

ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

С.А. Чепурненко^{1,2,*}, Г.В. Шавкута¹, А.В. Сафонова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» ул. Благодатная, д. 170, г. Ростов-на-Дону, 344015, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Распространенность гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (геСГХС) составляет 1 на 250 человек. Риск развития преждевременного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) у пациентов с геСГХС в 20 раз выше, чем у населения в целом. В случаях гомозиготной СГХС ССЗ развиваются в возрасте до 20 лет, и, как правило, больные не доживают до 30 лет. Поэтому основной целью лечения таких пациентов в первую очередь является коррекция дислипидемии для предупреждения прогрессирования атеросклероза и развития ССЗ.

Описание клинических случаев. В статье описывается клинический случай семейной дислипидемии у пациента М., 47 лет., и его матери П., 75 лет. Пациент обратился на прием в связи с подъемами артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. Из анамнеза жизни: по линии матери дедушка в 50 лет и родной дядя в 32 года перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ). Из факторов сердечно-сосудистого риска у больного имелись: мужской пол; дислипидемия (общий холестерин (ХС) 15,8 ммоль/л); избыточная масса тела (индекс массы тела 29,9 кг/м²); семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте; малоподвижный образ жизни (пациент работает менеджером); психологические и социально-экономические факторы (работа сопряжена с постоянными стрессами); частота сердечных сокращений в покое 88 ударов в минуту. Пациенту сразу назначена комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая розувастатин 20 мг и эзетимиб 10 мг, а также телмисартан в дозе 40 мг 1 р в сутки для коррекции артериального давления. Через 1 месяц на фоне комбинированной терапии удалось добиться снижения ХС до 4,4 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до 2,2 ммоль/л, однако уровень триглицеридов оставался высоким — 3,9 ммоль/л. К терапии добавлен фенофибрат в дозе 145 мг 1 р. Это позволило через 1 мес. добиться не только дополнительного снижения ХС до 3,7 ммоль/л, но и ЛПНП до 1,9 ммоль/л. Уровень ТГ снизился до 2,17 ммоль/д. Уровень липопротеидов высокой плотности составил 1,19 ммоль/л. Через 3 мес. наблюдалось дополнительное снижение ТГ до 1,7 ммоль/л. Таким образом, тройная гиполипидемическая терапия позволила достичь целевых значений ЛПНП, ТГ, не прибегая к дорогостоящей терапии, включающей блокаторы PCSK9. У матери пациента благодаря тройной гиполипидемической терапии также достигнут целевой уровень основных показателей липидограммы.

Заключение. Случай представляет интерес возможностью успешного использования тройной гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: тройная гиполипидемическая терапия, розувастатин, фенофибрат, эзетимиб, семейная гиперхолестеринемия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Сафонова А.В. Тройная комбинация гиполипидемических препаратов при семейной гиперхолестеринемии: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 117–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-117-130>

Поступила 17.07.2021

Принята после доработки 17.08.2021

Опубликована 28.10.2021

TRIPLE-COMBINED HYPOLIPIDAEMIC THERAPY IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA: CLINICAL CASES

Svetlana A. Chepurnenko^{1,2,*}, Galina V. Shavkuta¹, Alina V. Safonova¹

¹ Rostov State Medical University

Nakhichevskiy lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Rostov Regional Clinical Hospital

Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia

ABSTRACT

Background. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) comprises 1 per 250 people. The risk of premature cardiovascular disease (CVD) is 20 times higher in HeFH patients among the general population. CVD develops in HeFH patients under 20 years of age, and they usually do not survive to 30 years. Therefore, the primary treatment track here is correction of dyslipidaemia to prevent atherosclerosis progression and CVD.

Clinical Case Descriptions. The article describes the clinical cases of familial dyslipidaemia in 47-yo patient M. and his 75-yo mother P. The patient had a visit related to blood pressure (BP) surges up to 140/90 mm Hg. In history: acute myocardial infarction (AMI) in maternal grandfather at 50 years and own uncle at 32 years. The patient's cardiovascular risk factors: male gender, dyslipidaemia (total cholesterol (TC) 15.8 mmol/L), overweight (body mass index 29.9 kg/m²), familial history of young CVD, sedentary lifestyle (employed as manager), psychological and socioeconomic factors (work-related stress pressure), resting heart rate 88 beats/min. The patient was immediately ordered a combined hypolipidaemic therapy including rosuvastatin 20 mg, ezetimibe 10 mg, telmisartan 40 mg once daily for blood pressure correction. In 1-month therapy, cholesterol dropped to 4.4 mmol/L, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol — to 2.2, but triglycerides remained high at 3.9 mmol/L. Fenofibrate added to therapy at 145 mg 1 time. Another 1-month therapy allowed the overall reduction of TC to 3.7, LDL cholesterol to 1.9, triglycerides to 2.17 and high-density lipoproteins to 1.19 mmol/L. Past 3 months, a further drop was observed in triglycerides to 1.7 mmol/L. Hence, a triple hypolipidaemic therapy facilitated the target LDL and triglyceride values without involving expensive medications like PCSK9 blockers. The patient's mother also achieved the target basic lipidogram owing to a triple lipid-lowering therapy.

Conclusion. The case is of interest to exemplify a successful triple lipid-lowering therapy in patients with familial hypercholesterolaemia.

Keywords: triple hypolipidaemic therapy, rosuvastatin, fenofibrate, ezetimibe, familial hypercholesterolaemia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Safonova A.V. Triple-combined hypolipidaemic therapy in familial hypercholesterolaemia: clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(5): 117–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-117-130>

Submitted 17.07.2021

Revised 17.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой аутосомно-доминантное моногенное заболевание, связанное с наличием патогенных мутаций в гене рецептора ЛПНП (LDLR), апобелка В (APOB) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9). Встречаются и редкие формы с аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Основными признаками СГХС являются увеличение в крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС), а также кожные и сухожильные ксантомы [2, 3]. Распространенность гетерозиготной СГХС (геСГХС) составляет 1 на 220 человек. Следовательно, этим заболеванием страдает во всем мире 30 миллионов человек. Встречаемость гомозиготной СГХС составляет 1 на 300 тыс. — 1 млн человек [4–6]. В Кемеровской и Тюменской областях, согласно исследованию ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), частота определенной и вероятной СГХС составляет 1 на 108 человек [7]. СГХС приводит к преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 9]. Воздействие высоких концентраций ХС ЛПНП в течение жизни вызывает развитие атеросклеротического поражения раньше, чем в общей популяции [10]. Так, в случаях гомозиготной СГХС, которая опосредована наследованием двух мутантных аллелей в одном из генов и характеризуется крайне высоким уровнем ХС ЛПНП, ССЗ развиваются в возрасте до 20 лет. Как правило, больные не доживают до 30 лет [9]. Предполагаемый риск развития преждевременного ССЗ у пациентов с геСГХС, которая обусловлена наследованием одной мутантной аллели в одном из трех генов, в 20 раз выше, чем у населения в целом [10]. Сердечно-сосудистые осложнения в течение жизни в 3,9 раза более вероятны, чем у пациентов с аналогичными факторами риска без СГХС [11–13]. Поэтому основной целью лечения таких пациентов в первую очередь является коррекция дислипидемии с целью предупреждения прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент М., 47 лет., обратился на прием к кардиологу в государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ») 31.08.2020 г. с жалобами: на подъемы артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. АД повышено в течение 1 месяца. Ранее за уровнем АД не следил.

Анамнез жизни: родился первым ребенком в семье. Роды срочные, естественным путем. Рост при рождении 51 см, вес при рождении 3600 г. Рос и развивался нормально. Прививки по графику. В детстве перенес ветрянку и краснуху. Курение отрицает. Женат, имеет двоих детей. Работает менеджером, ведет малоподвижный образ жизни, работа сопряжена с постоянными стрессами.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: по линии матери дедушка в 50 лет перенес острый инфаркт миокарда (ОИМ). Родной дядя в 32 года перенес ОИМ.

Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра: рост 183 см, вес 100 кг, индекс массы тела (ИМТ) 29,9 кг/м² (избыточный вес), окружность талии (ОТ) 108 см, при норме у мужчин до 102 см, окружность бедер (ОБ) 111 см. АД 149/95 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 в мин. В остальном без особенностей.

Предварительный диагноз

Гипертоническая болезнь I стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, степень 1, риск сердечно-сосудистых осложнений умеренно-высокий ХСН 0. ФК 0.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования

В общем анализе крови (ГБУ РО «РОКБ», от 31.08.2020 г.) (норма указана в скобках): гемоглобин — 158 г/л (130–160 г/л), эритроциты — $5,6 \times 10^{12}/л$ ($(4,0–5,1) \times 10^{12}/л$), тромбоциты — $216 \times 10^9/л$ ($(180–320) \times 10^9/л$), скорость оседания эритроцитов — 2 мм/ч (2–15 мм/ч), лейкоциты — $6,32 \times 10^9/л$ ($(4,0–9,0) \times 10^9/л$), эозинофилы — 1,9 (1–5%), нейтрофилы — 48,30 (47–67%), базофилы — 0,8 (0–1%), лимфоциты — 41,6% (25–40%), моноциты — 7,4% (2–10%).

По результатам биохимического анализа крови (ГБУ РО «РОКБ», от 31.08.2020 г.) (норма указана в скобках): общий билирубин — 18,9 мкмоль/л (3,41–17 мкмоль/л), прямой билирубин — 3,2 мкмоль/л (0–3,4 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза — 28 ед/л (до 31 ед/л), аспартатаминотрансфераза — 36 ед/л (10–



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациента М.: ключевые события и прогноз.
Fig. 1. Disease sequence in patient M., key events and prognosis.

Таблица 1. Динамика показателей липидограммы и уровня глюкозы у пациента М.
Table 1. Lipidogram and glucose dynamics in patient M.

Показатель/ Дата	16.06.2020	21.07.2020	31.08.2020	28.09.2020	30.10.2020	06.01.2021	Референсные значения
Общий ХС, ммоль/л	15,8	12,2	9,6	4,4	3,7	3,7	3,2–5,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,15	0,47	0,42	1,11	1,19	1,19	0,86–2,28
ХС ЛПНП, ммоль/л	Хилез	Хилез	Хилез	2,2	1,8	1,8	1,92–4,51
ХС ЛПОНП, ммоль/л	–	–	–	1,79	1,38	1	0,26–1,04
Коэффициент атерогенности, ед	–	–	–	3	2,17	1,7	2,2–3,5
ТГ, ммоль/л	Хилез	Хилез	Хилез	3,91	3	1,7	0,41–1,8
Глюкоза, ммоль/л	4,98			4,93	5,31	5,33	4,1–5,9

Примечание к таблицам 1 и 2: ХС — холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ТГ — триглицериды
Note to Tables 1 and 2: ХС — cholesterol, ЛПВП — high-density lipoproteins, ЛПНП — low-density lipoproteins, ЛПОНП — very-low-density lipoproteins, ТГ — triglycerides

40 ед/л), общий белок — 68 г/л (64–83 г/л), мочевины — 6,1 ммоль/л (2,5–6,4 ммоль/л), креатинин — 87,6 мкмоль/л (54–97 мкмоль/л), амилаза — 79 ед/л (10–124 ед/л), гамма-глутаминтранспептидаза — 24 ед/л (6–42 ед/л), щелочная фосфатаза — 48 ед/л (35–105 ед/л), глюкоза — 4,8 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), лактатдегидрогеназа — 163 ед/л (135–214 ед/л), общий белок — 78 г/л (65–85 г/л). Белковые фракции: альбумин — 43,4 г/л (40–50 г/л), альфа-1-глобулины — 2,8 г/л (1,4–3,0 г/л), альфа-2-глобулины — 6,9 г/л (5,6–9,1 г/л), бета-глобулины — 8,4 г/л (5,4–9,1 г/л), гамма-глобулины — 12,2 г/л (8,1–17,0 г/л), С-реактивный белок 1,8 мг/мл (0–5 мг/мл). Кальций — 2,38 ммоль/л (2,15–2,5 ммоль/л), калий — 4,6 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), натрий — 139 ммоль/л (135–150 ммоль/л), хлор — 106 ммоль/л (97,0–108,0 ммоль/л), железо — 21,75 мкмоль/л (5,8–30,4 мкмоль/л). Ти-

реотропный гормон (ТТГ) — 3,43 мкМЕ/мл (0,3–4 мкМЕ/мл).

Результаты липидограммы представлены в таблице 1.

В анализе от 16.06.2020 обращал на себя внимание очень высокий уровень общего холестерина — 15,8 ммоль/л и хилез, не позволяющий оценить каждый из показателей липидограммы в отдельности. Пациент без обращения к врачу сдавал анализы еще 2 раза: 21.07.2020 и 28.08.2020, соблюдая диету, однако хилез сохранялся.

Инструментальные исследования (ГБУ РО «РОКБ»)

Электрокардиография (ЭКГ) от 31.08.2020: синусовый ритм ЧСС 70 в мин. Нарушение процессов реполяризации задней стенки левого желудочка (ЛЖ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы от 01.09.2020: расположение типичное, контуры четкие и ровные. Правая доля: размеры 19×16×47 мм. Объем 7,3 см³. В верхнем полюсе лоцируется кистозно-узловое образование 9,0×5,0 мм. Левая доля: размеры 19×16×46 мм. Объем 6,8 см³. Перешеек: толщина 3,6 мм. Объем общий 14,1 см³. Эхогенность паренхимы средняя. Структура диффузно-неоднородная, в паренхиме обеих долей лоцируются коллоидные кисты до 1,5 мм. Лимфоузлы не увеличены. В режиме цветного доплеровского картирования — кровоток в норме. Заключение: УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы щитовидной железы, кистозно-узловое образования правой доли, мелких кист обеих долей.

Эхокардиоскопия от 1.09.2020: толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см. Индекс массы миокарда левого желудочка 88 г/см². Скорость трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме: скорость раннего (волна Е 51,0 см/с) и позднего диастолического наполнения (волна А 73,0 см/с), соотношение Е/А = 0,7, время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) 104,0 м/с (норма ≤ 80 м/с). Начальная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа.

Ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий от 1.09.2020 г.: комплекс интима-медиа не утолщен. Признаков атеросклероза сонных артерий не выявлено. S-образная извитость левой позвоночной артерии в экстравертебральном сегменте.

Согласно Российским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии, из факторов сердечно-сосудистого риска у больного имелись [14]: мужской пол; дислипидемия: ОХС > 4,9 ммоль/л (у пациента 15,8 ммоль/л), и/или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, и/или ХС ЛПВП у мужчин < 1,0 ммоль/л, у женщин < 1,2 ммоль/л, и/или триглицериды > 1,7 ммоль/л (у пациента имел место хилез, предполагающий повышенный уровень всех перечисленных параметров); избыточная масса тела: ИМТ у пациента 29,9 кг/м²; семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин), по линии матери дедушка в 50 лет перенес ОИМ, родной дядя в 32 года перенес ОИМ; малоподвижный образ жизни (пациент работает менеджером); психологические и социально-экономические факторы (работа сопряжена с по-

стоянными стрессами); частота сердечных сокращений в покое > 80 ударов в минуту (у пациента 88 ударов в минуту). Таким образом, у пациента имелось 10 факторов риска ССЗ. Из поражения органов-мишеней выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки по данным эхокардиоскопии, однако индекс массы миокарда ЛЖ был 88 г/см² (меньше 115 г/см²), что не является критерием бессимптомного поражения органов-мишеней.

Консультация специалистов (ГБУ РО «РОКБ»)

Консультация эндокринолога (02.09.2020).
 Диагноз: Узловой нетоксический зоб.

Клинический диагноз

Гипертоническая болезнь I ст., неконтролируемая артериальная гипертензия, степень артериальной гипертензии 1, риск высокий. Узловой нетоксический зоб. Вероятная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. Целевое АД < 130/< 80 мм рт. ст. ХСНО ФК 0.

Дифференциальная диагностика

К категории лиц, которых необходимо подвергнуть целевому скринингу на предмет наличия семейной гиперхолестеринемии, относятся пациенты с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС (ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых). У пациентов П. и М. показатели липидограммы соответствовали указанному выше критерию. Кроме того, имелся анамнез раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза.

Еще одним признаком, по которому следует отбирать пациентов для скрининга, являются кожные/сухожильные ксантомы или периорбитальные ксантелазмы. Данные признаки у пациента отсутствовали¹.

Проведена дифференциальная диагностика причин вторичных гиперлипидемий.

1. Причиной вторичной дислипидемии могло быть нарушение диеты. Ранее пациент никаких ограничений по питанию не придерживался. Однако после первого анализа находился на строгой диете, что позволило ему снизить общий холестерин с 15,8 до 12,2 ммоль/л, однако хилез сохранялся.

2. Употребление лекарственных препаратов: циклоспорин, диуретики, глюкокортикоиды, амидарон, иммунодепрессанты, высокоактивная

¹ Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейндер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019; 15 (1): 58–98.

антивирусная терапия при ВИЧ. Пациент до обращения к кардиологу лекарственных препаратов не употреблял.

3. Заболевания, приводящие к развитию вторичной дислипидемии: холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. У пациента М. активность печеночных ферментов, уровень билирубина, мочевины и креатинина находились в пределах нормы, что позволило исключить холестаза, нефротический синдром и хроническую болезнь почек. Уровень глюкозы в крови на протяжении всего наблюдения находился в пределах нормы. Таким образом, сахарный диабет не мог быть причиной дислипидемии.

4. Нарушения метаболизма, такие как гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга. У пациента имелась избыточная масса тела. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы выявлены признаки диффузных изменений паренхимы щитовидной железы, кистозно-узловатого образования правой доли, мелких кист обеих долей. Однако уровень ТТГ 3,43 (мкМЕ/мл) не выходил за пределы референсных значений (0,3–4 мкМЕ/мл), что позволило исключить гипотиреоз.

5. Семейная гиперхолестеринемия. Для постановки диагноза мы руководствовались критериями Саймона Брума (Simon Broome Registry), применяемыми для диагностики геСГХС у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте до 16 лет. Вероятный диагноз геСГХС ставится, если: ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС–ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет. Плюс один из нижеперечисленных признаков: наличие ОИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства — до 60 лет; и/или ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет. С учетом этих критериев у пациента М. установлен диагноз: «вероятная... гиперхолестеринемия».

Медицинские вмешательства

Пациенту сразу назначена комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая розувастатин 20 мг/сут и эзетемиб 10 мг/сут, а также телмисартан 40 мг 1 р в сутки для контроля АД и бисопролол 2,5 мг 1 р утром для контроля ЧСС.

Через 1 месяц, 28.09.2020, на фоне комбинированной терапии удалось добиться снижения ХС до 4,4 ммоль/л, ХСЛНП до 2,2 ммоль/л, однако уровень триглицеридов оставался высоким —

3,9 ммоль/л. К терапии добавлен фенофибрат в дозе 145 мг/сут. Это позволило через 1 мес. (30.10.2020) добиться дополнительного снижения ХС до 3,7 ммоль/л и ЛПНП до 1,8 ммоль/л. Уровень ТГ снизился до 2,17 ммоль/д. Уровень ЛПВП составил 1,19 ммоль/л. Таким образом, тройная гиполипидемическая терапия позволила достичь целевых значений ЛПНП и ЛПВП, не прибегая к дорогостоящей терапии, включающей блокаторы PCSK9. Через 3 мес. (06.01.2021) наблюдалось дополнительное снижение ТГ до 1,7 ммоль/л. Пациент стал соблюдать строжайшую гиполипидемическую диету и ограничивал углеводы. Кроме того, он начал регулярно заниматься физическими тренировками в течение 1 часа.

Динамика и исходы

В дальнейшем на фоне тройной гиполипидемической терапии отклонений биохимических показателей от нормы не обнаружено. В динамике АД держалось на целевом уровне 122–129/71–80 мм рт. ст., ЧСС — 67 в мин. Пациент продолжал принимать розувастатин 20 мг/сут, эзетемиб 10 мг/сут, фенофибрат 145 мг/сут, телмисартан 40 мг/сут.

Прогноз

Благодаря медикаментозной терапии удалось достичь целевых уровней АД, ЧСС и показателей липидограммы. Это позволило откорректировать 7 из 10 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Остались два неизменяемых фактора риска: мужской пол; семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте и один изменяемый: избыточная масса тела, над которым пациент продолжает работать. Проведенная терапия позволила снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний с высокого до низко-умеренного и замедлить развитие атеросклеротического поражения сосудов. Прогноз для пациента в контексте его здоровья, жизни, работы в целом благоприятный.

Мнение пациента

Пациент обеспокоен имеющейся у него дислипидемией и отягощенной наследственностью и готов следовать всем рекомендациям.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациентка П., 69 лет, обратилась на прием к кардиологу в ГБУ РО «РОКБ» 15.08.2020 с жалобами на подъемы артериального давления (АД) до 170/90 мм рт. ст. Мать пациента М.

Анамнез заболевания. АД повышено в течение 2 лет. До этого времени за АД не следила, так как оно ее не беспокоило.

Анамнез жизни: в детстве перенесла корь, краснуху, ветрянку. 2 родов без осложнений. Менопауза с 44 лет. Менопаузальную терапию не получала. Не курила и не курит. Замужем, имеет двоих детей. Не работает, пенсионерка, занимается ведением домашнего хозяйства и работой на приусадебном участке.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: отец в 50 лет, а родной брат в 32 года перенесли ОИМ.

Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра: состояние удовлетворительное. Рост 161 см, вес 80 кг, ИМТ 30,9 кг/м² (ожирение 1-й степени), ОТ 104 см, ОБ 112 см, АД 175/104 мм рт. ст., ЧСС 83 в 1 мин. В остальном без особенностей.

Предварительный диагноз

Гипертоническая болезнь I стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, степень 2, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий. Ожирение 1-й степени. ХСН 0. ФК0.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры (ГБУ РО «РОКБ»)

Лабораторные исследования

Общий анализ крови (норма указана в скобках) (от 15.08.2020): гемоглобин — 137 г/л (120–140 г/л), эритроциты — $5,17 \times 10^{12}/л$ ($(3,8–5,5) \times 10^{12}/л$), тромбоциты — $181 \times 10^9/л$ ($(180–320) \times 10^9/л$), скорость оседания эритроцитов — 11 мм/ч (2–15 мм/ч), лейкоциты — $6,64 \times 10^9/л$

($(4,0–9,0) \times 10^9/л$), эозинофилы — 4 (1–5%), нейтрофилы — 47,80 (47–67%), базофилы — 0,8 (0–1%), лимфоциты — 39,4% (25–40%), моноциты — 8% (2–10%).

Биохимический анализ крови (норма указана в скобках) (от 15.08.2020): общий билирубин — 12,9 мкмоль/л (3,41–17 мкмоль/л), прямой билирубин — 2,2 мкмоль/л (0–3,4 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза — 25 ед/л (до 31 ед/л), аспаратаминотрансфераза — 34 ед/л (10–40 ед/л), мочевины — 5,1 ммоль/л (2,5–6,4 ммоль/л), креатинин — 77,6 мкмоль/л (54–97 мкмоль/л), мочевины — 325 мкмоль/л (160–400 мкмоль/л), амилаза — 75 ед/л (10–124 ед/л), гамма-глутаминтранспептидаза — 23 ед/л (6–42 ед/л), щелочная фосфатаза — 47 ед/л (35–105 ед/л), глюкоза — 4,7 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), лактатдегидрогеназа — 161 ед/л (135–214 ед/л), общий белок — 70,3 г/л (65–85 г/л). Белковые фракции: альбумин — 41,1 г/л (40–50 г/л), альфа-1-глобулины — 2,5 г/л (1,4–3,0 г/л), альфа-2-глобулины — 6,4 г/л (5,6–9,1 г/л), бета-глобулины — 8,2 г/л (5,4–9,1 г/л), гамма-глобулины — 12,1 г/л (8,1–17,0 г/л), С-реактивный белок — 1,2 мг/мл (0–5 мг/мл). Кальций — 2,28 ммоль/л (2,15–2,5 ммоль/л), калий — 4,8 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), натрий — 141 ммоль/л (135–150 ммоль/л), хлор — 105 ммоль/л (97,0–108,0 ммоль/л), железо — 20,75 мкмоль/л (5,8–30,4 мкмоль/л). ТТГ — 3,6 мкМЕ/мл (0,3–4 мкМЕ/мл).

Липидограмма (норма указана в скобках) (от 15.08.2020) обращал на себя внимание высокий уровень ХС — 13,0 ммоль/л (4,48–7,85 ммоль/л), ХС ЛПНП — 6,0 ммоль/л (2,28–5,34 ммоль/л) и ТГ — 5,65 ммоль/л (0,68–2,71 ммоль/л).



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациентки П.: ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Disease sequence in patient P., key events and prognosis.

Таблица 2. Динамика показателей липидограммы и глюкозы пациентки П
Table 2. Lipidogram and glucose dynamics in patient P

Показатель/Дата	15.08.2020	16.09.2020	17.10.2020	18.01.2021	20.02.2021	Референсные значения
Общий ХС, ммоль/л	13	6,5	3,4	3,1	4,3	4,48–7,35
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,48	1,35	1,42	1,22	1,26	0,85–2,38
ХС ЛПНП, ммоль/л	6	4	1,5	1,4	2,1	2,32–5,34
ЛПОНП, ммоль/л	2,59	1,57	0,57	0,73	0,94	0,26–1,04
Коэффициент атерогенности, ед.	7,8	3,8	1,4	1,5	2,41	2,2–3,5
ТГ, ммоль/л	5,65	3,42	1,25	1,59	1,8	0,68–2,71
Глюкоза, ммоль/л	5,63	5,65	7,54	6,19	5,8	4,6–6,4

Результаты липидограммы пациентки П. в динамике представлены в таблице 2.

Инструментальные исследования (ГБУ РО «РОКБ»)

Электрокардиография (ЭКГ) от 15.08.2020: синусовый ритм ЧСС 80 в мин.

Эхокардиография (ЭХОКС) от 15.08.2020: у пациентки выявлена гипертрофия левого желудочка: индекс массы миокарда левого желудочка 100 г/м² и диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа. Эхокардиографическим признаком ГЛЖ является ИММЛЖ более 95 г/м², что свидетельствует о наличии бессимптомного поражения органов-мишеней.

Ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий от 15.08.2020: выявлена атеросклеротическая бляшка в области внутренней сонной артерии справа, суживающая просвет на 30%. Что также относится к бессимптомному поражению органов-мишеней.

Из факторов сердечно-сосудистого риска у пациентки П. имелись [14]: дислипидемия: ОХС > 4,9 ммоль/л (у пациентки 13,0 ммоль/л), и/или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (у пациентки 6,0 ммоль/л), и/или триглицериды > 1,7 ммоль/л (у пациентки 5,65 ммоль/л); ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (у пациентки ИМТ 30,9 кг/м²), свидетельствующий об ожирении 1-й степени; семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин): отец в 50 лет, а родной брат в 32 года перенесли ОИМ; частота сердечных сокращений в покое > 80 ударов в минуту (у пациентки 83 удара в минуту), ранняя менопауза до 45 лет (у пациентки в 44 года). Таким образом, у пациентки П. имелось 7 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и 2 бессимптомных поражения органов-мишеней в виде ГЛЖ и атеросклеротической бляшки в сонных артериях.

Консультация специалистов (ГБУ РО «РОКБ»)

Консультация эндокринолога (20.08.2020. Диагноз: Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени.

Клинический диагноз

Гипертоническая болезнь II ст., неконтролируемая артериальная гипертензия, степень артериальной гипертензии 2, риск ССО высокий. Гипертрофия левого желудочка. Стеноз внутренней сонной артерии справа 30%. Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени. Вероятная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в сочетании со смешанной. Целевое АД < 130/< 80 мм рт. ст. ХСНО ФК 0.

Дифференциальная диагностика

Проведен анализ причин вторичных гиперлипидемий, как и в случае с ее сыном.

1. Причиной вторичной дислипидемии могло быть нарушение диеты. Пациентка до обращения к кардиологу не соблюдала диетические рекомендации, что могло быть дополнительным фактором, способствующим развитию дислипидемии.

2. Употребление лекарственных препаратов: циклоспорин, диуретики, глюкокортикоиды, амиодарон, иммунодепрессанты, комбинированные оральные контрацептивы, высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ. Пациентка до обращения к кардиологу лекарственных препаратов не употребляла.

3. Заболевания, приводящие к развитию вторичной дислипидемии: холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. Исходя из лабораторных анализов, у нее отсутствовали холестаза, нефротический синдром, хроническая болезнь почек. Сахарный диабет может быть одной из причин дислипидемии.

Критериями сахарного диабета являются: глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л при двух измерениях подряд, и/или гликозилированный гемоглобин HbA1C $\geq 6,5\%$, и/или глюкоза плазмы после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л, глюкоза плазмы при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л. За весь период наблюдения у пациентки наблюдалось повышение глюкозы до 7,54 ммоль/л однократно. С целью исключения сахарного диабета выполнен глюкозотолерантный тест (глюкоза плазмы после нагрузки составила 7,4 ммоль/л) и определен HbA1C. Он составил 5,9%. Сахарный диабет был исключен.

4. Нарушения метаболизма, такие как гипотиреоз, ожирение, синдром Кушинга. Уровень ТТГ у пациентки П. 3,6 мкМЕ/мл (норма 0,3–4 мкМЕ/мл), что позволило исключить гипотиреоз. Критериями исключения синдрома Кушинга послужили отсутствие как внешних признаков: лунообразного лица с плеторической внешностью, тонких конечностей и пальцев, центрального типа ожирения с бычьим горбом, многочисленных угревидных высыпаний, мышечной атрофии, стрий, так и лабораторных показателей. У пациентки не было гипернатриемии, гиперкалиемии, гипергликемии при первичном обращении. Суточное выделение кортизола в моче составило 74 мкг/24 часа (норма 20–100 мкг/24 часа). Уровень кортизола в сыворотке в ранние утренние часы 17 мкг/дл (норма 5–25 мкг/дл). Однако имело место ожирение 1-й степени (ИМТ 30,9 кг/м²). Пациентка информирована о соблюдении диетических рекомендаций и необходимости снижения веса.

Таким образом, у пациентки дислипидемия могла носить смешанный характер: вторичный на фоне нарушения диеты и ожирения. В то же время согласно критериям Саймона Брума у пациентки П. подтвержден диагноз «Вероятная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия».

Медицинские вмешательства

Пациентке сразу назначена комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая розувастатин 20 мг/сут и эзетимиб 10 мг/сут, а также фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла 5/2,5/10 мг/сут и бисопролол 2,5 мг/сут для контроля ЧСС. В динамике 16.09.2020, через 1 мес. двойной гиполипидемической терапией, выявлено снижение ОХС до 6,5 ммоль/л, ЛПНП 4,0 ммоль/л, ТГ 3,42 ммоль/л. В связи с высоким уровнем ТГ и отсутствием целевых показателей на двойной гиполипидемической терапии добавлен фенофибрат 145 мг/сутки. В результате в липидограмме от 17.10.2020 ОХС 3,4 ммоль/л, ЛПНП 1,5 ммоль/л, ТГ 1,25 ммоль/л. Через 3 мес.,

18.01.2021, сохраняется положительная динамика: ОХС 3,0 ммоль/л, ЛПНП 1,4 ммоль/л, ТГ 1,59 ммоль/л. В связи с целевым уровнем ЛПНП у пациентки П. менее 1,8 ммоль/л доза розувастатина уменьшена до 10 мг/сут. В динамике в липидограмме от 20.02.2020 ОХС 4,3 ммоль/л, ЛПНП 2,1 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л. Принято решение о приеме розувастатина в дозе 15 мг/сутки. Наблюдалось повышение уровня глюкозы до 7,54 ммоль/л. Пациентке даны рекомендации по соблюдению диеты. В результате уровень глюкозы снизился до 6,19 ммоль/л, а затем до 5,8 ммоль/л.

Динамика и исходы

В дальнейшем на фоне тройной гиполипидемической терапии отклонений биохимических показателей от нормы не обнаружено. В динамике АД держалось на целевом уровне 128–133/75–82 мм рт. ст., ЧСС 68 в мин. Пациентка продолжала принимать розувастатин 15 мг/сутки, эзетимиб 10 мг/сутки, фенофибрат 145 мг/сутки, бисопролол и фиксированную комбинацию амлодипина, индапамида и периндоприла 5/2,5/10 мг/сутки.

Прогноз

Благодаря медикаментозной терапии удалось достичь целевых уровней АД, ЧСС и показателей липидограммы. Это позволило откорректировать 4 из 7 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Остались два неизменяемых фактора риска: семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте и ранняя менопауза и один изменяемый: избыточная масса тела. Однако в связи с наличием 2 бессимптомных поражений органов-мишеней риск сердечно-сосудистых заболеваний остался высоким. Прогноз для пациентки в контексте ее здоровья, жизни, работы в целом благоприятный.

Мнение пациентки

Пациентка согласна выполнять рекомендации и работать над снижением веса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе широко обсуждается возможность совместного применения розувастатина и эзетимиба, повышающего эффективность терапии статинами. В хорошо разработанных клинических исследованиях розувастатин/эзетимиб был значительно более эффективен, чем монотерапия розувастатином (в том числе в двойной дозе розувастатина) в снижении уровня ХС ЛПНП и общего ХС у взрослых с гиперхолестеринемией. Кроме того, применение розувастатина/эзетимиба позволило значительно большему числу пациентов достичь рекомендуемого уровня ХС ЛПНП, чем монотерапия розувастатином [15].

Аддитивный эффект розувастатина и эзетимиба помогает достичь липидных целей у большого числа пациентов высокого риска, избегая при этом некоторых проблем безопасности, связанных с высокими дозировками интенсивной терапии статинами [16]. Вот почему в нашем случае мы стартовали с розувастатина 20 мг/сутки и эзетимиба 10 мг/сутки как комбинации, оказывающей потенцирующее гиполипидемическое действие. Однако данный прием не позволил достичь целевого уровня ТГ. Поэтому пришлось добавить фенофибрат. В литературе описаны положительные примеры применения розувастатина и фенофибрата. Так, их совместное применение у 150 жителей Москвы и Московской области со смешанной гиперлипидемией при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л привело к снижению от исходного уровня ТГ и ХС ЛПНП плазмы крови на 34,8 и 47,9% соответственно. При этом доля пациентов с уровнем ТГ ≤ 2,3 и ≤ 1,7 ммоль/л составила 96,7 и 60,3% соответственно. Комбинированная терапия характеризовалась не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью [17]. Аналогичные данные получены индийскими исследователями. Наряду со снижением ХС ЛПНП и ТГ они отметили также значительный рост уровня ЛПВП [18]. При совместном использовании фенофибрата и статинов эффективность снижения уровня ТГ была значительно выше по сравнению с монотерапией одними статинами [19]. При этом из фибратов в комбинации со статинами предпочтение следует отдавать фенофибрату, поскольку при этом риск развития миопатии минимален². Обращалось внима-

ние на синергию плеiotропных эффектов этих препаратов. Положительное влияние на липидный спектр, уменьшение СРБ, улучшение эндотелиальной функции, а также снижение проявлений тревожно-депрессивного синдрома [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи представляют интерес достижением целевых показателей на фоне тройной гиполипидемической терапии без использования блокаторов PCSK9, что является достаточно дорогостоящей терапией.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания пациентом М. 06.01.2021, дата подписания пациентом П. 20.02.2021).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description in a medical journal, including its electronic version (signed by patient M. on 06.01.2021, by patient P. on 20.02.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjaerg-Hansen A.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478a–3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehj273
- Editor's Note: Relates to: "Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society". *Eur. Heart J.* 2020; 41(47): 4517. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa166
- Akiyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461
- Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia — epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr. Ath-*

² Лупанов В.П. Профилактика атеросклероза и медикаментозное лечение больных со стабильной стенокардией (лекция для врачей). *Терапевт.* 2019; 1: 37–46.

- eroscler. Rep.* 2015; 17(2): 482. DOI: 10.1007/s11883-014-0482-5
6. McGowan M.P., Hosseini Dehkordi S.H., Moriarty P.M., Duell P.B. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(24): e013225. DOI: 10.1161/JAHA.119.013225
 7. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. 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
 8. Allothman L., Zawadka M., Aljenedil S., Kajib M., Bewick D., Gaudet D., Hegele R.A., Lonn E., Nguui D., Ruel I., Tsigoulis M., Singh N., Genest J., Gupta M. Prediction of Familial Hypercholesterolemia in Patients at High Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Using a Recently Validated Algorithm. *CJC Open.* 2019; 1(4): 190–197. DOI: 10.1016/j.cjco.2019.05.006
 9. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
 10. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegele R.A., Kuivenhoven J.A., Nordestgaard B.G., Descamps O.S., Steinhagen-Thiessen E., Tybjaerg-Hansen A., Watts G.F., Averna M., Boileau C., Borén J., Catapano A.L., Defesche J.C., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer K.G., Ray K.K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskiran M.R., Wiegman A., Wiklund O., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
 11. Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu015
 12. Lan N.S.R., Martin A.C., Brett T., Watts G.F., Bell D.A. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology.* 2019; 51(2): 213–221. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.10.015
 13. Lui D.T.W., Lee A.C.H., Tan K.C.B. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J. Endocr. Soc.* 2020; 5(1): bvaa122. DOI: 10.1210/ijendo/bvaa122
 14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллвальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошвин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 15. Lamb Y.N. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20(4): 381–392. DOI: 10.1007/s40256-020-00421-1
 16. Strilchuk L., Tocci G., Fogacci F., Cicero A.F.G. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2020; 21(5): 531–539. DOI: 10.1080/14656566.2020.1714028
 17. Зубарева М.Ю., Сергиенко И.В., Горнякова Н.Б., Аншелес А.А., Драпкина О.М. Результаты длительной комбинированной терапии статинами с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2019; 4(37): 27–35. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003
 18. Barkate H., Patel P., Shah D., Vyas F. Comparison of Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Choline Fenofibrate to Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Fenofibrate in Patients of Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Open-label, Multicentre Clinical Trial in Indian Population. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22(5): 627–631. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_321_16
 19. Кудинов В.А., Захарова Т.С., Торховская Т.И., Ипатова О.М., Арчаков А.И. Фармакологические мишени коррекции дислипидемий. возможности и перспективы терапевтического использования. *Биомедицинская химия.* 2018; 64(1): 66–83. DOI: 10.18097/PBMC20186401066
 20. Корягина Н.А., Желобов В.Г., Мелехова О.Б., Авдеев А.В., Корягин В.С. Клинический случай коморбидного пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. *The Scientific Heritage.* 2021; 60–2 (60): 34–37. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-34-37

REFERENCES

- Benn M., Watts G.F., Tybjærg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016; 37(17): 1384–1394. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw028
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjærg-Hansen A.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34(45): 3478a–3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/eht273
- Editor's Note: Relates to: "Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society". *Eur. Heart J.* 2020; 41(47): 4517. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa166
- Akiyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(9): e016461. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016461
- Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia — epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015; 17(2): 482. DOI: 10.1007/s11883-014-0482-5
- McGowan M.P., Hosseini Dehkordi S.H., Moriarty P.M., Duell P.B. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(24): e013225. DOI: 10.1161/JAHA.119.013225
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. 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
- Allothman L., Zawadka M., Aljenedil S., Kajil M., Bewick D., Gaudet D., Hegele R.A., Lonn E., Ngui D., Ruel I., Tsigoulis M., Singh N., Genest J., Gupta M. Prediction of Familial Hypercholesterolemia in Patients at High Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Using a Recently Validated Algorithm. *CJC Open.* 2019; 1(4): 190–197. DOI: 10.1016/j.cjco.2019.05.006
- Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171(3): 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
- Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegele R.A., Kuivenhoven J.A., Nordestgaard B.G., Descamps O.S., Steinhagen-Thiessen E., Tybjærg-Hansen A., Watts G.F., Averna M., Boileau C., Borén J., Catapano A.L., Defesche J.C., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer K.G., Ray K.K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Wiegman A., Wiklund O., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274
- Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2013; 34(13): 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/eht015
- Lan N.S.R., Martin A.C., Brett T., Watts G.F., Bell D.A. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology.* 2019; 51(2): 213–221. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.10.015
- Lui D.T.W., Lee A.C.H., Tan K.C.B. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J. Endocr. Soc.* 2020; 5(1): bvaa122. DOI: 10.1210/jendso/bvaa122
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebirdzhe D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(3): 3786 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Lamb Y.N. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20(4): 381–392. DOI: 10.1007/s40256-020-00421-1
- Strilchuk L., Tocci G., Fogacci F., Cicero A.F.G. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2020; 21(5): 531–539. DOI: 10.1080/14656566.2020.1714028

17. Zubareva M.Y., Sergienko I.V., Gomyakova N.B., Ansheles A.A., Drapkina O.M. Results from long-term combination therapy statins with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2019; 4(37); 27–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003
18. Barkate H., Patel P., Shah D., Vyas F. Comparison of Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Choline Fenofibrate to Fixed Dose Combination of Rosuvastatin and Fenofibrate in Patients of Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Open-label, Multicentre Clinical Trial in Indian Population. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22(5): 627–631. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_321_16
19. Kudinov V.A., Zakharova T.S., Torkhovskaya T.I., Ipatova O.M., Archakov A.I. Pharmacological Targets for Correction of Dyslipidemias. Opportunities and Prospects of Therapeutic Use. *Biochemistry*. 2018; 12(2): 96–113 (In Russ.). DOI: 10.1134/s1990750818020075
20. Koriagina N., Zhelobov V., Melekhova O., Avdeev A., Koriagin V. Clinical case of a comorbid patient with arterial hypertension and diabetes mellitus. *The Scientific Heritage*. 2021; 60–2 (60): 34–37 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-34-37

ВКЛАД АВТОРОВ

Чепурненко С.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шавкута Г.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Сафонова А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Chepurnenko S.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Shavkuta G.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Safonova A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чепурненко Светлана Анатольевна* — доктор медицинских наук; доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог поликлиники Кардиохирургического центра государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Контактная информация: e-mail: ch.svet2013@yandex.ru; тел.: +7 (918) 507-28-93;

пер. Нахичеванский, д. 19, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Шавкута Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

Сафонова Алина Владимировна — лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

Svetlana A. Chepurnenko* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University; Physician (cardiology), Outpatient Unit, Centre for Cardiac Surgery, Rostov Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Contact information: e-mail: ch.svet2013@yandex.ru; tel.: +7 (918) 507-28-93;

Nakhichevanskiy lane, 19, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Galina V. Shavkuta — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

Alina V. Safonova — Laboratory Assistant, Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author