летний риск ССО (инфаркт миокарда, реваскуляризация, инсульт и транзиторная ишемия атака) составил 46% для пациентов с уже имеющимися атеросклеротическими ССЗ и почти 10% для тех, у кого при включении под наблюдение данных заболеваний не диагностировано [15]. Результаты этого исследования аналогичны тем, которые были получены из других регистров, включая испанский регистр SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study), который имеет самый продолжительный период наблюдения и самое большое количество участников [16]. Выявление очень высоких показателей ССО в этой популяции пациентов подчеркивает важность ранней диагностики и инициации ГЛТ, а также контроля других факторов риска атеросклероза.

Недавно опубликованы данные 6-летнего наблюдения за 2648 пациентами с СГХС в регистре SAFEHART [17]. И общая частота ССО составила 1,3 случая на 100 пациенто-лет. Однако отмечена положительная динамика в снижении предполагаемого 10-летнего риска ССО с 1,6% до 1,3% ($p<0,001$), что связано с увеличением доли пациентов, которые достигли целевого уровня ХС ЛНП за время наблюдения в регистре [17].

Ранняя диагностика и начало ГЛТ у пациентов с СГХС ассоциируются со снижением частоты ССО. Своевременное и адекватное лечение статинами приравнивает пациентов с СГХС к лицам общей популяции по заболеваемости ИБС [18].

По данным регистра SAFEHART, максимальную ГЛТ принимали 71,8% больных с СГХС и целевого уровня ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) достигли только 11,2% пациентов [17]. По данным регистра CASCADE-FH, только 48% достигли снижения уровня ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и у 22% наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП

<70 мг/дл (1,8 ммоль/л) [15]. В нашем исследовании еще меньшая доля пациентов достигла целевого уровня, относительно новых рекомендуемых уровней ХС ЛНП. Эти данные напрямую взаимосвязаны с частотой ССО и свидетельствуют о необходимости интенсификации ГЛТ у данной категории больных.

В соответствии с российскими рекомендациями 2020 года [19], которые согласуются с европейскими рекомендациями 2019 года по ведению дислипидемии [14], для достижения целевого уровня ХС ЛНП применяются статины, эзетимиб и иPCSK9, для которых повышен класс доказательности (IA) для вторичной профилактики атеросклероза. Как эзетимиб, так и иPCSK9 (алирокумаб и эвалокумаб) в России включены в список жизненно важных лекарственных средств, и больные с СГХС и атеросклеротическими ССЗ имеют право на бесплатное обеспечение ими за счет федерального или регионального бюджета.

Заключение

Трехлетнее наблюдение за участниками регистра РЕ-НЕССАНС демонстрирует увеличение приверженности гиполипидемической терапии. С увеличением риска раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений ассоциированы мужской пол, гипертония, ишемическая болезнь сердца, отягощенный анамнез по ССЗ и концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл. Эффективное своевременное снижение концентрации ХС ЛНП является важной стратегией для предотвращения манифестации ССЗ и риска развития ССО, однако количество пациентов, получающих адекватную ГЛТ и достигших целевого уровня ХС ЛНП, остается низким. Впервые продемонстрирована важность динамического наблюдения за пациентами с СГХС и ОВССР ввиду очень высокого риска развития как новых атеросклеротических ССЗ, так и повторных ССО. В настоящее время существуют возможности улучшения подхода к снижению концентрации ХС ЛНП с использованием 2- и 3-компонентной ГЛТ с включением в схему лечения иPCSK9, которые в большинстве регионов РФ при наличии клинических показаний предоставляются бесплатно.

Научная работа выполнена при поддержке компаний «Амджен» и «Санофи». 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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, Diaz R, Avezum A, Oliveira G, Wielgosz A, Parambath SR, Mony P, Alhabib KF, Temizhan A, Ismail N, Chifamba J, Yeates K, Khatib R, Rahman O, Zatonska K, Kazmi K, Wei L, Zhu J, Rosengren A, Vijayakumar K, Kaur M, Mohan V, Yusufali A, Kelishadi R, Teo KK, Joseph P, Yusuf S. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet*. 2020; 395(10226): 785–794. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet*. 2014; 383: 999–1008. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
- Филиппов Е.В., Баланова Ю.А. Дислипидемии и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Медицинский совет*. 2015; 12: 104–10. [Filipov EV, Balanova YuA. Dyslipidemia and its relationship with chronic non-communicable diseases (according to the MERIDIAN-RO study). *Meditsinskij Sovet*. 2015; 12: 104–10. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-12-104-105>
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Е.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016; 19(1): 15–23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YI, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YV, Ilyin VA, Libis LA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016; 19(1): 15–23. (In Russ.).] DOI: 10.17116/profmed201619115-23
- Баланова Ю.А., Деев А.Д., Иванов В.М. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2003–2004), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ». Москва: Медицина для вас; 2005 [Balanova YuA, Deev AD, Ivanov VM. The results of the first stage of the epidemiological situation monitoring of arterial hypertension in the Russian Federation (2003–2004), carried out in the framework of the federal target program «Prevention and treatment of hypertension in the Russian Federation». Moscow: Meditsinadlya vas; 2005. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-66-71>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Концевая А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Муромцева Г.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Конради А.О., Шляхто Е.В., Ильин В.А., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Кондакова О.А., Попов А.В., Устинова Н.А., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Минаков Э.В., Хвостикова А.Е., Фурменко Г.И., Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Кулакова Н.В., Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В., Белова О.А., Назарова О.А., Романчук С.В., Шутепова О.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Трубочева И.А., Аристов А.И., Гринштейн Ю.И., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Каскаева Д.С., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Шматова Е.Н., Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Либис Р.А., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гутнова С.К., Гагагонова Т.М., Толпаров Г.В., Гудкова С.А., Дупляков Д.В., Черепанова Н.А., Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шавва В.П., Шалаев С.В. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(4): 29–37 [Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Y.V., Boytsov S.A., Balanova Y.A., Gomyranova N.V., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Kontseva A.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Muromtseva G.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Khudyakov M.B., Baranova E.I., Konradi A.O., Shlyakhto E.V., Ilin V.A., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Kalashnikov K.N., Kalachikova O.N., Kondakova O.A., Popov A.V., Ustinova N.A., Azarin O.G., Babenko N.I., Bondartsov L.V., Minakov E.V., Khvostikova A.E., Furmenko G.I., Nedogoda S.V., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Kulakova N.V., Mokshina M.V., Nevzorova V.A., Rodionova L.V., Shestakova N.V., Belova O.A., Nazarova O.A., Romanchuk S.V., Shuteпова O.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Aristov A.I., Grinshtein Y.I., Danilova L.K., Evsyukov A.A., Kaskaeva D.S., Kosinova A.A., Petrova M.M., Ruf R.R., Topolskaya N.V., Shabalin V.V., Shmatova E.N., Barbarash O.L., Artamonova G.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Muleroва T.A., Maksimov S.A., Cherkass N.V., Tabakaev M.V., Danilchenko Y.V., Basyrova I.R., Isaeva E.N., Kondratenko V.Y., Libis R.A., Lopina E.A., Safonova D.V., Gutnova S.K., Gatagonova T.M., Tolparov G.V., Gudkova S.A., Duplyakov D.V., Cherepanova N.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shava V.P., Shalaev S.V. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(4): 29–37. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>

7. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*. 2000; 321(7254): 148. DOI: 10.1136/bmj.321.7254.148
8. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr. Atherosclerosis Rep.* 2015; 17: 491. DOI: 10.1007/s11883-015-0491-z
9. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr*. 2011; 3: RRN1238. DOI: 10.1371/currents.RRN1238
10. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efanov AY, Medvedeva IV, Indukaeva EV, Danilchenko YV, Kuzmina OK, Barbarash OL, Deev AD, Shalnova SA, Boytsov SA. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренкова К.В., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожокар К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Смоленская О.Г., Галывич А.С., Сафарова М.С., Попова А.Б., Малахов В.В., Аншелес А.А., Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Горнякова Н.Б., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 2(27): 5–15. [Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, Abashina OE, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Konovalova TB, Muzalevskaya MV, Voevoda MI, Bazhan SS, Makarenkova KV, Timoshenko OV, Ragino YI, Urvantseva IA, Cozhocor KG, Sokolov AA, Boeva OI, Bolotova EV, Kushnaryova YB, Kuznetsova TY, Korneva VA, Bogdanov DY, Chichina EE, Soloviev VM, Smolenskaya OG, Galyavich AS, Safarova MS, Popova AB, Malakhov VV, Ansheles AA, Nozadze DN, Semenova AE, Rozhkova TA, Soloveva EY, Gornyakova NB, Karpov YA, Kukharchuk VV. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017; 2(27): 5–15. (In Russ.).]
12. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries — The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018; 277: 234–55. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051
13. Ежов М.В., Близнук 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., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Урванцева И.А., Кожокар К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитокоев А.М., Кушнарева 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., Галывич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Кашталп 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., Сластинова 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 гиполипидемической терапии (ПЕНЕСАНС). Российский кардиологический журнал. 2019; (5): 7–13. [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozhkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Tishko VV, Boyeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kushnaryova YB, Kuznetsova TY, Korneva VA, Bogdanov DY, Chichina EE, Solovyov VM, Ershova AI, Meshkov AN, Makogonenko VI, Galyavich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Barbarash OL, Kashtalip VV, Shutemova EA, Isaeva IG, Khokhlov RA, Oleynikov VE, Avdeeva IV, Malakhov VV, Chubykina UV, Konstantinov VO, Aliyeva AS, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhaniybekova AR, Slastnikova ES, Galimova LF, Duplyakova PD, Voyevoda MI. 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 Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, DeBacker GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
15. Duell PB, Gidding SS, Andersen RL, Knickelbine T, Anderson L, Gianos E, Shrader P, Kindt I, O'Brien EC, McCann D, Hemphill LC, Ahmed CD, Martin SS, Larry JA, Ahmad ZS, Kullo IJ, Underberg JA, Guyton J, Thompson P, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Cuchel M, Linton MF, Shapiro MD, Moriarty PD, Knowles JW. Longitudinal Low Density Lipoprotein Cholesterol Goal Achievement and Cardiovascular Outcomes Among Adult Patients With Familial Hypercholesterolemia: The CASCADE FH Registry. *Atherosclerosis*. 2019; 289: 85–93. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.007
16. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67: 1278–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
17. Perez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muniz-Grijalvo O, Daz-Daz JL, Zambon D, Fuentes F, Mata N, Piedecausa M, Manas D, Sanchez Munoz-Torero J, Miramontes-Gonzalez JP, De Andre R, Mauri M, Aguado R. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020; S1885-5857(20)30065-7. DOI: 10.1016/j.rec.2019.10.028
18. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a2423. DOI: 10.1136/bmj.a2423
19. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонova Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1(38): 7–42 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Kononov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020; 1(38): 7–42. (In Russ.).] DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.01.0002