

Чубыкина У. В.¹, Ежов М. В.¹, Рожкова Т. А.¹, Тюрина А. В.¹, Соколов А. А.¹, Тмоян Н. А.¹, Алексеева И. А.¹, Колмакова Т. Е.¹, Тенгизова И. А.¹, Леонтьева И. В.², Егоров Л. В.², Константинов В. О.³, Серебrenицкая М. П.³, Захарова И. Н.^{4,5,6}, Пшеничникова И. И.^{4,5,6}, Ершова А. И.⁷, Мешков А. Н.^{1,7}, Михайлина В. И.⁷, Блохина А. В.⁷, Садыкова Д. И.⁸, Галимова Л. Ф.^{8,9}, Слaстникова Е. С.⁸, Космачева Е. Д.¹⁰, Намитоков А. М.¹⁰, Захарова Е. Ю.¹¹, Васильев П. А.¹¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁶ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

⁹ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

¹⁰ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

¹¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» Минобрнауки и высшего образования, Москва, Россия

ГОМОЗИГОТНАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В РОССИИ: ДАННЫЕ РЕГИСТРА РЕНЕССАНС

Цель	Анализ клинико-демографических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (гоСГХС), а также эффективности гиполипидемической терапии и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в регистре РЕНЕССАНС (Регистр пациЕНтов с СГХС и пациентов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффективНоСтью проводимой гиполипидемической терапии).
Материал и методы	Регистр РЕНЕССАНС представляет собой открытое национальное наблюдательное исследование, включающее пациентов с СГХС. Диагноз гоСГХС устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества атеросклероза 2014 г. Учитывались факторы риска развития атеросклероза, данные объективного осмотра, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и проводимая гиполипидемическая терапия. Параметры липидного состава крови включали уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и липопротеида(а). Большинству пациентов проводился генетический анализ гиперхолестеринемии. Конечная точка исследования включала случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.
Результаты	В исследование были включены 6 детей и 13 взрослых с гоСГХС (мужской пол, n=6). Средний возраст пациентов 26±14 лет, средний период наблюдения в регистре – 5,3±2,8 года. Ксантомы сухожилий выявлены у 68% больных, кожные ксантомы – у 74%, липоидная дуга роговицы – у 47%. Возраст манифестации сердечно-сосудистых заболеваний составил 22±8 лет. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 63% пациентов, сердечно-сосудистые вмешательства (реваскуляризация артерий, протезирование аортального клапана) проведены у 47%. Летальность достигла 21%. Максимальный уровень ХС ЛНП составил 17,7±4,0 ммоль/л, к моменту последнего визита наблюдалось его снижение на 46% до 9,6±5,6 ммоль/л. Лишь 4 (21%) пациента имели уровень ХС ЛНП ≤3 ммоль/л. Концентрация липопротеида(а) составила 100 [27; 145] мг/дл, при этом повышенные уровни липопротеида(а) ≥30 мг/дл выявлены у 10 (67%) обследованных. Терапию статинами получали 95% пациентов, эзетимибом – 95%, ингибиторами PCSK9 – 37%, лomitapiдом – 21%, аферез липопротеидов проводился у 53% больных. За время наблюдения зарегистри-

Заключение	ровано 14 сердечно-сосудистых осложнений у 7 пациентов (включая одного ребенка): 4 операции коронарного шунтирования, 6 протезирований аортального клапана и 4 смертельных исхода. В рамках регистрового наблюдательного исследования у пациентов с гоСГХС отмечается увеличение частоты применения сложной комбинированной терапии, включая аферез липопротеидов и ломитапид, однако достижение целевых уровней ХС ЛНП остается затруднительным, а частота развития сердечно-сосудистых осложнений высокой.
Ключевые слова	Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; регистр; атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; гиполипидемическая терапия
Для цитирования	Chubykina U. V., Ezhov M. V., Rozhkova T. A., Tyurina A. V., Sokolov A. A., Tmoyan N. A. et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Russia: Data From the RENAISSANCE Registry. <i>Kardiologiya</i> . 2026;66(3):25–35. [Russian: Чубыкина У. В., Ежов М. В., Рожкова Т. А., Тюрина А. В., Соколов А. А., Тмоян Н. А. и др. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия в России: данные регистра РЕНЕССАНС. <i>Кардиология</i> . 2026;66(3):25–35].
Автор для переписки	Чубыкина Ульяна Валериевна. E-mail: uliankachubykina@gmail.com

Введение

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС) – редкое наследственное заболевание, обусловленное наличием патогенных вариантов в генах, которые кодируют белки, участвующие в клиренсе холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) из кровотока [1]. С учетом расширенного понимания молекулярно-генетических механизмов заболевания в обновленном согласительном документе Европейского общества атеросклероза (EAS) гоСГХС классифицируется как аутосомно-полудоминантное заболевание, что отражает более тяжелое течение при биаллельных мутациях, при которых обе копии гена (оба аллеля) несут патогенные варианты [1]. ГоСГХС характеризуется наличием двух патогенных вариантов в ключевых генах: ЛНП-рецептора (*LDLR*) и апобелка В (*APOB*), мутации в которых приводят к потере функции, либо пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*), где мутации вызывают повышение функции соответствующего белка. Эти патогенные варианты могут быть моногенными – при наличии двух копий одного и того же или разных вариантов в одном гене (истинные гомозиготы или компаунд-гетерозиготы соответственно), либо дигенными – при сочетании мутаций в двух различных генах [1]. Редкая аутосомно-рецессивная форма, встречающаяся менее чем в 1% случаев, связана с биаллельными мутациями в гене белка адаптера ЛНП-рецептора (*LDLRAP1*) [2].

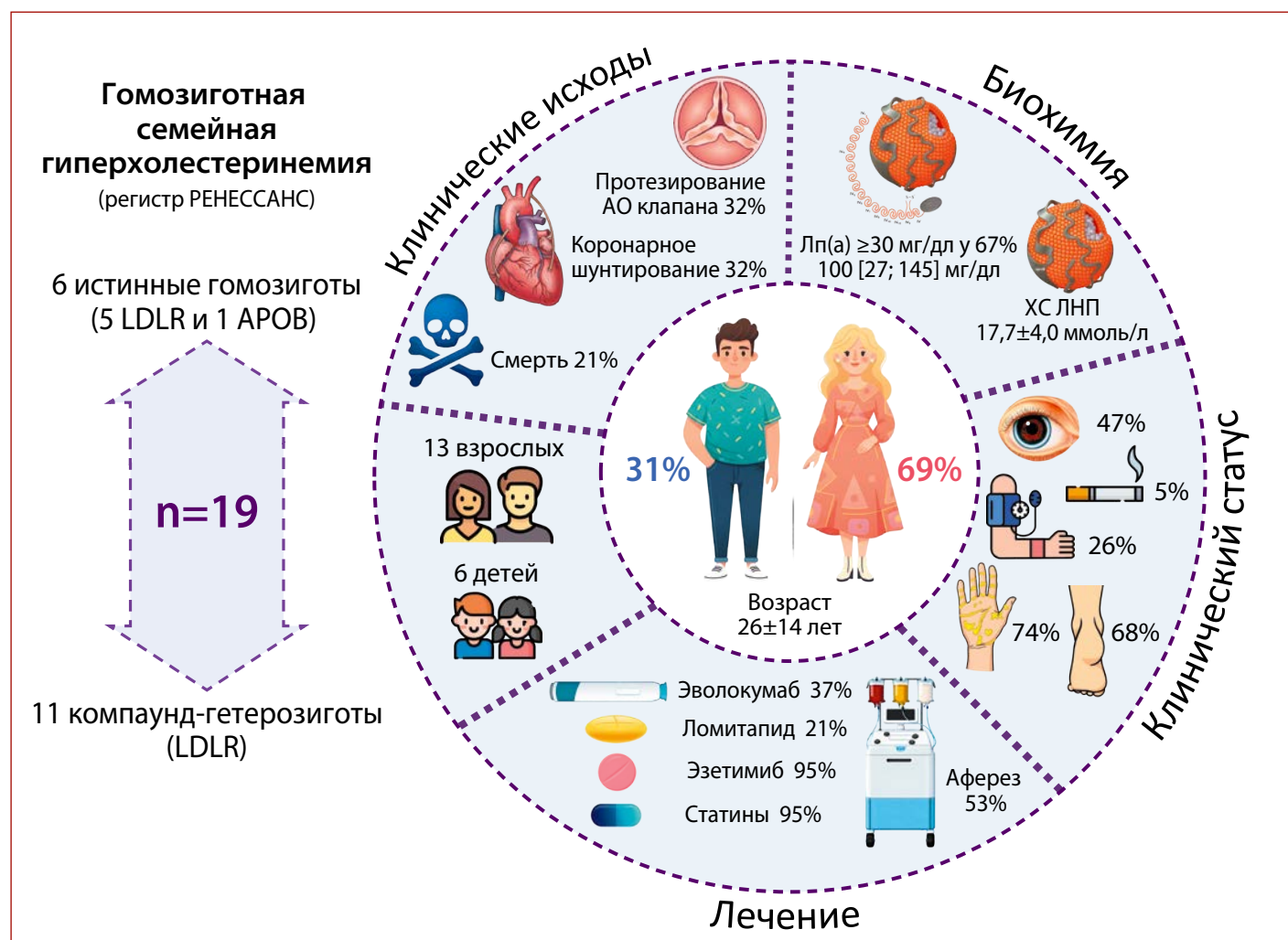
ГоСГХС манифестирует в детском возрасте с появлением кожных и сухожильных ксантом, липоидной дуги роговицы и выраженной гиперхолестеринемии. Уровень ХС ЛНП при гоСГХС превышает 10 ммоль/л уже с рождения, и кумулятивное бремя экстремальной гиперхолестеринемии приводит к раннему развитию атеросклероза и стеноза аортального клапана [1]. В одном из крупнейших локальных регистров СГХС HESSA в Саудовской Аравии среди 127 пациентов с гоСГХС смертность составила 16% (сред-

ний возраст смерти $21,5 \pm 12,2$ года, минимальный – 3 года), а сердечно-сосудистые вмешательства были выполнены у 31% пациентов, при этом треть из них составили дети [3].

По современным оценкам, распространенность гоСГХС составляет примерно 1:300 тыс. человек в общей популяции, что значительно выше ранних предположений (1:1 млн) [4]. Однако, несмотря на яркую клиническую картину, в мире гоСГХС диагностирована менее чем у 5% пациентов [5].

Даже при ранней диагностике прогноз у пациентов с гоСГХС остается неблагоприятным, поскольку ответ на традиционную таблетированную липидснижающую терапию (статины и эзетимиб) минимален в связи с исходными крайне высокими уровнями ХС ЛНП [6]. В течение долгого времени единственным эффективным методом лечения оставался аферез липопротеидов, однако в большинстве стран он доступен лишь в ограниченном числе центров и требует регулярного проведения (2–3 раза в месяц) [7]. Ингибиторы *PCSK9* демонстрируют умеренное снижение уровня ХС ЛНП при гоСГХС, но лишь у пациентов с сохранной остаточной активностью ЛНП-рецептора [8]. Новые гиполипидемические препараты, действующие независимо от функции ЛНП-рецептора, такие как эвинакумаб (моноклональное антитело к ангиопоэтинподобному белку 3, *ANGPTL3*) и ломитапид (ингибитор микросомального белка переносчика триглицеридов, *MTP*), стали настоящим прорывом в лечении гоСГХС. Они обеспечивают значительное снижение уровня ХС ЛНП и существенно уменьшают частоту проведения афереза, а в ряде случаев позволяют полностью отказаться от процедуры [9, 10]. Однако высокая стоимость и ограниченная доступность этих препаратов в ряде стран остаются серьезным препятствием для их широкого применения [5].

Анализ международного регистра пациентов с гоСГХС HICC (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration) выявил значительные



АО – аортальный; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Лп(а) – липопротеид(а).

глобальные проблемы в ведении заболевания: редкая и поздняя диагностика, при этом сердечно-сосудистые осложнения (ССО) обнаруживаются почти у 10% пациентов уже на момент постановки диагноза; существенные различия в тактике лечения в зависимости от экономического уровня страны, при этом в странах с низким уровнем дохода регистрируются более высокие и ранние сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – первое ССО происходит в среднем на 10 лет раньше, чем в странах с высоким уровнем дохода; доступ к современным методам терапии остается ограниченным [5]. В связи с этим в обновленном согласительном документе EAS по гоСГХС подчеркивается необходимость активного вмешательства на национальном уровне, включая создание и активную работу локальных регистров пациентов с СГХС и внедрение мультидисциплинарного подхода к ведению таких больных [1]. Российский регистр СГХС РЕНЕССАНС (Регистр пациЕНтов с СГХС и пациентов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффективНоСтью проводимой гиполипидемической терапии – ГАТ, NCT02208869) активно

сотрудничает с международными регистрами – Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC, NCT04272697) и HICC (NCT04815005), которые собирают глобальные данные о пациентах с гомо- и гетерозиготной СГХС, позволяют анализировать эффективность различных стратегий лечения, частоту развития ССО и выживаемость, а также способствуют стандартизации подходов к ведению этих пациентов в разных странах.

Цель

Анализ клинико-демографических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с гоСГХС, а также эффективности гиполипидемической терапии и частоты развития ССО в регистре РЕНЕССАНС.

Материал и методы

Анализ выполнен на основании данных открытого национального наблюдательного исследования – регистра РЕНЕССАНС [11–15], включающего пациентов с гетеро- и гомозиготной СГХС из различных липидных центров Российской Федерации.

В исследование были включены пациенты с гоСГХС. Диагноз устанавливали на основании клинических и молекулярно-генетических критериев, предложенных EAS в 2014 г. [16]. При идентификации двух патогенных или вероятно патогенных вариантов (биаллельных мутаций) в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* или *LDLRAP1* диагноз гоСГХС считали подтвержденным. В случае, если генетическое исследование не проводилось или не выявило биаллельных мутаций, диагноз гоСГХС устанавливали при наличии выраженной гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛНП более 13 ммоль/л без ГАТ или ХС ЛНП более 8 ммоль/л на фоне ГАТ) в сочетании с сухожильными или кожными ксантомами в возрасте до 10 лет и/или при наличии гетерозиготной формы СГХС у обоих родителей. Обновленные диагностические критерии EAS от 2023 г. [1], предусматривающие использование более низкого порогового уровня ХС ЛНП (более 10 ммоль/л), в данном исследовании не применяли, поскольку пациенты были включены в регистр до публикации указанных рекомендаций.

После подписания информированного согласия пациенты были опрошены и осмотрены врачами – участниками регистра. Медицинские данные фиксировали в бумажных и электронных формах. Сбор анамнеза включал сведения о наличии факторов риска развития атеросклероза, имеющихся сердечно-сосудистых заболеваниях, соблюдении диеты и получении ГАТ.

Пациенты, включенные в исследование, проходили исходное и последующие контрольные обследования в медицинских центрах – участниках программы. В каждом центре выполнялось определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2 \text{ (ммоль/л)}.$$

В большинстве центров также определяли уровень липопротеида(а) [Лп(а)] и проводили молекулярно-генетический анализ гиперхолестеринемии. Выявление атеросклеротической бляшки в сонных артериях, суживающей просвет сосуда на $\geq 25\%$ по данным дуплексного сканирования, расценивали как наличие атеросклероза. Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей выполнено у 5 (38%) пациентов, вследствие ограниченного объема данных результаты этого исследования не включали в статистический анализ.

Повторный визит проводили при личном контакте врача с пациентом либо посредством интерактивного интервью (телефонного звонка или электронной почты) с целью оценки эффективности проводимой ГАТ и регистрации ССО.

Конечная точка исследования включала случаи фатальных и нефатальных ССО, такие как операции ре-

васкуляризации артерий и госпитализации вследствие прогрессирования ишемической болезни сердца или аортального стеноза.

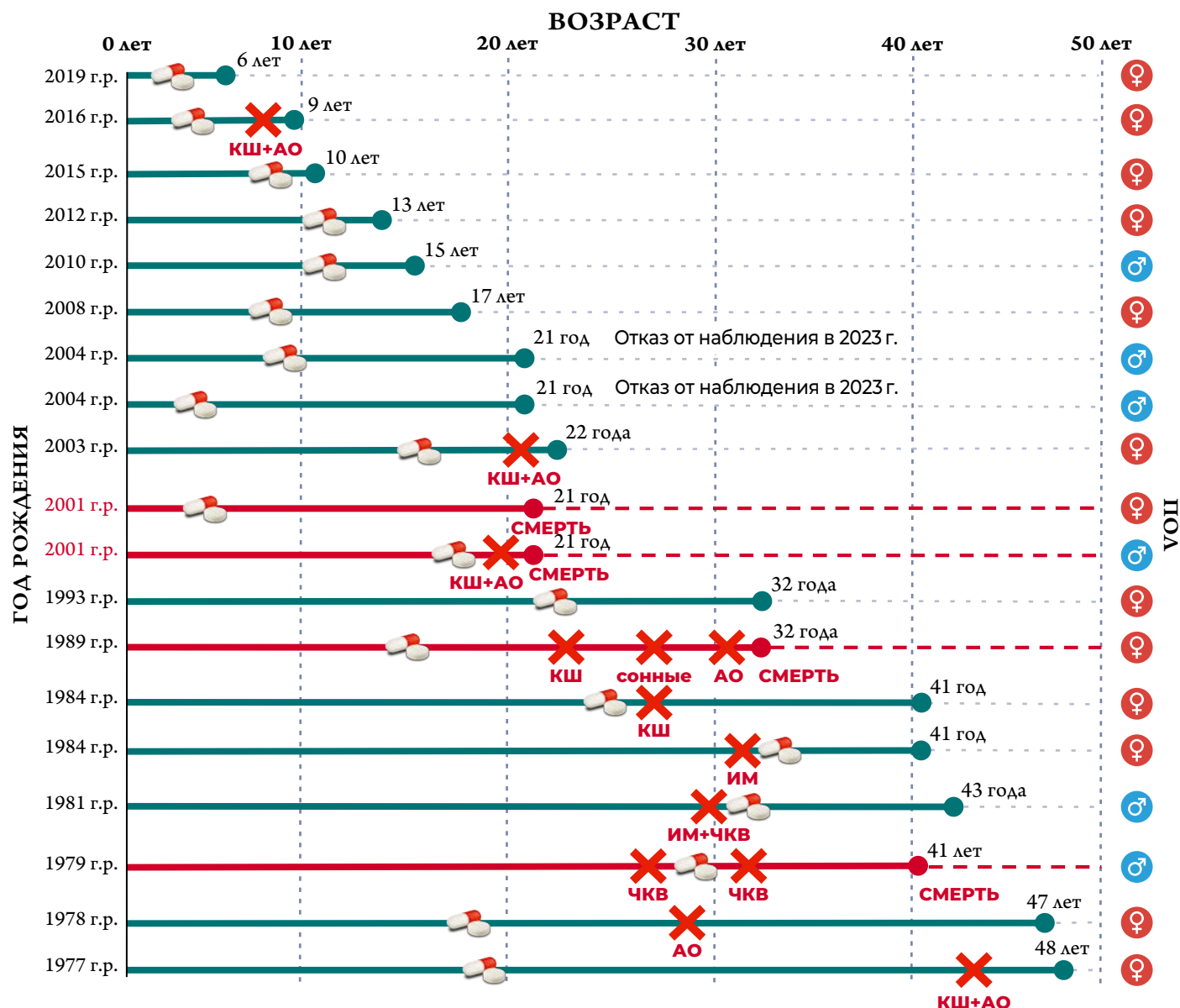
Регистр ведется на платформе Quinta (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа, правообладатель АО «Астон Консалтинг»).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 24 (IBM Corp., США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального – в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Категориальные данные описывали в виде абсолютных

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов

Показатель	Всего (n=19)	Дети (n=6)	Взрослые (n=13)
Мужской пол, n (%)	6 (31)	1 (17)	5 (38)
Возраст, годы ($M \pm SD$)	26 $\pm$ 14	12 $\pm$ 4	33 $\pm$ 11
Возраст включения в регистр, годы ($M \pm SD$)	22 $\pm$ 13	7 $\pm$ 3	28 $\pm$ 10
Возраст первого анализа на холестерин, годы ($M \pm SD$)	10 $\pm$ 9	4 $\pm$ 3	13 $\pm$ 10
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%)	1 (5)	0	1 (8)
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (26)	2 (33)	3 (23)
Курение (в настоящем или прошлом), n (%)	1 (5)	0	1 (8)
Ксантомы сухожилий, n (%)	13 (68)	3 (50)	10 (77)
Кожные ксантомы, n (%)	14 (74)	6 (100)	8 (62)
Липоидная дуга роговицы, n (%)	9 (47)	3 (50)	6 (46)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (63)	1 (17)	11 (85)
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (11)	0	2 (15)
Аортальный стеноз, n (%)	11 (58)	2 (33)	9 (69)
Надклапанный аортальный стеноз, n (%)	1 (5)	0	1 (8)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	13 (68)	2 (33)	11 (85)
Сердечно-сосудистые вмешательства (раваскуляризация артерий, протезирование аортального клапана), n (%)	9 (47)	1 (17)	8 (62)
Чрескожные коронарные вмешательства, n (%)	2 (11)	0	2 (15)
Шунтирование коронарных артерий, n (%)	6 (32)	1 (17)	5 (38%)
Реваскуляризация сонных артерий, n (%)	1 (5)	0	1 (8)
Протезирование аортального клапана, n (%)	6 (32)	1 (17)	5 (38)
Смерть, n (%)	4 (21)	0	4 (31)

Рисунок 1. Траектория жизни пациентов, отражающая возраст начала гиплипидемической терапии, время манифестации сердечно-сосудистых осложнений и их вид



КС – коронарное шунтирование; АО – протезирование аортального клапана; сонные – реваскуляризация сонных артерий; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

значений и процентных долей. Для оценки значимости изменения лабораторных показателей использовали тест Вилкоксона для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 6 детей и 13 взрослых с гоСГХС (мужской пол, $n=6$; Центральная иллюстрация). Клинико-демографические характеристики пациентов, а также их распределение в зависимости от возрастной группы представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 26 ± 14 лет. У взрослых наблюдалась более поздняя диагностика заболевания по сравнению с детьми, включая возраст первого анализа на определе-

ние уровня ОХС (13 ± 10 лет против 4 ± 3 лет) и возраст включения в регистр (28 ± 10 лет против 7 ± 3 лет).

Ксантомы сухожилий и кожные ксантомы выявлены соответственно у 68% и 74% пациентов, при этом кожные ксантомы чаще регистрировались у детей (100%), а сухожильные – у взрослых (77%). Липоидная дуга роговицы встречалась у 47% больных с сопоставимой частотой среди взрослых и детей.

Возраст манифестации сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация артерий, аортальный стеноз) составил 22 ± 8 года. Сердечно-сосудистые заболевания наблюдались преимущественно у взрослых: ишемическая болезнь сердца диагностирована у 85% взрослых и 17% детей;

Таблица 2. Динамика показателей липидного профиля крови за период наблюдения в регистре ($5,3 \pm 2,8$ года)

Показатель	Всего (n=19)			Дети (n=6)			Взрослые (n=13)		
	Максимальный зарегистрированный уровень	Уровень при последнем визите	P	Максимальный зарегистрированный уровень	Уровень при последнем визите	P	Максимальный зарегистрированный уровень	Уровень при последнем визите	P
ОХС, ммоль/л	20,5 $\pm$ 4,6	12,1 $\pm$ 5,6	<0,0001	23,4 $\pm$ 5,2	15,4 $\pm$ 6,0	0,028	19,2 $\pm$ 3,8	10,1 $\pm$ 5,0	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	17,7 $\pm$ 4,0	9,6 $\pm$ 5,6	0,003	19,3 $\pm$ 3,9	12,5 $\pm$ 4,3	0,028	16,6 $\pm$ 3,8	8,3 $\pm$ 4,6	0,028
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,7	0,213	1,2 $\pm$ 1,1	1,0 $\pm$ 1,0	0,345	1,2 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,3	0,463
ТГ, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,4	0,889	1,4 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,4	0,109	1,1 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3	0,138
Измерен уровень Лп(а), n (%)	15 (79)			4 (67)			11 (85)		
Лп(а), мг/дл	100 [27; 145]			88 [13; 229]			113 [20; 166]		
Лп(а) $\geq$ 30 мг/дл, n (%)	10 (67)			2 (50)			8 (73)		

ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп (а) – липопротеид (а).

сердечно-сосудистые вмешательства (реваскуляризация артерий, протезирование аортального клапана) проведены у 62% взрослых и 17% детей. Летальность составила 21% (все случаи у взрослых), средний возраст смерти 29 ± 10 лет. На рисунке 1 представлена траектория жизни пациентов, отражающая возраст начала ГЛТ, время манифестации ССО и их вид. Атеросклероз сонных артерий выявлен у 68% пациентов, в том числе у 30% детей. Артериальная гипертензия, курение, ожирение встречались редко, не отмечено случаев сахарного диабета и острого нарушения мозгового кровообращения.

Генетическая верификация диагноза проведена у 18 (95%) пациентов, включая 12 (92%) взрослых и 6 (100%) детей. У 5 пациентов выявлена биаллельная моногенная СГХС с идентичными вариантами в гене *LDLR* (гомозигота) и у одного в гене *APOB* (гомозигота), у 11 – биаллельная моногенная СГХС с различными вариантами в гене *LDLR* (компаунд–гетерозигота). У одного пациента не выявлено патогенных/вероятно патогенных вариантов, детерминирующих развитие моногенных первичных гиперхолестеринемий. У 5 пациентов имеется по одному ребенку, все дети имеют гетерозиготную СГХС и получают ГЛТ.

В таблице 2 представлена динамика параметров липидного состава крови. За период наблюдения в регистре отмечено статистически значимое снижение уровней ОХС и ХС ЛНП ($p < 0,0001$ и $p < 0,01$ соответственно). К моменту последнего визита наблюдалось снижение концентрации ХС ЛНП на 46% до средних значений $9,6 \pm 5,6$ ммоль/л. Лишь 4 (21%) пациента имели уровень ХС ЛНП ≤ 3 ммоль/л, минимальная достигнутая концентрация 1,8 ммоль/л. Уровень Лп(а) был измерен у 15 (79%) пациентов, гиперлипопротеидемия(а) > 30 мг/дл выявлена у 67% обследованных.

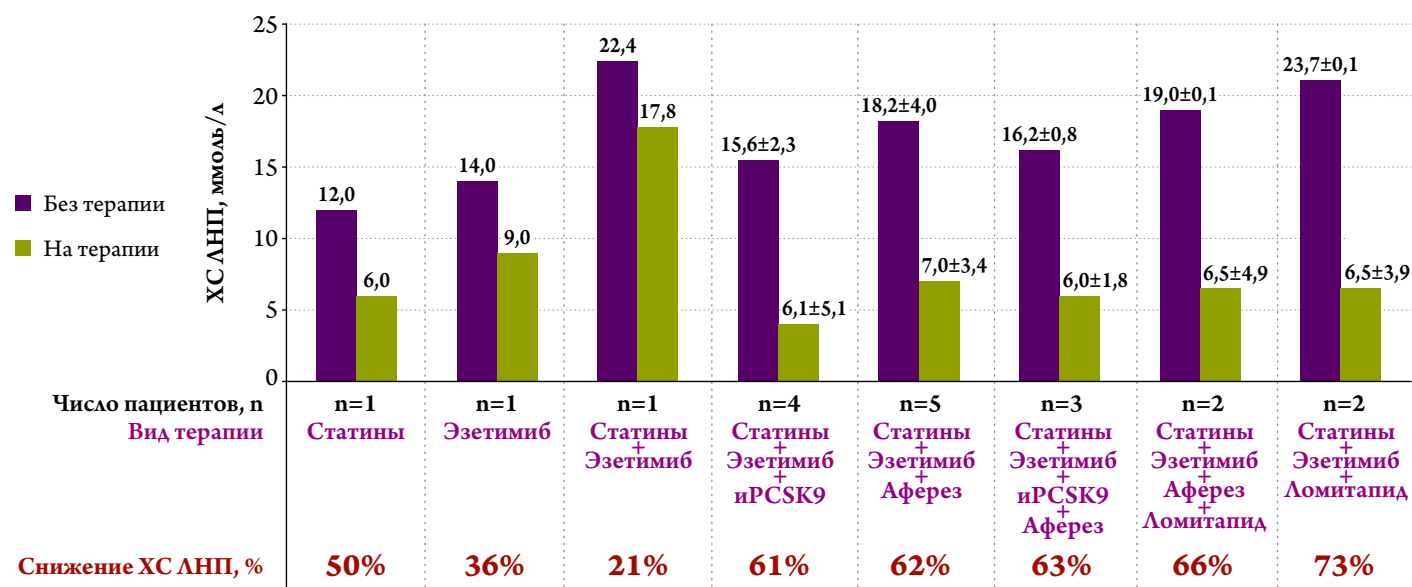
В таблице 3 представлена получаемая пациентами ГЛТ. Практически все (95%) пациенты получали терапию статинами, при этом у детей лечение было начато в возрасте 8 ± 2 лет, а у взрослых – в 17 ± 8 лет. Основным препаратом являлся розувастатин, применявшийся у 79% больных (83% среди детей и 77% среди взрослых). Эзетимиб получали 95% обследованных, в комбинированной терапии со статинами – 89% больных. Ингибиторы PCSK9 (все пациенты получали исключительно эволокумаб, другие препараты не рекомендованы при гоСГХС) применялись у 37% пациентов (33% детей и 38% взрослых), а 42% имели опыт терапии ингибиторами PCSK9 в про-

Таблица 3. Гиполипидемическая терапия

Показатель	Всего (n=19)	Дети (n=6)	Взрослые (n=13)
Статины, n (%)	18 (95)	5 (83)	13 (100)
Возраст начала терапии статинами, годы	15 $\pm$ 8	8 $\pm$ 2	17 $\pm$ 8
Аторвастатин, n (%)	3 (16)	0	3 (23)
Розувастатин, n (%)	15 (79)	5 (83)	10 (77)
Эзетимиб, n (%)	18 (95)	6 (100)	12 (92)
Принимал ранее ингибиторы PCSK9, n (%)	8 (42)	3 (50)	5 (38)
Принимает в настоящее время ингибиторы PCSK9, n (%)	7 (37)	2 (33)	5 (38)
Аферез липопротеидов, n (%)	10 (53)	1 (17)	9 (69)
Ломитапид, n (%)	4 (21)	2 (33)	2 (15)

PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа.

Рисунок 2. Динамика липидного состава крови на фоне применения различных комбинаций гиполипидемической терапии



ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/ кексин 9-го типа.

шлом. Аферез липопротеидов проводился у 53% пациентов, при этом его чаще проводили взрослым (69% против 17% у детей). Ломитапид применялся у 21% пациентов с одинаковой частотой у взрослых и детей. Режим дозирования ломитапида варьировал от 5 до 20 мг/сут при максимально допустимой дозе 60 мг. На рисунке 2 представлены данные по динамике липидного состава крови на фоне применения различных комбинаций ГЛТ.

Средний период наблюдения в регистре составил $5,3 \pm 2,8$ года, включая $4,2 \pm 1,2$ года у детей и $5,8 \pm 3,2$ года у взрослых. За время наблюдения зарегистрировано 14 ССО у 7 пациентов (включая одного ребенка): 4 операции коронарного шунтирования, 6 протезирований аортального клапана (включая одно повторное протезирование), 4 случая смерти. Причинами летальных исходов были в 2 случаях внезапная сердечная смерть, в одном – осложнения после повторного протезирования аортального клапана, еще в одном – осложнения, связанные с новой коронавирусной инфекцией. Повторное дуплексное сканирование сонных артерий проведено у 15 (79%) пациентов, признаки прогрессирования атеросклеротического поражения выявлены у 7 (47%) из них. Среднее увеличение степени стеноза сонных артерий составило $21 \pm 10\%$.

Обсуждение

Представленная работа – второй анализ [13], обобщающий данные о пациентах с гоСГХС в Российской Федерации. Ее отличительными особенностями являются число включенных пациентов из различных регионов нашей страны, длительный период наблюдения, а также охват как детской, так и взрослой когорты. Это позволяет все-

сторонне оценить клинико-генетические и терапевтические особенности заболевания в различных возрастных группах.

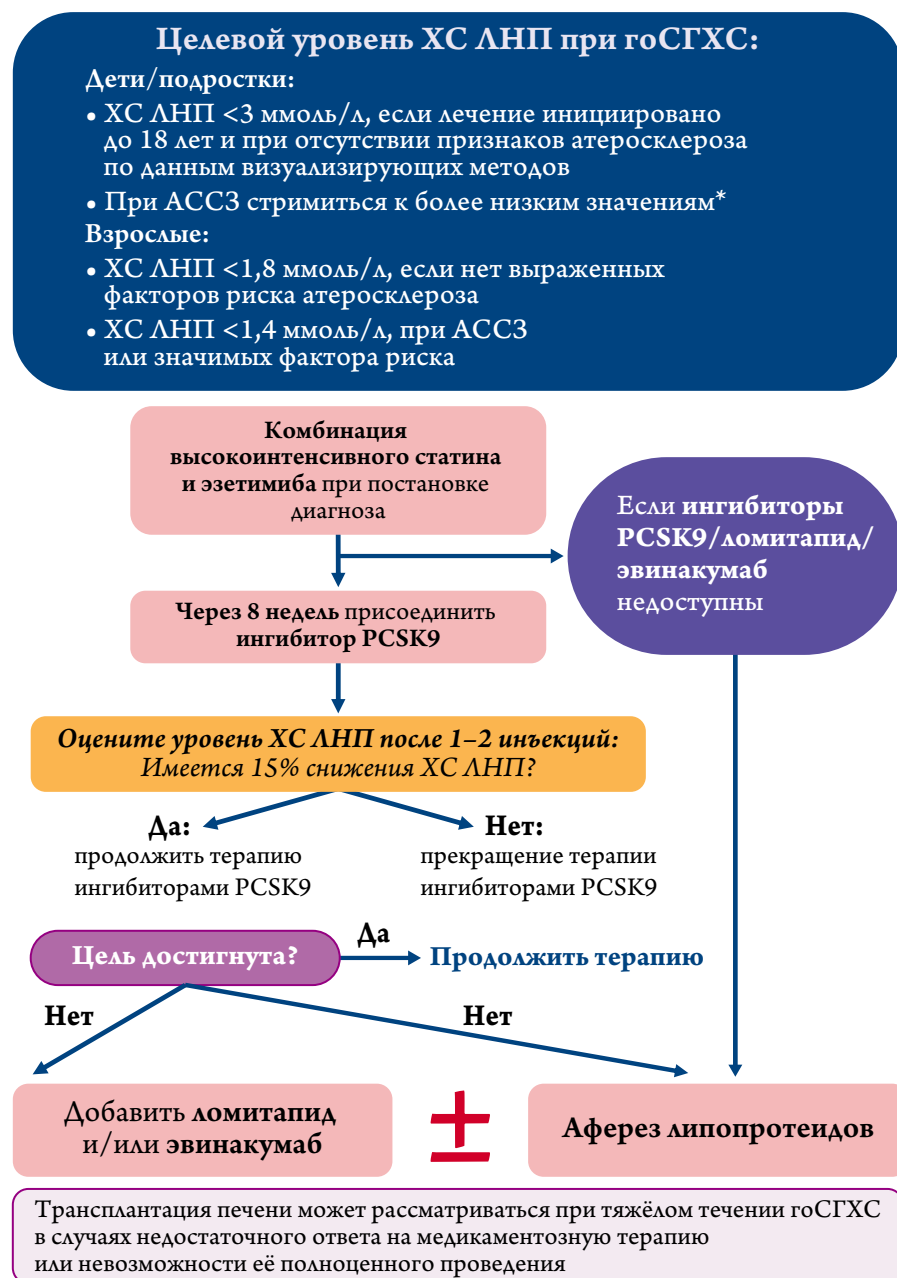
Полученные данные ставят перед клиницистами, генетиками и системой Министерства здравоохранения ряд важных вопросов.

Во-первых, сохраняются существенные трудности диагностики этого заболевания в нашей стране. Исходя из мировой распространенности гоСГХС (1: 300 тыс. человек), ожидаемое число пациентов в России должно составлять почти 500 человек. Однако в настоящее время в регистре РЕНЕССАНС наблюдаются лишь 19 больных, при этом последние случаи зарегистрированы в 2022 г. Несмотря на наличие в России значительного числа специализированных липидных центров, охватывающих различные регионы страны (62 липидолога из 42 центров в 27 регионах), развитие направления телемедицинских консультаций с ведущими специалистами в области липидологии, инициированный Национальным обществом по изучению атеросклероза открытый доступ к единой платформе с перечнем липидных центров и их контактной информацией на сайте общества, а также широкую просветительскую деятельность экспертов онлайн и в очном формате, существенного роста числа выявленных случаев гоСГХС не отмечено. Для пациентов с гоСГХС постановка диагноза и начало терапии с самого раннего детства являются принципиальными ключевыми факторами, определяющими прогноз жизни. ГоСГХС в настоящее время не входит в перечень заболеваний, включенных в расширенный неонатальный скрининг. Однако с 2025 г. вступил в силу приказ Минздрава России № 211н, предусматривающий проведение таргетного липидного скрининга у де-

тей в возрасте 6 и 10 лет при наличии определенных критериев [17]. Ожидается, что реализация этого приказа будет способствовать более раннему выявлению дислипидемий, включая гоСГХС. Кроме того, на территории страны действует бесплатная программа диагностики гоСГХС и других редких заболеваний (подробная информация представлена на единой диагностической платформе редких (орфанных) заболеваний testfor.life). При подозрении на СГХС доступна молекулярно-генетическая диагностика, выполняемая на бюджетной основе в Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова. Эти программы значительно расширяют возможности ранней диагностики и подтверждения диагноза гоСГХС с последующим проведением каскадного скрининга в семьях пациентов. У пациентов с гоСГХС риск передачи заболевания детям зависит от генотипа партнера. Если второй родитель имеет нормальный генотип, все дети будут иметь гетерозиготную СГХС (100%). При сочетании гомо- и гетерозиготного родителя вероятность рождения ребенка с гоСГХС составляет 50%, с гетерозиготной СГХС 50%. В нашем исследовании у 5 пациентов имеются дети, и все они унаследовали гетерозиготную форму СГХС.

Во-вторых, ограничения в возможностях коррекции гиперхолестеринемии. Рекомендации EAS 2023 г. [1] по терапии гоСГХС представлены на рисунке 3 (Адаптировано по [1]). У большинства пациентов применение максимально переносимых доз статинов и эзетимиба не позволяет достичь целевых уровней ХС ЛНП. Согласно нашим данным, 89% больных в регистре получают комбинированную терапию статинами и эзетимибом с детского возраста. Ингибиторы PCSK9 обеспечивают умеренный гиполипидемический эффект, но только при наличии остаточной активности ЛНП-рецепторов. Одобренным для применения при гоСГХС препаратом является эволокумаб. В соответствии с обновленным согласительным документом EAS [1], продолже-

Рисунок 3. Схема подбора терапии у взрослых, детей и подростков с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией



ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; гоСГХС – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; PCSK9 – пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа

* При АССЗ у детей с гоСГХС целесообразно ориентироваться на целевые уровни ХС ЛНП, рекомендованные для взрослых с очень высоким риском развития ССЗ.

ние терапии эволокумабом при гоСГХС рекомендуется при снижении уровня ХС ЛНП на 15% и более от исходного. В нашем исследовании у 79% пациентов предпринималась попытка назначения ингибиторов PCSK9, в настоящее время проводится лечение препаратами этой группы у 37% больных. Бемпедовая кислота пока не изучена у пациентов с гоСГХС, поэтому ее применение не рекомендовано. Ломитапид не зарегистрирован на территории Российской Федерации, однако на осно-

вании консилиума специалистов возможна его закупка для взрослых и детей. В нашем регистре четырем пациентам с гоСГХС была инициирована терапия ломитапидом. Хотя ни один пациент пока не достиг максимальной дозы препарата, получающие ломитапид больные продемонстрировали выраженное снижение уровня ХС ЛНП. Наиболее распространенными нежелательными явлениями в исследованиях при применении ломитапида были диспепсические явления, которые в большинстве случаев имели легкую или умеренную степень выраженности [18]. Эвинакумаб показал высокую эффективность у пациентов с гоСГХС в снижении уровня ХС ЛНП, однако этот препарат в настоящее время недоступен в России. Проведение афереза липопротеидов возможно только в специализированных центрах, требует высокой квалификации специалистов и в нашей стране осуществляется преимущественно в Москве и Санкт-Петербурге. Регулярность процедур (2–3 раза в месяц) ограничивает возможность применения афереза для пациентов из отдаленных регионов в крупных городах в связи с логистическими трудностями. В нашем исследовании 9 взрослым пациентам регулярно проводится аферез липопротеидов. Начиная с 2023 г., инициирован аферез липопротеидов ребенку с гоСГХС, что является важным достижением и открывает перспективы масштабирования метода. В России отсутствует опыт трансплантации печени пациентам с гоСГХС. В международных исследованиях этот радикальный метод лечения демонстрировал как положительные результаты [3], так и случаи нецелесообразности в отношении отдаленных прогнозов [19], что требует дальнейшей оценки его безопасности и эффективности.

В-третьих, необходимо учитывать психологические и социальные аспекты ведения пациентов с гоСГХС. Наличие тяжелого генетического заболевания оказывает выраженное влияние как на пациентов, так и на их семьи, формируя постоянное чувство тревоги, пожизненной зависимости от терапии и необходимости регулярного медицинского контроля с раннего детства. В нашем исследовании двое молодых пациентов 21 года отказались от дальнейшего медицинского наблюдения, несмотря на раннее начало терапии и многолетнее взаимодействие с лечащими врачами, обсуждение течения и прогноза заболевания, что подчеркивает проблему снижения приверженности у пациентов переходного возраста. В сентябре 2025 г. фонд FH Europe (Европейская пациентская организация по СГХС) провел встречу в Европейском парламенте, посвященную десятилетию своей правозащитной деятельности, возглавляемой пациентами. На мероприятии, помимо ведущих мировых экспертов в области липидологии, выступили пациенты с наследственными дислипидемиями (гетерозиготной и гомозиготной СГХС,

повышенным уровнем Лп(а) и семейной хиломикронемией), которые на собственных примерах показали бремя жизни с тяжелыми генетическими заболеваниями и подчеркнули дефицит психологической поддержки, отрицательно влияющий на качество жизни. Таким образом, особое значение приобретает системная психосоциальная помощь, реализуемая через работу мультидисциплинарных команд (кардиолог, психолог), а также через развитие пациентских сообществ, в которых семьи могут обмениваться опытом, получать информационную и эмоциональную помощь. В нашей стране функционирует пациентская организация больных СГХС, которая вносит значительный вклад в повышение осведомленности о заболевании. Однако, вероятно, в силу культурных особенностей и недостатка инициатив, активное взаимодействие между пациентами с одинаковым заболеванием пока остается ограниченным. Вместе с тем на примере центра афереза липопротеидов в НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова, среди 7 пациентов, которым регулярно проводился аферез по поводу гоСГХС, сформировалась устойчивая коммуникация и обмен опытом, что стало важным источником психологической поддержки и способствовало повышению приверженности терапии.

Совокупность полученных данных подчеркивает необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с гоСГХС [20–22]. Приоритетными направлениями являются повышение настороженности врачей различных специальностей к редким формам дислипидемии, развитие программ каскадного скрининга и неонатального тестирования, обеспечение доступа к современным методам терапии и аферезу, а также внедрение системной психосоциальной поддержки пациентов и их семей. Реализация этих мер позволит существенно улучшить выявляемость заболевания, оптимизировать лечение и повысить качество жизни пациентов с тяжелыми наследственными нарушениями липидного обмена.

Заключение

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – наиболее тяжелое наследственное нарушение липидного обмена, ассоциированное с крайне высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, манифестирующих в детском возрасте. Несмотря на расширение возможностей терапии в нашей стране, включающих применение афереза липопротеидов и ломитапида, лишь 21 % пациентов достигли уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ≤ 3 ммоль/л. Ранний возраст манифестации сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре подчеркивает необходимость своевременной диагностики, активного использования генетиче-

ского тестирования и обязательного проведения каскадного скрининга членов семьи и максимально раннего начала многокомпонентной гиполипидемической терапии для улучшения прогноза у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. С целью раннего выявления таких лиц в мире обсуждается возможность внедрения программ универсального скрининга на холестерин в детском возрасте.

Финансирование

Поддержка Регистра «РЕНЕССАНС» проводится компаниями Amgen, Sanofi, Chiesi, AstraZeneca.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.02.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance. *European Heart Journal*. 2023;44(25):2277–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad197
2. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Current Opinion in Lipidology*. 2020;31(2):56–61. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000664
3. Kholaf N, Batha L, Aljenedil S, Awan ZA, AlRuwaiti N, Habib AK et al. Homozygous familial hypercholesterolemia evaluation and survival single center study in Saudi Arabia: The HESSA registry. *Atherosclerosis*. 2025;405:119214. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119214
4. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(20):2553–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057
5. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolemia: retrospective cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10326):719–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8
6. Brandts J, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar 4/4. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(18):1831–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.004
7. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RGW et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003294. DOI: 10.1161/JAHA.116.003294
8. Santos RD, Stein ED, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(6):565–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.020
9. Kayikcioglu M, Tokgozoglu L. Current Treatment Options in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pharmaceuticals*. 2022;16(1):64. DOI: 10.3390/ph16010064
10. Chubykina UV, Tyurina A.V., Ezhov M.V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):142–52. [Russian: Чубыкина У.В., Тюрина А.В., Ежов М.В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):142–52]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6038
11. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A. 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;24(5):7–13. [Russian: Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А. др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
12. Chubykina UV, Ezhov M.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Rozhkova T.A., Bliznyuk S.A. 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. [Russian: Чубыкина У.В., Ежов М.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Рожкова Т.А., Близняк С.А. и др. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС. *Кардиологический вестник*. 2020;15(3):27–36]. DOI: 10.36396/MS.2020.16.3.004
13. Chubykina UV, Ezhov M.V., Rozhkova T.A., Tamaeva B.M., Sokolov A.A., Ershova A.I. et al. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;1(50):5–18. [Russian: Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ершова А.И. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2023;1(50):5–18]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001
14. Chubykina UV, Ezhov M.V., Rozhkova T.A., Tamaeva B.M., Sokolov A.A., Ershova A.I. et al. Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the renaissance registry. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):35–48. [Russian: Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ершова А.И. и др. Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра РЕНЕССАНС. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):35–48]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20231803135
15. Alekseeva I.A., Chubykina UV, Ezhov M.V., Tyurina A.V., Kolmakova T.E., Tmoyan N.A. et al. Effectiveness of fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe in heterozygous familial hypercholesterolemia from the RENAISSANCE registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):244–56. [Russian: Алексеева И.А., Чубыкина У.В., Ежов М.В., Тюрина А.В., Колмакова Т.Е., Тмоян Н.А. и др. Эффективность фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по данным регистра РЕНЕССАНС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):244–56]. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3205
16. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2014;35(32):2146–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
17. Pshenichnikova I.I., Ezhov M.V., Trunina I.I., Osmanov I.M., Miroshina A.V., Borzakova S.N. et al. Criteria for classifying children into risk groups according to atherosclerotic cardiovascular diseases. *Medical Council*. 2025;19(11):206–11. [Russian: Пшеничникова И.И., Ежов М.В., Трунина И.И., Османов И.М., Мирошина А.В., Борзакова С.Н. и др. Критерии отнесения детей к группам риска по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям. *Медицинский Совет*. 2025;19(11):206–11]. DOI: 10.21518/ms2025-275
18. D'Erasmus L, Steward K, Cefalu AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hyper-

- cholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(5):832–41. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab229
19. Yılmaz Dağlı H, Artan R, Civan DD, İnan Aydemir N, Yılmaz A. Is Liver Transplantation Alone an Effective Treatment for Homozygotic Familial Hypercholesterolemia in Children? *Pediatric Transplantation*. 2024;28(7):e14853. DOI: 10.1111/ptr.14853
20. Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F. A clinical case of homozygous familial hypercholesterolemia in a 10-year-old boy. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2025;4(61):86–95. [Russian: Садыкова Д.И., Сластникова Е.С., Галимова Л.Ф. Клинический случай гомозиготной семейной гиперхолестеринемии у мальчика 10 лет. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2025;4(61):86-95]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2025.04.0009
21. Chubykina U.V., Ezhov M.V., Saidova M.A., Imaev T.E., Tmoyan N.A., Malyshev P.P. et al. Severe aortic valve stenosis with rapidly progressive atherosclerosis in a young woman with homozygous familial hypercholesterolemia: the possibilities of surgical and therapeutic treatment. *Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):65–71. [Russian: Чубыкина У.В., Ежов М.В., Саидова М.А., Имаев Т.Е., Тмоян Н.А., Малышев П.П. и др. Тяжелый стеноз аортального клапана в сочетании с быстро прогрессирующим атеросклерозом у молодой женщины с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: возможности хирургического и медикаментозного лечения. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):65-71]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211602165
22. Bliznyuk S.A., Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Komar O.A. Homozygous familial hypercholesterolemia in young women: clinical manifestations and current treatment options. *Cardiology Bulletin*. 2016;11(1):74–8. [Russian: Близняк С.А., Ежов М.В., Кухарчук В.В., Комар О.А. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у молодой женщины: клинические проявления и современная терапия. *Кардиологический вестник*. 2016;11(1): 74-8]