

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии (РЭГГИ): призыв к действию

Чубыкина У. В.<sup>1\*</sup>, Ежов М. В.<sup>1</sup>, Соколов А. А.<sup>1</sup>, Васильев П. А.<sup>2</sup>, Иванова О. Н.<sup>2</sup>,  
Захарова Е. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова, Москва, Россия

Гипертриглицеридемия (ГТГ) ассоциирована с увеличением риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, панкреатита и смертности от всех причин. При этом риск возрастает по мере увеличения уровня триглицеридов и наиболее значим при экстремальной ГТГ (концентрация триглицеридов более 10 ммоль/л). По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации, распространенность экстремальной ГТГ варьирует в пределах 0,1-0,2% (от 146 до 292 тысяч россиян). Экстремальная ГТГ может иметь моногенный и полигенный (многофакторный) характер, что определяет клиническое течение заболевания. Регистры являются одной из наиболее оптимальных моделей при изучении течения заболевания, поскольку могут включать информацию о клинических, лабораторно-инструментальных, молекулярных данных пациентов с определенной патологией, и дают возможность проводить анализ этой информации с последующей разработкой и интеграцией в клиническую практику улучшенной модели диагностики и лечения. Создание регистра экстремальной ГТГ способствует углублению знания о природе гиперлипидемии, территориальных особенностях распространения и фенотипического проявления заболевания в нашей стране, позволит организовать качественный и унифицированный сбор информации о пациентах. Полученные в рамках регистрового наблюдения данные способствуют совершенствованию подходов к диагностике и мониторингу больных с экстремальной ГТГ в практическом звене здравоохранения. Цель обзора – освещение актуальной информации по диагностике, наблюдению и лечению пациентов с экстремальной ГТГ и уведомление о создании российского Регистра Экстремальной Гипертриглицеридемии (РЭГГИ).

**Ключевые слова:** триглицериды, регистр, экстремальная гипертриглицеридемия, липидные центры, сердечно-сосудистые заболевания, панкреатит, хиломикронемия, полигенная гипертриглицеридемия.



**Для цитирования:** Чубыкина У. В., Ежов М. В., Соколов А. А., Васильев П. А., Иванова О. Н., Захарова Е. Ю. Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии (РЭГГИ): призыв к действию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):566-573. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3098. EDN GMFOKM

### Russian extreme hypertriglyceridemia registry (REGGI): a call to action

Chubykina U. V.<sup>1\*</sup>, Ezhov M. V.<sup>1</sup>, Sokolov A. A.<sup>1</sup>, Vasiliev P. A.<sup>2</sup>, Ivanova O. N.<sup>2</sup>, Zakharova E. Y.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Hypertriglyceridemia (HTG) is associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease, pancreatitis developing, and all-cause mortality. The risk escalates with rising triglyceride levels and is most significant in extreme HTG (triglycerides above 10 mmol/L). According to epidemiological studies in the Russian Federation, the extreme HTG prevalence varies between 0.1-0.2% (affecting 146,000 to 292,000 Russians). Extreme HTG can be monogenic or polygenic (multifactorial), this determines the clinical course of the disease. Registries are among the most effective models for studying disease development, as they can compile information on clinical, laboratory, instrumental, and molecular data from patients with specific pathologies, and enable analysis of this data and the subsequent development and integration of improved diagnostic and treatment models into clinical practice. The establishment of a registry for extreme HTG will deepen our understanding of the hyperlipidemia nature, regional characteristics of its prevalence, and the phenotypic manifestation of the disease in our country. It will also facilitate the organized and standardized collection of patient information. Data obtained through registry monitoring will enhance diagnostic and monitoring approaches for patients with extreme HTG in practical healthcare settings. The purpose is to present current information on the diagnosis, monitoring, and treatment of patients with extreme HTG, and to announce the creation of the Russian Extreme hypertriglyceridemia registry (REGGI).

**Keywords:** triglycerides, registry, extreme hypertriglyceridemia, lipid centers, cardiovascular diseases, pancreatitis, chylomicronemia, polygenic hypertriglyceridemia.

**For citation:** Chubykina U. V., Ezhov M. V., Sokolov A. A., Vasiliev P. A., Ivanova O. N., Zakharova E. Y. Russian extreme hypertriglyceridemia registry (REGGI): a call to action. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):566-573. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3098. EDN GMFOKM

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): uliankachubykina@gmail.com

Received/Поступила: 14.08.2024

Review received/Рецензия получена: 16.09.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

## Введение

Возрождение интереса к триглицеридам, как причинному фактору атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и, следовательно, точке воздействия лекарственных препаратов, обусловлено появлением данных генетических, эпидемиологических и исследований с менделевской рандомизацией [1-3]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) ассоциирована с увеличением риска развития АССЗ и смертности от всех причин [1-3]. В обсервационном исследовании Copenhagen General Population Study and the Copenhagen City Heart Study показано, что уровень триглицеридов более 5 ммоль/л ассоциирован с повышением риска развития аортального стеноза в 1,5 раза, ишемического инсульта в 3 раза и инфаркта миокарда в 5 раз [4-6]. В метаанализе, включившем более 370000 пациентов, у принимающих статины пациентов для контроля уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) дополнительное снижение уровня триглицеридов было связано с уменьшением риска развития АССЗ [7]. Снижение концентрации триглицеридов на 1 ммоль/л ассоциировано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 16% после поправки на уровень ХС ЛНП [7]. Пациенты с ГТГ подвержены не только повышенному риску развития АССЗ, но и риску развития панкреатита [2, 8-10]. ГТГ является третьей наиболее распространенной причиной острого панкреатита, после алкоголь-индуцированного острого воспалительного повреждения поджелудочной железы и его развития вследствие желчнокаменной болезни [10]. Острый панкреатит может возникать при любом повышении концентрации триглицеридов в крови и риск увеличивается тем сильнее, чем выше их уровень [11]. У пациентов с триглицерид-ассоциированным острым панкреатитом частота развития панкреонекроза, инфицированного некроза, органной недостаточности, в том числе и стойкой, выше, по сравнению с пациентами без ГТГ [12, 13]. Риск рецидива острого панкреатита также коррелирует с уровнем триглицеридов и увеличивается тем сильнее, чем выше их концентрация [14, 15].

Согласно обновленному консенсусу Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society) концентрация триглицеридов менее 1,2 ммоль/л соответствует оптимальному уровню, а при их повышении более 10 ммоль/л следует говорить об экстремальной ГТГ [2]. По данным эпидемиологического исследования в Дании (Copenhagen General Population Study) распространенность экстремальной ГТГ (более 10 ммоль/л) составляет 0-1% [3, 11]. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации, распространенность экстремальной ГТГ варьирует в пределах 0,1-0,2% (от 146 до 292 тысяч россиян) [16, 17].

Раннее выявление пациентов с ГТГ, инициация лечения, повышение приверженности терапии и модификации образа жизни являются ключевыми факторами для предотвращения и/или минимизации осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, поражения поджелудочной железы и улучшения качества жизни.

## Клинико-лабораторные проявления гипертриглицеридемии

ГТГ обусловлена повышением апоВ-48-содержащих хиломикрон и апоВ-100-содержащих липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) в крови [3, 18]. Оба типа триглицерид-богатых частиц подвергаются ремоделированию во время внутрисосудистого липолиза, что приводит к образованию ремнантов хиломикрон и ремнантов ЛОНП, липопротеидов промежуточной плотности, ЛНП [18]. При рассмотрении этих метаболических паттернов становится очевидным, что ГТГ не является однородным нарушением липидного обмена (в отличие от гиперхолестеринемии, которая возникает из-за повышения уровня ЛНП), а скорее сопровождается спектром метаболических изменений, фенотипическая картина же зависит от активности ряда ключевых регуляторных факторов. Легкая или умеренная ГТГ в первую очередь обусловлена накоплением ЛОНП и их ремнантов, в то время как тяжелая (экстремальная) ГТГ указывает на наличие хиломикрон в дополнение к избытку ЛОНП и их ремнантов [19]. Семейная гиперхиломикронемия – единственная истинно моногенная форма ГТГ с распространенностью 1 случай на 100000–1000000 человек, обусловленной, в основном, нарушением внутрисосудистого липолиза триглицерид-богатых частиц. За внутрисосудистый липолиз отвечает фермент липопротеинлипаза, кодируемая геном *LPL*, патогенные варианты в котором отвечают за большую часть всех наследственных случаев хиломикронемии. Кроме того, есть еще как минимум 4 кофактора липопротеинлипазы, кодируемые генами *APOC2*, *LMF1*, *GPIIIBP1* и *APOA5* [20, 21]. Семейная гиперхиломикронемия имеет аутомно-рецессивный тип наследования, соответственно только гомозиготные или компаунд-гетерозиготные патогенные варианты в перечисленных генах приводят к этому заболеванию. Сама нозология ассоциирована с ухудшением клиренса хиломикрон, что проявляется тяжелой (экстремальной) ГТГ, эруптивным ксантоматозом, липемией сетчатки, гепатоспленомегалией, очаговыми неврологическими симптомами и рецидивирующим течением панкреатита у 60-80% пациентов [22]. Хиломикроны не вносят прямого вклада в развитие атеросклероза, однако сопутствующие факторы риска АССЗ и избыток ремнантов ЛОНП могут способствовать развитию атеросклероза у пациентов с синдромом семейной хиломикронемии в более позднем возрасте [2].

В клинической практике часто можно встретить так называемую доминантную форму наследственной ГТГ. Это полигенная или многофакторная ГТГ, с частотой встречаемости 1:1000 человек [20]. Зачастую у пациентов с этой формой заболевания встречаются патогенные варианты в одном из генов, встречающихся при семейной гиперхиломикронемии, но в гетерозиготном состоянии. Сами по себе гетерозиготные варианты в этих генах не приводят к заболеванию, но увеличивает риск его развития при наличии дополнительных факторов риска, которыми могут служить метаболические расстройства, избыточное потребление алкоголя, гормональная терапия, ожирение или наличие других генетических вариантов, увеличивающих клиренс триглицерид-богатых частиц в крови [20, 23]. Кроме того, полигенная ГТГ может развиваться из-за наличия многочисленных полиморфизмов в генах, предрасполагающих к развитию ГТГ: чаще встречаются варианты в основных генах (*LPL*, *APOC2*, *LMF1*, *GPHIHP1* и *APOA5*), варианты в других генах оказывают меньшее влияние (*APOA1-C3-A4*, *APOE*, *GALNT2*, *TRIB1*, *MLXIPL*, *GCKR*, *FADS1-2-3*, *NCAN*, *APOB*, *PLTP*, *ANGPTL3*) [20, 24]. Информация о полигенной ГТГ получена в результате глубокого поиска полногеномных ассоциаций (GWAS), однако достоверность и воспроизводимость у современных методов расчета риска при полигенной ГТГ остается на достаточно низком уровне. Клинические признаки полигенной ГТГ сходны с таковыми при семейной гиперхиломикронемии, но с тенденцией к более мягкому течению. Так, например, панкреатит встречается у таких пациентов с частотой 10–20% от общего числа больных [25]. В отличие от семейной гиперхиломикронемии, липолиз частично сохраняется у пациентов с полигенной ГТГ, что позволяет триглицерид-богатым частицам метаболизироваться в ремнанты хиломикронов, ЛОНП, липопротеиды промежуточной плотности и ЛНП [2]. Ремнанты достаточно малы и могут проникать в артериальную стенку и провоцировать развитие атеросклероза [2].

Терапия ГТГ на сегодняшний день заключается в строгом соблюдении диетических рекомендаций и по показаниям применении статинов, фибратов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [9, 26]. В настоящее время в рандомизированных клинических исследованиях изучаются эффективно воздействующие на уровень триглицеридов таргетные препараты, такие как антисмысловые олигонуклеотиды к *APOC3* воланесорсен [27] и олесарсен [28], малая интерферирующая РНК к *APOC3* плозасиран [28], специфически ингибирующее ген *ANGPTL3* моноклональное антитело эвинакумаб [29]. Однако, необходимы данные о долгосрочной эффективности, безопасности и рентабельности этих селективных методов лечения. Недостаточный контроль ГТГ, обусловленный низкой выявляемостью, низкой осведомленностью врачей и пациентов о тяжести течения

заболевания, более сложным спектром причинных генетических факторов и разнообразием вторичных, усугубляющих течение заболевания причин, подчеркивает необходимость внедрения более эффективной модели медицинской помощи с экспертной оценкой риска развития осложнений течения заболевания и разработкой плана лечения больных.

## Международный опыт ведения регистров гиперлипидемии

Регистры являются одной из наиболее оптимальных моделей при изучении приверженности лечению на разных этапах наблюдения. Они содержат ценную информацию о распространенности и географическом распределении заболевания с течением времени и позволяют проводить длительное наблюдение за достаточным количеством пациентов [30, 31]. Регистры могут включать информацию о клинических, лабораторно-инструментальных, молекулярных данных пациентов с определенным заболеванием, и дают возможность проводить анализ этой информации с последующей разработкой и интеграцией в клиническую практику улучшенной модели диагностики и лечения. Регистры пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) являются классическими успешными примерами наблюдательных программ за пациентами с генетическими нарушениями липидного обмена [32]. Европейским обществом атеросклероза в 2015 г. создана всемирная инициатива Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC; [clinicalTrials.gov: NCT04272697](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04272697)<sup>1</sup>), которая собирает данные о СГХС из локальных регистров более чем 70 стран, в том числе из Российской Федерации [32]. Такая широко распространенная и успешная работа регистров СГХС по всему миру способствует увеличению осведомленности о заболевании, поддерживает разработку программ и инициатив в области диагностики и лечения СГХС, объединяет усилия фармакологических компаний, медицинских организаций, пациентов и направляет планирование национальных систем здравоохранения. С точки зрения авторов, в эру внедрения генетического тестирования, рандомизированных клинических исследований генной терапии, накопления опыта наблюдения пациентов с гиперлипидемиями в аспекте СГХС, создание регистра ГТГ, в частности тяжелых (экстремальных) форм, является обоснованным и перспективным. Нам удалось выявить 2 локальных регистра пациентов с ГТГ в Испании [33] и Австралии [34], регистр ГТГ National Lipid Association<sup>2</sup> и глобальный регистр пациентов с дефицитом LPL GENIALL [35]. Также не-

<sup>1</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04272697>

<sup>2</sup> National Lipid Association. New patient registry available for patients with high triglycerides. Available at: <https://www.lipid.org/nla/new-patient-registryavailable-patients-high-triglycerides>. 2013 [Accessed 21 November 2021]



Рисунок 1. Проект реализации программы

давно было опубликовано консенсусное заявление специалистов в лечении острого панкреатита из США и Европы в отношении инициативы создания международного регистра пациентов с ГТГ [36]. Углубление знаний о природе ГТГ, территориальных особенностях распространения и фенотипического проявления заболевания, качественный и унифицированный сбор информации о пациентах и последующее усовершенствование подходов к диагностике и мониторингу позволит улучшить контроль уровня триглицеридов и улучшить качество жизни пациентов.

## Опыт России в ведение регистров гиперлипидемии

В 2017 г. Российским Национальным Обществом по изучению Атеросклероза (НОА) инициирована работа российского регистра пациентов с СГХС РЕНЕССАНС (clinicalTrials.gov: NCT02208869<sup>3</sup>), который включен в Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (clinicalTrials.gov: NCT04272697<sup>4</sup>) и Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaboration (HICC) registry (clinicalTrials.gov: NCT04815005<sup>5</sup>). Ежегодные отчеты

по работе российского регистра пациентов с СГХС показали не только прогрессивно увеличивающееся количество пациентов в программе, но и возрастающее количество липидных центров в России [37-40]. В настоящее время на территории РФ инициирована работа 40 липидных центров в различных регионах. Опыт ведения российского регистра пациентов с СГХС позволил создать скоординированную работу между сетью липидных центров России и медико-генетическим лабораториями. Благодаря применению врачами регистра персонализированного подхода к лечению пациентов с СГХС увеличен охват получающих гиполипидемическую терапию больных, в том числе таргетными препаратами [37-40]. Стоит отметить, что с момента создания регистра СГХС в 2017 году, благодаря увеличению осведомленности врачей и возможности направить пациентов в липидные центры и медико-генетические консультации, удалось выявить 15 новых пациентов с редкой и крайне тяжелой формой гомозиготной СГХС. А, в свою очередь, необходимость в более агрессивном лечении пациентов с гомозиготной СГХС привела к созданию в России центров афереза липопротеидов, в том числе для детей.

Несмотря на отсутствие в России единой базы данных учета больных с ГТГ, в настоящее время, благодаря скоординированной работе российских липидных центров и медико-генетических консультаций,

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208869?tab=history&a=7>

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04272697>

<sup>5</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04815005?tab=history&a=1>

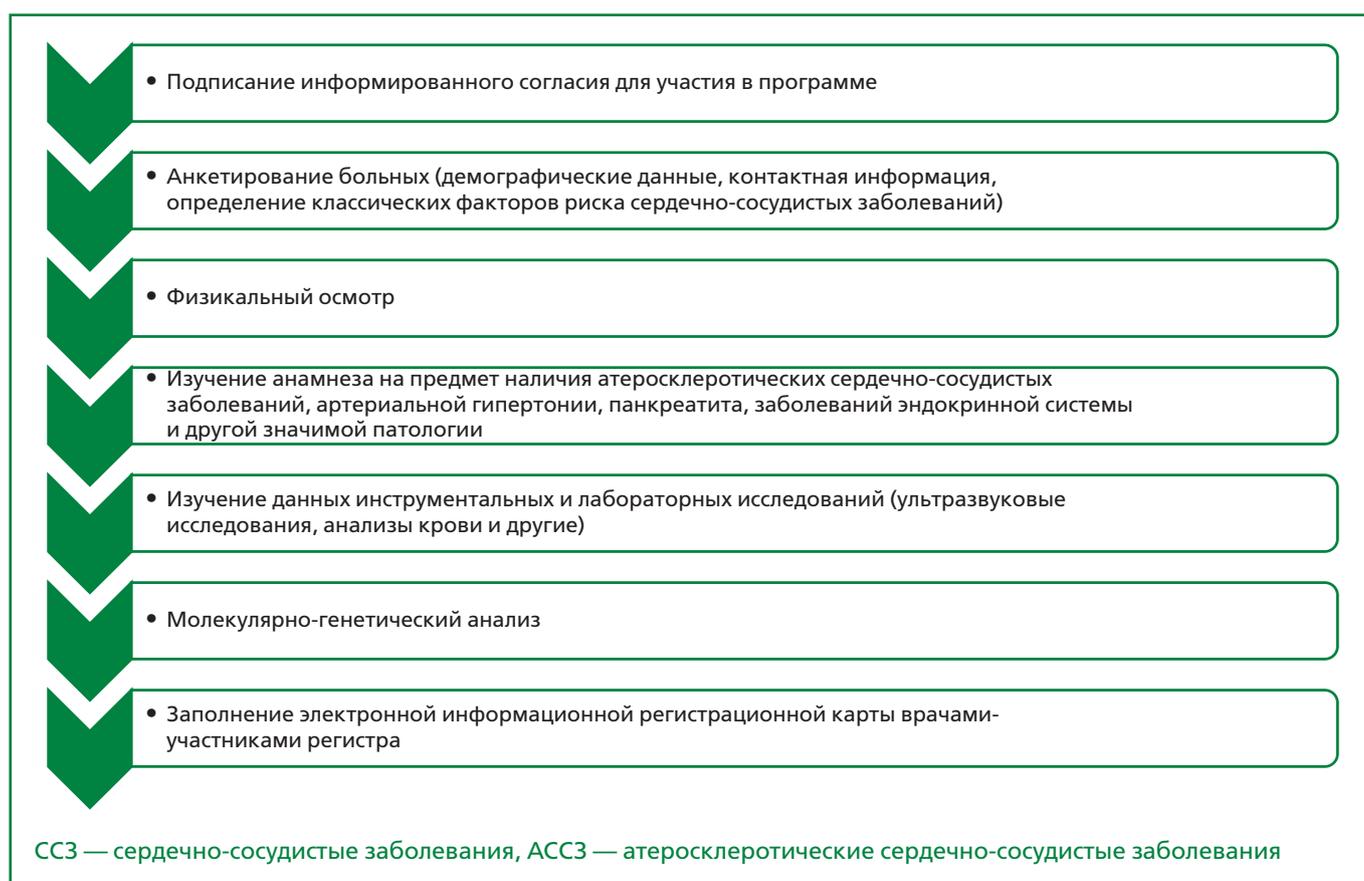


Рисунок 2. Этапы обследования на исходном визите в центрах — участниках программы

уже имеется информация о более чем 100 пациентах с экстремальной ГТГ и большей части из них проведено генетическое тестирование.

## Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии

**Наименование:** российский Регистр Экстремальной Гипертриглицеридемии (РЭГГИ) [Russian Extreme hypertriGlyceridemia reGistry (REGGI)]. РЭГГИ проводится под эгидой Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА) в различных регионах РФ.

**Этический комитет:** исследование рассмотрено и одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований (протокол №294 заседания комитета от 30.10.2023 г.).

**Цель:** созданию российского Регистра Экстремальной Гипертриглицеридемии (РЭГГИ) для регистрации и наблюдения за пациентами с уровнем триглицеридов  $\geq 10$  ммоль/л, анализа клинико-демографических особенностей данной группы больных, существующих подходов к диагностике, адекватности проводимой терапии и ее эффективности.

### Задачи регистра РЭГГИ:

- Определение клинико-демографических характеристик пациентов с экстремальной ГТГ, изучение подходов к их диагностике, немедикаментозно-му и медикаментозному лечению;
- Оценка возможных причин рефрактерности к проводимой липидснижающей терапии ГТГ;
- Дополнение и конкретизация стандартов ведения пациентов с экстремальной ГТГ на основе данных регистра;
- Анализ эффективности внедрения новых диагностических и лечебных методов коррекции нарушений липидного обмена;
- Оценка потребности в лекарственных препаратах, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи у изучаемой группы пациентов.

**Дизайн:** проспективное популяционное многоцентровое исследование.

Проект реализации программы представлен на рис. 1.

Российский регистр пациентов с экстремальной гипертриглицеридемией будет включать больных с повышением уровня триглицеридов  $\geq 10$  ммоль/л в трех повторных измерениях. Пациенты с декомпенсированными гипотиреозом и сахарным диабетом,

злоупотребляющие алкоголем, беременные не будут подлежать включению в исследование. Большим, соответствующим критериям включения, будет предложено подписать информированное согласие на участие в программе, лица моложе 18 лет будут включены в регистр по согласию родителя или законного опекуна. Длительность наблюдения пациента в регистре не ограничена. Нет ограничений по возрасту для включаемых в регистр.

На рис. 2 представлены этапы обследования на исходном визите в центрах – участниках программы.

На исходном визите после подписания информированного согласия пациенты будут опрошены и осмотрены врачами – участниками регистра. Физикальный осмотр будет включать оценку индекса массы тела, рост, вес, наличие фенотипических признаков гиперлипидемии (ксантомы). Сбор анамнеза будет включать информацию о наличии факторов риска атеросклероза и имеющихся ССЗ, сопутствующей патологии, данных инструментальных методов обследования, соблюдении диеты и приеме ГЛТ. Лица, включенные в исследование, будут проходить исходное и контрольное обследование в медицинских центрах-участниках программы. В каждом центре будет выполняться определение параметров липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды, холестерина липопротеидов высокой плотности, ХС ЛОНП, прямое измерение ХС ЛНП в сыворотке крови. По возможности будет измерен уровень липопротеида(а), проведен электрофорез липидов и генетический анализ гиперлипидемии.

На мониторинговых визитах запланирован сбор информации о наличии сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярная или хирургическая реваскуляризация сонных артерий или нижних конечностей, замена аортального клапана, сердечно-сосудистая смерть, смерть от других причин), рецидивах панкреатита, результатах лабораторно-инструментального обследования, изменении терапии с последующей оценкой ее эффективности. Напоминание о проведении мониторингового визита будут отправляться всем пациентам по электронной почте или при телефон-

ном контакте. При обработке результатов будут использованы стандартные статистические методы интерпретации данных.

Для включения пациентов в исследование будут задействованы липидные центры из разных регионов Российской Федерации. Курирующие сотрудники из ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России и ФГБНУ "МГНЦ" будут следить за эффективностью и достоверностью проводимой работы. Ежегодно будут проводиться телеконференции между центрами-участниками регистра. По мере формирования новых липидных центров на территории Российской Федерации к регистру будут подключаться врачи-участники для увеличения количества пациентов в программе.

*График исследования:*

2023 год – формирование протокола исследования.

2024 год – формирование базы электронных данных в системе регистра.

2025 и последующие годы – предварительная статистическая обработка полученного материала, проведение мониторинговых визитов.

*Оценка качества работы:* внедрение подходов к скринингу, диагностике и лечению больных экстремальной ГТГ в России; формирование проекта для государственной программы, направленной на повышение выявляемости заболевания, оптимизации лечения в том числе с использованием новых классов липид-снижающих агентов и афереза липопротеидов.

## Заключение

Создание российского регистра пациентов с экстремальной ГТГ позволит унифицировать данные локальных липидных центров, сформировать единый алгоритм учета и анализа информации, идентифицировать большее количество пациентов, оптимизировать скрининг, диагностику и лечение этой тяжелой патологии в нашей стране.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

- Gill PK, Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(3):264-71. DOI:10.1097/HCO.0000000000000839.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4791-806. DOI:10.1093/eurheartj/ehab551.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-63. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
- Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2288-99. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa172.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-35. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
- Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population. *Ann Neurol.* 2019;85(4):550-9. DOI:10.1002/ana.25432.
- Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation.* 2019;140(16):1308-17. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
- Hernandez P, Passi N, Modarresi T, et al. Clinical Management of Hypertriglyceridemia in the Prevention of Cardiovascular Disease and Pancreatitis. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(11):72. DOI:10.1007/s11883-021-00962-z.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020;20(5):795-800. DOI:10.1016/j.pan.2020.06.005.
- Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(12):1834-42. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.6875.
- He WH, Zhu Y, Zhu Y, et al. Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(32):2569-72. (In Chinese) DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011.
- Pascual I, Sanahuja A, Garcia N, et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatol.* 2019;19(5):623-9. DOI:10.1016/j.pan.2019.06.006.
- Zafir B, Saliba W, Jubran A, et al. Severe Hypertriglyceridemia-Related Pancreatitis: Characteristics and Predictors of Recurrence. *Pancreas.* 2019;48(2):182-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001235.
- Wu BU, Batech M, Dong EY, et al. Influence of Ambulatory Triglyceride Levels on Risk of Recurrence in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):890-7. DOI:10.1007/s10620-018-5226-x.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):62-7 (In Russ.) [Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Ezhov MV, Batluk TI, Tokmin DS, et al. Prevalence of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a large laboratory database. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2023;(2):31-42 (In Russ.) [Ежов М.В., Батлук Т.И., Токмин Д.С. и др. Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных. Атеросклероз и Дислипидемии. 2023;(2):31-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004.
- Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:252. DOI:10.3389/fendo.2020.00252.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):655-66. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:455. DOI:10.3389/fendo.2020.00455.
- Vasiluev PA, Ivanova ON, Semenova NA, et al. A Clinical Case of a Homozygous Deletion in the APOA5 Gene with Severe Hypertriglyceridemia. *Genes (Basel).* 2022;13(6):1062. DOI:10.3390/genes13061062.
- Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2020;287(4):340-8. DOI:10.1111/joim.13016.
- Watts GF, Ooi EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):648-61. DOI:10.1038/ncardio.2013.140.
- Dussailant C, Serrano V, Maiz A, et al. APOA5 Q97X mutation identified through homozygosity mapping causes severe hypertriglyceridemia in a Chilean consanguineous family. *BMC Med Genet.* 2012;13:106. DOI:10.1186/1471-2350-13-106.
- Chait A, Eckel RH. The Chylomicronemia Syndrome Is Most Often Multifactorial: A Narrative Review of Causes and Treatment. *Ann Intern Med.* 2019;170(9):626-34. DOI:10.7326/M19-0203.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471 (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Calcaterra I, Lupoli R, Di Minno A, Di Minno MND. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(11):e13841. DOI:10.1111/eci.13841.
- Tardif JC, Karwowska-Prokopczuk E, Amour ES, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2022;43(14):1401-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehab820.
- Rosenson RS, Gaudet D, Ballantyne CM, et al. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: a phase 2 randomized trial. *Nat Med.* 2023;29(3):729-37. DOI:10.1038/s41591-023-02222-w.
- Nishikido T, Ray KK. The power of lipid registries for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Lipidol.* 2021;32(6):342-8. DOI:10.1097/MOL.0000000000000783.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2786 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.
- EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021;398(10312):1713-25. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
- Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, et al; Spanish Dyslipidemia Registry. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol.* 2018;12(6):1482-1492.e3. DOI:10.1016/j.jacl.2018.07.013.
- Pang J, Li SCH, Chan DC, et al. Hypertriglyceridemia: rationale, design and implementation of the Australian Hypertriglyceridemia Registry. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(2):131-40. DOI:10.1097/MED.0000000000000715.
- Steinhagen-Thiessen E, Stroes E, Soran H, et al; GENIALL Investigators. The role of registries in rare genetic lipid disorders: Review and introduction of the first global registry in lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis.* 2017;262:146-53. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.023.
- Freedman S, de-Madaria E, Bruckert E, et al. Observed consensus on research priorities for the hypertriglyceridemia patient registry. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(12):1629-35. DOI:10.1080/03007995.2023.2235153.
- Ezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(5):7-13 (In Russ.) [Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью, проводимой гиполипидемической терапией (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;(5):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Ershova AI, et al. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry. *Cardiology Bulletin.* 2020;15(3):27-36 (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Ершова А.И. 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.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2023;(1):5-18 (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и Дислипидемии. 2023;(1):5-18]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.

40. Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, 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. (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Compliance пациентов с гетерози-

готной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра РЕНЕССАНС. Кардиологический вестник. 2023;18(3):35-48]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20231803135.

---

Сведения об Авторах/About the Authors

**Чубыкина Ульяна Валериевна** [Uliana V. Chubykina]  
eLibrary SPIN 4141-1984, ORCID 0000-0003-2760-2792

**Ежов Марат Владиславович** [Marat V. Ezhov]  
eLibrary SPIN 7623-2135, ORCID 0000-0002-1518-6552

**Соколов Алексей Альбертович** [Aleksey A. Sokolov]  
eLibrary SPIN 2532-0890, ORCID 0000-0001-7004-0903

**Васильев Петр Андреевич** [Peter A. Vasiluev]

eLibrary SPIN 2064-6825, ORCID 0000-0002-8249-343X

**Иванова Ольга Николаевна** [Olga N. Ivanova]

eLibrary SPIN 1174-3367, ORCID 0000-0002-8366-2004

**Захарова Екатерина Юрьевна** [Ekaterina Y. Zakharova]

eLibrary SPIN 7296-6097, ORCID 0000-0002-5020-1180