

**Дербенева С. А.
Погожева А. В.**

**Диетотерапия дислипидемий.
Реалии и перспективы**

Монография

С. А. Дербенева, А. В. Погожева

ДИЕТОТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ. РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Монография

Санкт-Петербург
Наукоемкие технологии
2025

УДК 615.874
ББК 53.51
Д36

Рецензенты:

Татьяна Викторовна Строкова – д.м.н., ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»;
Камилат Минкаиловна Гаппарова – к.м.н., ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Д36 Дербенева С. А., Погожева А. В. Диетотерапия дислипидемий. Реалии и перспективы: монография / С. А. Дербенева, А. В. Погожева. – СПб.: Научное издание, 2025. – 200 с.

ISBN 978-5-907946-73-6

Монография посвящена актуальным аспектам взаимосвязи питания с развитием и прогрессированием заболеваний сердечно-сосудистой системы. Подробно рассмотрены современные методы медикаментозного и диетологического воздействия для коррекции нарушений липидного обмена; влияние отдельных пищевых продуктов и компонентов пищи на организм человека и его метаболизм. Представлены результаты оценки эффективности наиболее перспективных вариантов модификации стандартной диетотерапии у пациентов с дислипидемией. Описана схема приоритетности назначения компонентов диетотерапии дислипидемий.

Издание предназначено врачам-терапевтам, кардиологам, диетологам и другим специалистам, а также студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

УДК 615.874
ББК 53.51

ISBN 978-5-907946-73-6

© Дербенева С. А., Погожева А. В., 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ГЛАВА 1. Характеристика дислипидемий	7
ГЛАВА 2. Современная фармакотерапия дислипидемий	16
ГЛАВА 3. Связь между выбором пищевых продуктов и риском развития ишемической болезни сердца	30
3.1. Животные продукты	33
3.2. Растительные продукты.....	41
3.3. Текущий выбор рекомендуемых ESC и АНА пищевых продуктов для профилактики ССЗ и рекомендации на будущее.....	60
3.4. Пробелы в исследованиях и будущие направления	67
ГЛАВА 4. Питание в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.....	69
4.1. Традиционные диеты в профилактике ССЗ	69
4.2. Пищевые вещества.....	82
4.2.1. Омега-3 жирные кислоты.....	84
4.2.2. Фитостерины	99
4.2.3. Пищевые волокна.....	104
4.2.4. Комбинации пищевых веществ	108
ГЛАВА 5. Оценка эффективности диетотерапии антиатерогенной направленности в коррекции дислипидемии	110
ГЛАВА 6. Эффективность стандартной диетотерапии антиатерогенной направленности.....	127
ГЛАВА 7. Эффективность диетотерапии, обогащенной фитостеринами	134
ГЛАВА 8. Эффективность диетотерапии, обогащенной пищевыми волокнами.....	139
8.1. Растворимые пищевые волокна.....	139
8.2. Нерастворимые пищевые волокна	147
ГЛАВА 9. Эффективность диетотерапии, обогащенной источниками ПНЖК ω -3	150
9.1. ПНЖК ω -3 в дозе 300-1400 мг в сутки	150
9.2. ПНЖК ω -3 в дозе 3 г в сутки	152
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЗЗ – алиментарно-зависимые заболевания
АЗФР – алиментарно-зависимые факторы риска
АК – арахидоновая кислота
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АО – антиоксиданты
АОЗ – антиоксидантная защита
Апо (Аро) – апопротеин
АСБ – атеросклеротическая болезнь
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БАВ – биологически активные вещества
БАД – биологически активные добавки к пище
ВЖД – высокожировая диета
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГИ – гликемический индекс
ГЛП – гиперлипотеидемия
ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А
ГС – группа сравнения
ГТГ – гипертриглицеридемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДГК – докозагексаеновая кислота
ДЛП – дислипидемия
ДПК – докозапентаеновая кислота
ДТ – диетотерапия
ЖК – жирные кислоты
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖМ – жировая масса
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФТ – индекс формы тела
КА – коэффициент атерогенности

ЛК – линолевая кислота
ЛНК – линоленовая кислота
ЛП – липопротеиды
ЛП(а) – липопротеиды(а)
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПК – липоевая кислота
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды низкой плотности
ММ – мышечная масса
МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты
МС – метаболический синдром
МСР-1 – ингибирующий моноцитарный хемокиновый белок
МТ – масса тела
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НЖД – низкожировая диета
НЖК – насыщенные жирные кислоты
НКД – низкокалорийная диета
НПВ – нерастворимые ПВ
ОБ – объем бедер
ОГ – основная группа
Ож – ожирение
ОЖ – общая жидкость
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОТ – объем талии
ОХС – общий холестерин
окЛПНП – окисленные ЛПНП
ПВ – пищевые волокна
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РКИ – рандомизированные клинические испытания
РКО – Российское кардиологическое общество
РПВ – растворимые ПВ
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СПП – специализированный пищевой продукт
СС – сердечно-сосудистый

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая смертность
ТГ – триглицериды
ТЖК – трансизомеры жирных кислот
ТМ – тощая масса
УО – углеводный обмен
ФР – факторы риска
ФС – фитостерины
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭП – энерготраты покоя
ЭПК – эйкозапентаеновая кислота
ЭЦ – энергетическая ценность
АСС – Американский колледж кардиологов
АСО – антисмысловые олигонуклеотиды
АНА – Американская кардиологическая ассоциация
ANAPTL – ингибиторы ангиопоэтиноподобных белков
АРОСЗ – ингибиторы аполипопротеина С3
СЕТР – ингибиторы белка переноса холестерина эфира
СЕР – церамид
DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – диета, блокирующая гипертонию
ЕАС – Европейское общество по атеросклерозу
ЕFSA (European Food Safety Authority) – Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов
ЕSC – Европейское общество кардиологов
IL – интерлейкины
MedDiet – средиземноморская диета
NO – оксид азота
PSCK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9
SCORE – Systemic Coronary Risk Evaluation

ГЛАВА 1. Характеристика дислипидемий

Классификация дислипидемий

Дислипидемии (ДЛП) могут характеризоваться повышенным уровнем общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), пониженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови или сочетанием упомянутых элементов. Другими словами, они представляют собой метаболические нарушения, связанные с липидным профилем. За последние несколько лет распространённость ДЛП возросла, часто являясь причиной сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Это нарушение липидного обмена имеет различные причины, которые можно разделить на первичные и вторичные.

Первичные ДЛП включают генетические заболевания, такие как синдром семейной хиломикронемии, семейная дисбеталипопротеинемия, семейная гипертриглицеридемия, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия и так далее.

Семейная гиперлипидемия может быть вызвана генетическими мутациями, влияющими на критически важные гены липидного обмена и приводящими к значительному повышению уровня холестерина ЛПНП. Это состояние часто сопровождается наличием в семейном анамнезе случаев раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возникновения сердечно-сосудистых осложнений в относительно молодом возрасте [2,3].

Вторичные ДЛП включают нарушения функции определенных органов, а именно почек, щитовидной железы и печени, или нарушения, которые могут возникнуть из-за приема определенных лекарств, таких как стероиды или отдельные бета-адреноблокаторы [4,5].

Кроме того, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни и нездоровое питание также играют свою роль в развитии дислипидемии, даже среди молодежи [6].

Существует также термин, известный как “диабетическая дислипидемия”, при котором отмечается повышенный уровень ТГ и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), в то время как уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) может быть снижен.

Этот специфический профиль липидограммы значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и, в связи с этим, требует соответствующего внимания [7].

Фармакотерапия дислипидемий

В настоящее время для лечения дислипидемий разработаны и с успехом применяются специальные лекарственные препараты, нутрицевтики и физические упражнения, непосредственно влияющие на выраженность липидных нарушений, что позволяет снизить риск ССЗ у этой группы пациентов [7-9].

В современной фармакотерапии дислипидемий используется несколько групп препаратов. Помимо статинов, эзетимиба или их комбинации, для этой цели можно применять моноклональные антитела, связывающиеся с PCSK 9 (пропротеинконвертазой субтилизин/кексин типа 9), такие как алирокумаб, или ингибиторы АТФ (аденозинтрифосфата) цитратлиазы, такие как бемпедоевая кислота.

Кроме того, важную роль в нормализации уровня липидов играют антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы ангиопозтин-подобного белка, ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР), ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР), такие как ломитапид, или ингибиторы апопротеина С-III (АРОСЗ).

Также, по-прежнему в клинической практике применяется старое поколение препаратов, а именно связывающие желчные кислоты средства, такие как колестирамин и холестирамин, которые также могут снижать уровень ЛПНП в крови [10-12].

Распространенность дислипидемий

Дислипидемия – это заболевание, характеризующееся аномальной концентрацией липидов и липопротеинов в плазме крови, которая отличается от значений, считающихся желательными. Данные многочисленных исследований показали, что гиперлипидемия является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, выступая в качестве первичного этиологического фактора ССЗ и связанных с ними состояний — атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [13-15].

Из-за ключевой роли липидов и липопротеинов в развитии ССЗ они стали предметом многочисленных исследований. Например, были обнаружены значительные различия в концентрации ОХС у представителей европеоидной и негроидной рас.

У представителей негроидной расы, как правило, обнаруживается более низкий средний уровень ОХС и ТГ в сыворотке крови, более высокий уровень ХС ЛПВП и более низкая распространённость гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [16].

И, наоборот, у людей европеоидной расы наблюдается более высокий средний уровень ОХС и ТГ в сыворотке крови, более низкий уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови и более высокая распространённость гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Кроме того, у женщин в возрасте 65 лет и старше уровень ОХС и ТГ значительно выше, чем у мужчин в той же возрастной группе.

У курильщиков также наблюдается более высокий средний уровень ОХС, ТГ и ХС ЛПНП по сравнению с некурящими лицами [16].

В 2020 году примерно 4,51 миллиона смертей в США были связаны с высоким уровнем ХС ЛПНП, что на 19% больше, чем в 2010 году. Согласно данным Американской кардиологической ассоциации (АНА), в период с 2017 по 2020 год примерно у 32,8% взрослых мужчин в США и у 36,2% взрослых женщин в США уровень ОХС составлял $\geq 5,172$ ммоль/л (200 мг/дл).

Уровень ХС ЛПНП $\geq 3,362$ ммоль/л (130 мг/дл) наблюдался у 25,6% мужчин США и 25,4% женщин США. Кроме того, 24,9% мужчин в США и 9,3% женщин в США сообщили об уровнях ХС ЛПВП $<1,034$ ммоль/л (40 мг/дл) [17].

Анализ данных липидных панелей с 2017 по 2020 год для взрослых американцев дал следующие результаты: средний уровень ОХС составил 4,84 ммоль/л (187,2 мг/дл), средний уровень ХС ЛПНП – 2,847 ммоль/л (110,1 мг/дл), средний уровень ХС ЛПВП – 1,386 ммоль/л (53,6 мг/дл), а средний уровень ТГ – 1,034 ммоль/л (91,6 мг/дл) [17].

Анализ данных Европейского общества кардиологов (ESC) за 2018 год показал следующие результаты: средний уровень ОХС составил 4,82 ммоль/л (186,4 мг/дл) у мужчин и 4,92 ммоль/л (190,26 мг/дл) у женщин.

Средний уровень ХС не-ЛПВП составил 3,36 ммоль/л (129,93 мг/дл) у женщин и 3,53 ммоль/л (136,5 мг/дл) у мужчин.

Средний уровень ХС ЛПВП составлял 1,53 ммоль/л (59,16 мг/дл) у женщин и 1,27 ммоль/л (49,11 мг/дл) у мужчин. [18].

Наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в РФ получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек [19].

Распространенность ГХС (уровень общего холестерина $\geq 5,0$ ммоль/л) в среднем составила $58,4 \pm 0,34\%$.

Существенных различий уровня общего холестерина (ОХС) у мужчин и женщин не было выявлено.

С возрастом распространенность ГХС увеличивается практически в 2 раза: от $37,7 \pm 0,73\%$ в возрастной группе 25-34 года до $74,5 \pm 0,54\%$ среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет ($p < 0,01$).

Независимо от пола среди жителей сельской местности ГХС встречается чаще, чем среди горожан ($63,2 \pm 0,82$ и $57,4 \pm 0,38\%$ соответственно; $p < 0,001$). Атерогенные сдвиги в липидном профиле в виде ГХС обусловлены в основном повышенным ($\geq 3,0$ ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП.

Статистически значимо более высокая распространенность повышенного уровня ХС ЛПНП у жителей села по сравнению с горожанами ($62,4 \pm 0,60\%$ против $59,2 \pm 0,38\%$; $p < 0,05$) обусловлена в основном более высокими значениями этого показателя среди женщин ($61,3 \pm 1,08\%$ против $56,5 \pm 0,48\%$; $p < 0,05$).

Повышенный уровень ТГ обнаружен у $30,2 \pm 0,52\%$ мужчин всей выборки, что статистически значимо выше, чем у женщин ($20,1 \pm 0,34\%$; $p < 0,0001$).

Распространенность высокого уровня ТГ связана с возрастом, особенно это характерно для женщин: $8,8 \pm 0,59\%$ в младшей возрастной группе (25-34 года) и $34,4 \pm 0,71\%$ среди женщин в возрасте 55-64 лет ($p < 0,0001$).

В то же время, частота ТГГ статистически значимо выше у мужчин с низким уровнем благосостояния по сравнению с мужчинами с высоким уровнем благосостояния ($30,9 \pm 0,66\%$ против $23,8 \pm 3,41\%$; $p < 0,05$).

У жителей села распространенность ГТГ незначительно, но статистически значимо выше, чем у горожан ($p < 0,05$ для всех случаев).

Низкий уровень ХС ЛПВП (меньше 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин) обнаружен в 19,5% случаев.

Так же, результаты исследования ЭССЕ-РФ, показали, что 23% лиц из популяции имели выраженное повышение уровня ОХС $> 6,2$ ммоль/л, а выраженное повышение уровня ХС ЛПНП $> 4,2$ ммоль/л встречалось в 20,6% [20].

Первичная профилактика и целевые показатели липидов крови

Во всех современных рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена подчеркивается важность здорового питания, в том числе ограничения потребления натрия, снижения потребления насыщенных жирных кислот, умеренного потребления алкоголя и соблюдения здорового образа жизни для первичной профилактики дислипидемии [21-24].

Рекомендуется повышать физическую активность с помощью регулярных упражнений и избегать малоподвижного образа жизни [25, 26]. При этом если цель не достигнута или пациент относится к группе риска, отличной от группы низкого риска ССЗ, то в дополнение к изменению рациона питания и образа жизни рекомендуется медикаментозное лечение.

Основная цель профилактики и последующей терапии – снизить уровень ХС ЛПНП, чтобы уменьшить риск ССЗ во всех группах риска. Распределение пациентов по конкретным группам риска ССЗ зависит, помимо прочего, от наличия сопутствующих заболеваний

Результаты недавних исследований свидетельствуют о необходимости снижения уровня ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным значением и стремления к целевому уровню < 55 мг/дл в группе очень высокого сердечного риска.

Кроме того, рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛПНП на значениях $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) в группах высокого риска, $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) в группах умеренного риска и $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл) в группах низкого риска [25].

Согласно рекомендациям ЭСК, целевой уровень ХС не-ЛПВП составляет $< 2,2$, $2,6$ и $3,4$ ммоль/л (< 85 , 100 и 130 мг/дл) для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском [25].

Целевого значения ТГ не существует, но уровень ТГ $< 1,7$ ммоль/л (< 150 мг/дл) указывает на более низкий риск ССЗ. У пациентов с высоким риском ССЗ и повышенным уровнем ТГ натоцак ($1,7$ ммоль/л и более), которые принимают статины, специалисты NICE рекомендуют икосапент этил (Вазкепа) в качестве лекарственного средства для снижения риска ССЗ у взрослых.

Этот препарат рекомендуется пациентам с установленным уровнем ССЗ и ХС ЛПНП выше $1,04$ ммоль/л и ниже или равным $2,60$ ммоль/л (с целью вторичной профилактики), или диабету и, по крайней мере, одному другому фактору риска ССЗ (с целью первичной профилактики). Для реализации Вазкепы требуется прием статинов [27].

Скрининг на дислипидемию

Рекомендации по скринингу взрослых на дислипидемию неясны. Предполагается, что нет показаний к скринингу пациентов с факторами риска до возраста не менее 40 лет [28].

Рекомендации Канадского сердечно-сосудистого общества предлагают проводить тестирование липидного профиля у лиц старше 40 лет или лиц с факторами риска, независимо от пола [25].

С другой стороны, другие руководства призывают к мониторингу липидного профиля, начиная с 20 лет. При этом повторное тестирование должно проводиться в возрасте от 25 до 30 лет для мужчин и от 30 до 35 лет для женщин, особенно если они относятся к группе высокого риска [24].

Если риск ниже, следующее исследование липидного профиля следует проводить в возрасте 35 или 45 лет для мужчин и женщин соответственно [29].

Более раннее начало мониторинга подкрепляется возможностью более ранней диагностики дислипидемии, что приводит к оперативному вмешательству и предотвращению или замедлению сердечно-сосудистых осложнений, вызванных в первую очередь повышенным уровнем холестерина ЛПНП.

Скрининговые тесты

Наиболее часто предлагаемым методом скрининга является стандартный липидный профиль, который включает в себя определение в сыворотке крови уровней ОХС, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ [24, 30].

В некоторых руководствах, помимо стандартного липидного профиля, упоминается измерение ApoB-100, так как этот параметр учитывает все липопротеиды, которые считаются атерогенными [29].

Важно еще раз отметить, что уровни ЛПНП, ЛПОНП и ТГ коррелируют с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), в то время как корреляция этого риска с ЛПВП имеет противоположный эффект, и более высокие уровни ЛПВП могут оказывать защитное действие на ИБС и снижать смертность.

Измерение ХС ЛПНП рекомендуется в качестве основного параметра для анализа липидов, а в случае скрининговых тестов предпочтительно определение липидного профиля в состоянии без голодания [25].

Оценка уровня ХС ЛПНП может быть достигнута косвенными и прямыми методами. Косвенный метод предполагает расчет уровня ХС ЛПНП

по формуле Фридвальда, которая учитывает общий холестерин, ЛПОНП и ХС ЛПВП.

ЛПОНП оценивается путем деления измеренного уровня ТГ на 2,2 в ммоль/л или 5 в мг/дл. Однако в тех случаях, когда уровень ТГ > 4,5 ммоль/л (>400 мг/дл), расчет ХС ЛПНП по формуле недействителен, что приводит к неверному определению его фактического уровня [31].

Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем ТГ измерения без голодания могут привести к неправильному расчету уровня ХС ЛПНП. Пациентам с концентрацией ТГ > 4,5 ммоль/л (>400 мг/дл) рекомендуется проводить тест натощак [25] или рассмотреть возможность прямого измерения ЛПНП.

Тем не менее, метод прямого измерения подвержен определенным погрешностям, а это означает, что полученные значения могут отличаться от расчетных.

При расчете значения ЛПНП следует учитывать, что у пациентов с ожирением или сахарным диабетом 2 типа обычно наблюдается гиперпродукция и секреция атерогенных ХС ЛПОНП.

Кроме того, пациенты с инсулинорезистентностью обычно имеют более высокую нагрузку небольших, плотных ЛПНП и сниженную продукцию ХС ЛПВП [32].

Повышенный уровень ХС ЛПНП коррелирует с повышенным риском ССЗ, независимо от других липидных маркеров. Таким образом, его следует учитывать при измерении уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови и при расчете риска развития атерогенных ССЗ.

ХС не-ЛПВП рассчитывается путем вычитания измеренного ХС ЛПВП из ОХС. Благодаря включению холестерина, присутствующего во всех атерогенных липопротеинах, он может более точно определить риск атерогенности по сравнению с ХС ЛПНП.

Кроме того, ApoB может предоставить информацию о количестве атерогенных липопротеинов [28,33] и потенциально предложить лучшую оценку риска, особенно у лиц с резистентностью к инсулину.

В рекомендациях ESC отмечена необходимость измерять уровень ХС не-ЛПВП и ApoB у всех пациентов с высоким уровнем ТГ, сахарным диабетом и ожирением.

В тоже время рекомендации Американской кардиологической ассоциации / Американского колледжа кардиологии/Multisociety [24] не предлагают проводить рутинное измерение ApoB, учитывая вопросы

экономической эффективности, и советуют проводить этот тест при уровнях ТГ ≥ 200 мг/дл [25].

В начале лечения дислипидемии следует учитывать, что липидный профиль может быть менее точным в присутствии высоких концентраций аномальных моноклональных белков, как это наблюдается при постостром коронарном синдроме (ОКС) или послеоперационных состояниях [25].

Уровень Лп(а) служит генетическим фактором риска развития АССЗ. Поэтому рекомендуется измерять этот показатель хотя бы один раз в жизни пациента, особенно если у него в семейном анамнезе была преждевременная АССЗ.

Стоит отметить, что существует много противоречий, связанных с определением Лп(а), поскольку, несмотря на данные многих исследований, его окончательная важность в диагностике дислипидемии остается необоснованной [34].

Эта ситуация может измениться, поскольку в последние годы были проведены исследования нового препарата (олпасирана), которые доказали, что терапия значительно снижает уровень Лп(а) у пациентов с установленным АССЗ [35].

Необходимы дальнейшие всесторонние исследования олпасирана и его влияния на ССЗ. Вполне вероятно, что продолжение исследований этого препарата может способствовать установлению Лр(а) в качестве скринингового параметра для диагностики дислипидемии.

В рекомендациях NICE упоминается использование каскадного тестирования среди родственников пациентов с диагнозом СГ в качестве метода скрининга для этих лиц.

Данная методология, направленная на выявление биологических родственников с риском генетического заболевания, предполагает проведение ДНК-теста в случаях, когда у индексного индивидуума или пробанда была выявлена вызывающая заболевание мутация [36].

В рекомендациях, относящихся к генетическому тестированию при дислипидемиях, подчеркивается важность тестирования ДНК при подозрении на СГ, ССК и редкие моногенные дислипидемии [37].

Появление генетических диагностических тестов позволило однозначно диагностировать дислипидемию, улучшить определение прогноза и облегчить проведение целенаправленного лечения.

Генетические тесты, проводимые у членов семьи, ускоряют диагностику заболеваний, позволяют проводить раннее вмешательство и способствуют реализации соответствующих стратегий лечения.

Генетическую диагностику следует рассматривать, когда лабораторный параметр ХС ЛПНП составляет >5 ммоль/л (>194 мг/дл), в то время как для ССК – когда уровень ТГ > 10 ммоль/л (<885 мг/дл), у пациентов без вторичных причин.

Каскадные скрининговые тесты также могут проводиться у детей. Семейный анамнез, свидетельствующий о липидном фенотипе или ранних АССЗ, должен побудить к рассмотрению таких методов скрининга [29].

ГЛАВА 2. Современная фармакотерапия дислипидемий

Традиционные гиполипидемические методы лечения, статины, эзетимиб и ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в сочетании с ведением здорового образа жизни являются основой лечения для снижения уровня атерогенных липидов крови.

Статины ограничивают биосинтез ОХС за счет снижения содержания холестерина в клетках путем избирательного ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) [38].

При этом метаанализ 62 исследований показал, что лечение статинами может сопровождаться развитием побочных эффекты, такие как мышечные проблемы (миалгия, миопатия или рабдомиолиз), дисфункция печени и почек, сахарный диабет 2 типа или заболевания глаз, такие как катаракта, которые ограничивают достижение безопасного уровня ХС ЛПНП и могут быть причиной прекращения терапии [39].

Основным вариантом для сопряжения с максимально переносимой дозой статинов, если цель ХС ЛПНП не достигнута, является дополнительное назначение эзетимиба. Эзетимиб действует, нарушая всасывание холестерина в кишечнике, и его эффективность зависит от наличия белка Ниманна-Пика1 [40].

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом приводит к дальнейшему снижению уровня ХС ЛПНП и улучшению сердечно-сосудистых исходов [41].

Тем не менее, исследование GOULD показало, что только 21% (исходный уровень ХС ЛПНП: 2,6 ммоль/л или 100 мг/дл и более) и 33,9% (исходный уровень ХС ЛПНП: 1,8–2,56 ммоль/л или 70-99 мг/дл) пациентов с обычными схемами гиполипидемической терапии достигли уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) через 2 года.

Более того, только 10% (исходный уровень ХС ЛПНП: 2,6 ммоль/л или 100 мг/дл и более) и 11,9% (исходный уровень ХС ЛПНП: 1,8–2,56 ммоль/л или 70-99 мг/дл) пациентов с традиционными схемами гиполипидемической терапии достигли уровня менее 55 мг/дл через 2 года [42].

Установлены многочисленные факторы, препятствуют эффективности традиционных гиполипидемических средств.

К ним относятся, в частности, генетические факторы и снижение продукции рецепторов ЛПНП [43-45], усиленный синтез холестерина из-за эзетимиба [46] или метаболические процессы, влияющие на трансформацию

ЛПОНП в ЛПНП, а также незначительная активность липопротеинлипазы (ЛПЛ) [47,48].

Поэтому крайне важно повышать знания о липидном обмене, что позволило бы найти важнейшие компоненты, которые могут быть точкой действия новых гиполипидемических средств.

На сегодняшний день из фармпрепаратов наиболее эффективны и перспективны алирокумаб, бемпедоевая кислота, антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), ингибиторы ангиопоэтиноподобных белков (ANGPTL), ингибиторы аполипопротеина С3 (АРОС3), ломитапид и ингибиторы белка переноса холестерина эфиро (СЕТР) [49].

Бемпедоевая кислота действует в том же метаболическом пути, что и статины, но на более ранней стадии, и действует путем ингибирования АТФ-цитратлиазы (ACLY).

Кроме того, терапия, основанная на пропропротеинконвертазе субтилизин-кексин 9, регулирует этот путь, предотвращая деградацию ЛПНП в лизосомах.

Inclisiran, интерферирующая РНК, направленная на матричную РНК PCSK9 (мРНК), прикрепляется к рецептору азиалогликопротеина (ASGPR) для достижения аналогичного эффекта.

Ингибиторы АРОС3 и ингибиторы ANGPTL3 имеют альтернативные точки действия, и оба ингибируют путь LPL.

Ломитапид работает, напрямую связываясь с МТР, препятствуя переносу липидов и блокируя его функцию, как в печени, так и в кишечнике [50,51].

Алирокумаб

Алирокумаб (Пралуент) представляет собой моноклональное антитело к иммуноглобулину человека G1, полученное от мышей VelocImmune, у которых как легкие, так и тяжелые цепи иммуноглобулинов были заменены человеческими эквивалентами [52,53].

Этот препарат был разработан компаниями Regeneron Pharmaceuticals и Sanofi и одобрен в США [54,55].

Механизм действия этого препарата заключается в воздействии на пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) [56,57].

В результате происходит увеличение поглощения ХС ЛПНП в печени за счет связывания препарата с рецепторами, расположенными в гепатоцитах [58]. Это приводит к снижению концентрации не только ХС ЛПНП, но и не-ХС ЛПВ, апоВ, аполипопротеина А и липопротеина А.

Препарат вводят подкожно в дозе 75–150 мг каждые 2 недели [59]. Он показан для пациентов, принимающих максимальные дозы статинов с клиническим АССЗ, или пациентов с семейной гиперхолестеринемией [60,61].

Алирокумаб имеет достаточно высокий профиль переносимости [57]. Тем не менее, сообщалось о случаях побочных эффектов в клинических исследованиях.

Одно рандомизированное долгосрочное двойное слепое исследование включало более 2300 пациентов. Пациентам давали алирокумаб в дозе 150 мг подкожно или плацебо каждые 2 недели в течение 78 недель.

Применение этого препарата приводило к снижению уровня ХС ЛПНП на целых 61% через 24 недели и более чем на 52% после более чем 78 недель [58, 62].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, HIGH FH, 107 пациентов, принимавших максимально переносимую дозу статинов, имели уровень холестерина ЛПНП 160 мг/дл. После приема алирокумаба в дозе 150 мг подкожно каждые 2 недели уровень ХС ЛПНП снижался на 43% через 24 недели [58].

Еще два рандомизированных исследования с участием 660 пациентов показали, что применение алирокумаба в дозе, вдвое меньшей, чем в других исследованиях, т.е. 75 мг, привело к большему снижению ХС ЛПНП, чем переход с аторвастатина на розувастатин, добавление эзетимиба или увеличение текущей дозы статинов вдвое [58, 63].

Эволокумаб

Другим человеческим моноклональным антителом G2, относящимся к PCSK9, является эволокумаб, известный под такими торговыми названиями, как Repatha или Amgen [64,65]. Его механизм действия заключается в увеличении поглощения ХС ЛПНП путем блокирования связывания PCSK9 с рецептором ЛПНП [66]. Данный препарат вводят в дозе 140 мг подкожно каждые 2 недели или один раз в месяц в дозе 420 мг.

Показанием к применению эволокумаба является смешанная дислипидемия, первичная гиперхолестеринемия и гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, особенно у пациентов, которые плохо реагируют на лечение статинами или не могут их принимать [65].

В клинических испытаниях было доказано, что эволокумаб снижает уровень холестерина ЛПНП более чем на 50%, а также уровень липопротеина А и других липидов по сравнению с плацебо.

Период полувыведения данного препарата составляет до 17 дней, а максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 3–4 дня [64].

Последние исследования также показывают, что применение этого препарата снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к уменьшению атеросклеротических бляшек [66].

Бемпедоевая кислота

Бемпедоевая кислота (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекановая кислота) известна как NEXLETOЛ в Соединенных Штатах или в Европейском Союзе, разрабатывается компанией Esperion Therapeutics как Nilemdo [67, 68].

Он был одобрен FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в феврале 2020 года.

В первую очередь, он показан взрослым с гЕСГ (гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) или установленной атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний.

Стоит упомянуть, что недавно FDA также одобрило новый препарат, который сочетает в себе бемпедоевую кислоту и эзетимиб (Некслетол) в форме монотаблеток и имеет точно такие же показания [69].

Бемпедоевая кислота является пролекарственным средством, которое регулирует рецепторы ХС ЛПНП и влияет на снижение этой фракции у пациентов с гиперхолестеринемией [68].

Она действует путем ингибирования АТФ-цитратлиазы (ACLY); то есть, действует на более раннем участке ферментативного пути, чем статины, влияя на более поздний фермент, 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А (HMG-CoA) редуктазу [67, 70]. Период его полураспада колеблется от 15 до 24 часов [71].

Этот пропрепарат вводится перорально в дозе 180 мг ежедневно, до или во время еды, и достигает своей стабильной концентрации в течение 7 дней. Более 70% препарата выводится с мочой, в то время как остальные 30% выводятся с калом [72].

Было доказано, что бемпедоевая кислота хорошо переносится и безопасна. Существенное различие в ее безопасности по сравнению со статинами обусловлено тем, что мышечная ткань не подвергается воздействию активного метаболита описываемой кислоты [73].

В доклинических исследованиях было показано, что бемпедоевая кислота снижает уровень триглицеридов, глюкозы или hs-CRP (высокочувствительного С-реактивного белка), а также снижает уровень ЛПНП [71, 74].

На животных моделях она также показала плейотропные эффекты за счет снижения абдоминального ожирения, атеросклеротических бляшек или уровня провоспалительных цитокинов [71].

Важным преимуществом бемпедоевой кислоты является ее способность уменьшать воспаление, что свидетельствует о явном влиянии на снижение риска повторного инфаркта в исследовании JUPITER у пациентов, принимающих сопутствующий розувастатин [75].

Напротив, в четырех клинических испытаниях оценивали ее эффективность и безопасность: CLEAR Tranquility, CLEAR Serenity, CLEAR Harmony и CLEAR Wisdom, которые показали процентное снижение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо во всех четырех испытаниях.

В этих испытаниях большинство нежелательных явлений считались легкими или умеренными. Хотя, конечно, долгосрочное воздействие на сердечно-сосудистую систему будет оцениваться во все большем числе исследований для определения ее долгосрочной безопасности [76].

Антисмысловые олигонуклеотиды

Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) представляют собой синтетически изготовленные одноцепочечные малые молекулы, состоящие из модифицированной ДНК [77-79].

Они связываются комплементарно с целевой РНК (рибонуклеиновой кислотой) посредством гибридизации Ватсона-Крика, что приводит к блокировке трансляции белка или инактивации генов, ответственных за заболевание [80,81].

Можно выделить несколько механизмов работы АСО. Важно отметить, что АСО метаболизируются клеточными ферментами эндонуклеазами и экзонуклеазами, а не печеночной системой CYP450 (Cytochromes P450), что снижает потенциальный риск лекарственных взаимодействий [82].

Были проведены клинические испытания с использованием АСО для снижения уровня липопротеина (а).

Первым препаратом, который был специально нацелен на m(матричную) РНК аполипопротеина (а), была модифицированная АСО IONIS-APO(a) Rx-2'-O-метоксиэтил-модифицированная АСО.

Еще одна модифицированная версия – Pelacarsen, представляющая собой лиганд-конъюгированную АСО с триантеннарным комплексом GalNAc, который показывает более высокую активность, чем первая.

В исследовании фазы 1 было введено шесть доз IONIS-APO(a)Rx, и результаты были заметными. Снижение уровня Лп(а) было дозозависимым: в группе 100 мг – 39%; в группе 200 мг – 59%; а в группе 300 мг – 77%.

В исследовании фазы 2 для того же препарата результаты снижения уровня Лп(а) были следующими: 67% в группе А и 72% в группе В.

В исследовании фазы 1 пелакарсена было достигнуто снижение Лп(а) до 92%. Исследование фазы 2 включало участников с установленными уровнями ASCVD и $Lp(a) > 60$ мг/дл.

Препарат вводили в возрастающих дозах с интервалом от 1 недели до 1 месяца.

Стоит упомянуть препарат Inclisiran (Leqvio; Novartis, Базель, Швейцария). Это снижающая уровень холестерина GalNAc-конъюгированная миРНК. По результатам испытаний «Ориона» он был утвержден в декабре 2020 года.

Этот препарат был одобрен для лечения взрослых с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или смешанной дислипидемией.

Показано, что инклисиран эффективно снижает уровень ЛПОНП у пациентов с АССЗ. Его можно использовать отдельно или с другими гиполипидемическими методами лечения [83].

Ангиопоэтиноподобные белковые ингибиторы

К настоящему времени открыто восемь гликопротеинов, которые относятся к семейству ангиопоэтиноподобных белков (ANGPTL) — ANGPTL1–ANGPTL8.

Это семейство является частью семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и демонстрирует высокую гомологию с ангиопоэтинами, которые, как предполагается, участвуют в ангиогенезе [84,85].

Среди этих белков ANGPTL3, ANGPTL4 и ANGPTL8 координируют активность липопротеинлипазы и, как следствие, регулируют липолиз ТГ [86, 87].

ANGPTL3 и ANGPTL8 синтезируются и секретируются печенью, тогда как ANGPTL4 в основном происходит в жировых тканях.

ANGPTL8 является активатором ANGPTL3, который усиливает его ингибиторное действие липопротеинлипазы в сердце и мышцах [86, 88].

Стоит отметить, что во время голодания количество ANGPTL4 и ANGPTL8 меняется, а ANGPTL3 остается прежним.

Активность липопротеинлипазы снижается в жировых тканях, но повышается в сердце и мышцах.

Это приводит к выведению жирных кислот и ТГ из жировой ткани. С другой стороны, во время еды экспрессия ANGPTL4 снижается, а экспрессия ANGPTL8 увеличивается, что приводит к возобновлению активности липопротеинлипазы в жировых тканях для поглощения ТГ для хранения [84, 86].

Эвинакумаб, распространяемый как Evkeeza™, представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на ANGPTL3, которое было разработано компанией Regeneron Pharmaceuticals Inc. с использованием технологии VelocImmune [85, 89].

Клинические испытания показали многообещающие результаты в снижении уровней ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [85, 90, 91].

Кроме того, по-видимому, эвинакумаб может оказывать аддитивное действие на снижение уровней ТГ и ХС ЛПНП в дополнение к ингибиторам PCSK9 и лечению статинами [91].

В плацебо-контролируемом, рандомизированном, двойном слепом исследовании фазы 3 пациенты с HoFH были случайным образом распределены в соотношении 2:1.

Одна группа, помимо стабильной гиполипидемической терапии, получала внутривенное введение эвинакумаба каждые 4 недели, в то время как вторая группа получала плацебо.

Процентное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе считалось первичным исходом.

Вначале средний исходный уровень ЛПНП в обеих группах был одинаковым (255,1 мг на децилитр).

На 24-й неделе в группе пациентов, получавших эвинакумаб, наблюдалось явное снижение уровня ЛПНП на 47,1% по сравнению с группой плацебо, в которой наблюдалось повышение уровня ЛПНП на 1,9%.

Нежелательные явления были схожими в обеих группах. Наиболее распространенным среди них был назофарингит [92].

Ингибиторы аполипопротеина 3 (АПОС3)

Аполипопротеин С3 (apoC3) представляет собой гликопротеин, состоящий из 79 аминокислот и содержащий две амфипатические спирали [93, 94].

В основном он секретируется из печени и тонкой кишки [93, 95]. ApoC3 играет решающую роль в регуляции метаболизма ТГ [86].

Он может быть обнаружен в хиломикронах и остаточных частицах, и, как известно, ингибирует активность липопротеинлипазы и поглощение печенью богатых триглицеридами липопротеинов [96, 97].

Доказано, что концентрации ApoC3 в плазме крови повышены у пациентов с сахарным диабетом и связаны с более высокой вероятностью развития атеросклероза и риска ССР [88].

В настоящее время можно выделить три основных ингибитора apoC3: воланесорсен, олезарсен и APO-APOC3.

Воланесорсен (ISIS 304801; ISIS-ApoC-III Rx) представляет собой антисмысловой олигонуклеотид второго поколения 2'-О-метоксиэтил (2'-МОЕ) олигонуклеотид (ASO) [98, 99]. Он вводится подкожно и, путем ингибирования мРНК ApoC3, блокирует синтез белка apoC3 в печени.

Олезарсен (ИГИЛ 678354; АКСЕА-АРОСIII-LRx) представляет собой N-ацетил-галактозамин (GalNAc)-конъюгированный ASO, который специфически нацелен на печеночную мРНК ApoC3, чтобы также блокировать производство белка apoC3.

На гепатоцитах находится большое количество рецепторов Gal-NAc, что увеличивает связывающую способность и аффинность. Это может позволить уменьшить дозировку лекарственного препарата и снизить риск возможной токсичности [98, 99].

Применение APO-APOC3 было сосредоточено на пациентах с тяжелым риском развития ГТГ и панкреатита [98, 100].

Было проведено клиническое исследование, в котором изучалось влияние воланесорсена на гипертриглицеридемию при ФКС [101].

Это было исследование фазы 3, рандомизированное и двойное слепое, которое длилось 52 недели и оценивало безопасность и эффективность воланесорсена на 66 участниках с ФКС.

Участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1. Первой группе давали воланесорсен, а второй группе давали плацебо.

Что касается результатов, то у пациентов, получавших воланесорсен, наблюдалось снижение уровня apo C3 в средней плазме крови — на 84% через 3 месяца по сравнению с началом и на 77% ниже среднего уровня триглицеридов.

У пациентов, получавших плацебо, наблюдалось повышение уровня апо С3 в средней плазме крови — на 6,1% по сравнению с началом и увеличение среднего уровня триглицеридов на 18%.

Среди пациентов, получавших воланесорсен, выявлено два наиболее частых нежелательных явления: местные реакции в месте инъекции и снижение количества тромбоцитов [101, 102].

Ломитапид

Ломитапид является новым гиполипидемическим препаратом с особым механизмом действия, который не зависит от рецепторов ЛПНП. Он действует путем ингибирования функции микросомального белка переноса триглицеридов (МТР).

Исследование фазы 3 показало, что добавление ломитапида к текущим схемам гиполипидемической терапии снижает уровень ХС ЛПНП на 50% по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе ($p < 0,0001$). Кроме того, наблюдалось снижение уровня ТС, апоВ и ТГ.

После 26 недель исследования пациенты продолжили лечение ломитапидом до 78 недели с целью оценки безопасности. Большинство наблюдаемых нежелательных явлений были связаны с желудочно-кишечными симптомами [103].

Кроме того, отчет итальянской подгруппы клинического исследования показал сходство в снижении уровня ХС ЛПНП и переносимости ломитапида в итальянской когорте по сравнению со всей исследуемой популяцией [104].

В исследование Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER) были включены 187 пациентов из разных стран, которые в течение 3 лет получали лечение ломитапидом. Из них 111 пациентов состояли в регистре, из них 67 пациентов получали ломитапид, а 44 были в регистре, но не получали ломитапида.

Эффективность лечения ломитапидом была заметна на протяжении всего исследования у пациентов, которые упорно принимали ломитапид. У 58,4% пациентов наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП не менее чем на 50% от исходного уровня.

У большей части пациентов, получавших ломитапид (140 пациентов), наблюдалось по крайней мере, одно нежелательное явление (НЯ), наиболее распространенным из которых была диарея.

Помимо этого, у 41 пациента были серьезные нежелательные явления (СНЯ).

Сердечные расстройства и инфекции были наиболее распространенными СНЯ. В исследовании также отмечалось, что НЯ были менее тяжелыми, чем в исследовании 3 фазы, что потенциально было связано с более низкой дозой ломитапида [105].

В реальных условиях пациенты с историей лечения ломитапидом в течение не менее 6 месяцев в дополнение к текущим схемам гиполипидемической терапии были собраны ретроспективно для включения в анализ. Ломитапид назначали в дозировках от 5 до 60 мг/дл. Наблюдалось существенное снижение уровней как ТГ, так и не-ЛПВП-С, что указывает на значительное снижение ($p < 0,0001$).

Кроме того, наблюдалось незначительное повышение уровня ХС-ЛПВП во время наблюдения. Более того, прием самой высокой дозы ломитапида был связан с самым низким средним уровнем холестерина ЛПНП. На протяжении всего периода наблюдения ни одному пациенту не пришлось прекратить лечение ломитапидом из-за каких-либо НЯ печени или желудочно-кишечного тракта [106].

Исследование итальянской когорты, получавшей ломитапид, и французской когорты, получавшей ЛП (липидный аферез), позволяет предположить, что ломитапид, в дополнение к терапии статинами/эзетимибами, может быть потенциально более эффективным, чем ЛП, в достижении устойчивого снижения уровня ХС ЛПНП в долгосрочной перспективе [107].

Соединение ломитапида со стандартными схемами гиполипидемической терапии приводило к снижению уровня ХС ЛПНП примерно на 56% через 2 года.

В течение всего периода наблюдения снижение уровня ХС ЛПНП стабильно сохранялось на протяжении всего 9-летнего исследования [108].

Субанализ показал, что ломитапид эффективен и безопасен не только для пациентов с классической семейной гиперхолестеринемией, но и для пациентов с аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемией [109].

В японской популяции наблюдалось среднее снижение уровня ХС ЛПНП примерно на 50% от исходного уровня в течение >60 недель. Средние уровни ОХС, ТГ и не-ЛПВП-С также были значительно снижены при лечении ломитапидом.

Боль в груди и боль в верхней части живота были отмечены как наиболее распространенные НЯ. Также были задокументированы анемия и экзема. А у одного пациента была обнаружена аномальная печеночная проба [110].

Пациенты с гомозотной семейной гиперхолестеринемией подвержены высокому риску преждевременного АССЗ.

Ломитапид оказывает значительное влияние на снижение уровня холестерина ЛПНП, но также может уменьшать или стабилизировать толщину интимо-медиа сонной артерии, которая используется для диагностики степени атеросклеротического заболевания сонных артерий [111], или может уменьшать сердечно-сосудистые события при длительной терапии.

Тем не менее, необходимы дополнительные исследования, чтобы доказать благотворное влияние ломитапида в этом отношении [112].

Долгосрочная безопасность, в частности печеночная функция лечения ломитапидом, является предметом исследований ученых.

Анализ данных показал, что ломитапид был связан с временным повышением печеночных трансаминаз, как аланинаминотрансферазы (АЛТ), так и аспартатаминотрансферазы (АСТ), при этом не наблюдалось повышения уровня билирубина, умеренного накопления жира в печени, а также повышения печеночных биомаркеров и печеночной ригидности.

Тем не менее, проведенный анализ не показал клинического влияния лечения ломитапидом на повреждение печени в ходе долгосрочного исследования [113].

Испытатели также сосредоточили свое внимание на влиянии лечения ломитапидом на уровень триглицеридов в проводимых исследованиях, особенно у пациентов с ФКС.

Исследование LOCHNES продемонстрировало, что после 26 недель наблюдения медиана ТГ натошак снизилась на 70,5% от исходного уровня ($p < 0,0001$).

Заметные НЯ были в основном связаны с проблемами желудочно-кишечного тракта. Уровни трансаминаз увеличивались $> 3xVГН$, а также наблюдалось увеличение жира в печени на 12,0–32,5% от медианы. Тем не менее, медиана жесткости печени оставалась в пределах нормы.

Необходимы дополнительные исследования для установления лечения ломитапидом у пациентов с повышенным уровнем ТГ и страдающих ФКС [114].

Ингибиторы белка переноса холестерилового эфира (СЕТРi)

Другая группа препаратов, которую надеялись использовать в лечении дислипидемии, — это ингибиторы белка переноса холестеринового эфира (СЕТРiS).

Механизм действия этих препаратов основан на снижении транспорта холестероловых эфиров от ХС ЛПВП к аполипопротеиноподобному липопротеину ЛПОНП или ЛПНП при одновременном обмене ТГ [115].

В эту группу, среди прочих, входят торцетрапиб, анацетрапиб, далцетрапиб, эвацетрапиб и новейший из разработанных, который называется обицетрапиб. Они эффективны с точки зрения снижения концентрации как ХС ЛПНП, так и апоВ, в то же время повышая уровень ХС ЛПВП.

Несмотря на факт повышения концентрации ХС-ЛПВП, они не оказывают существенного влияния на снижение сердечно-сосудистого риска, а некоторые из них могут даже повышать риск ССЗ.

Например, исследование торцетрапиба, первого изобретенного СЕТРi, было быстро прекращено из-за увеличения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов, использующих этот препарат.

С другой стороны, анацетрапиб не продемонстрировал каких-либо существенных побочных эффектов или проблем с безопасностью в ходе исследования, но он также не используется, как и другие препараты, относящиеся к этой группе.

Несмотря на эти факты, упомянутые препараты могут послужить отправной точкой на пути, ведущем к разработке менее опасных и более эффективных ингибиторов СЕТР. Необходимы дополнительные исследования этого пути.

Кроме того, ингибиторы СЕТР способны выполнять другую роль, которая заключается в защите от развития сахарного диабета, увеличивая реакцию на инсулин и повышая толерантность к глюкозе [116-118].

Эта защитная способность может снизить риск возникновения впервые возникшего сахарного диабета до 16%. Согласно этому, эти препараты также играют важную роль в профилактике возникновения диабетической дислипидемии [119].

Положительное влияние на метаболизм глюкозы может быть, по крайней мере частично, связано с повышением уровня ХС-ЛПВП [120].

Таким образом, дислипидемию можно охарактеризовать как нарушение обмена веществ в липидном профиле. Она может быть вызвана различными факторами, в том числе наследственными и приобретенными.

В настоящее время все большее число людей страдают этим расстройством, в первую очередь из-за нездорового образа жизни. Последние достижения в области методов диагностики, более точные лабораторные и

генетические тесты, позволяют диагностировать людей в бессимптомной фазе дислипидемии.

Кроме того, развитие генетических и биологических исследований дает ценную информацию о биологических механизмах дислипидемии, которые являются жизненно важными факторами для формирования новых лекарств со строго целенаправленным механизмом действия.

Ярким примером такого препарата является алирокумаб. Благодаря своему механизму он снижает уровень ЛПНП, не-ЛПВП и других. Существуют некоторые показания к его применению, такие как СГ, и он демонстрирует потенциальные положительные сердечно-сосудистые эффекты и относительно высокий профиль переносимости. Эти характеристики подчеркивают потенциальную значимость алирокумаба в будущем лечении дислипидемии.

Еще одним заслуживающим внимания средством является бемпедовая кислота, перорально вводимое пролекарство, которое снижает уровень ЛПНП-С и демонстрирует хорошую переносимость и безопасность. Это также снижает риск повторного инфаркта. Весьма вероятно, что бемпедовая кислота будет включена в лечение пациентов с дислипидемией.

Передовые исследования продемонстрировали потенциал ASO в воздействии на мРНК и предоставлении новых возможностей для лечения стойких расстройств. Текущие исследования сосредоточены на снижении уровня Lp(a), демонстрируя многообещающие результаты.

Кроме того, ингибиторы ANGPTL показали способность снижать уровни ТГ и ЛПНП. Было показано, что они могут быть особенно полезны в тех случаях, когда базовое лечение недостаточно, например, при СГ.

Другими препаратами с уникальным таргетным механизмом действия являются ингибиторы АРОС3. По своему механизму они ингибируют образование белка ароС3 и, как следствие, снижают уровень Тг. Таким образом, он также может снизить риск развития атеросклероза или ССЗ у пациентов.

Полученные в настоящее время результаты являются весьма многообещающими и могут свидетельствовать о дальнейшей разработке данного препарата. В будущем это может позволить более эффективно лечить такие заболевания, как ФКС.

Ломитапид также может быть эффективным гиполипидемическим препаратом. Из-за его иного механизма действия, чем у статинов или эзетимиба, его можно добавлять в качестве еще одного гиполипидемического препарата для достижения лучшего терапевтического эффекта.

Особенно это важно у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (HoFH), у которых стандартное лечение не всегда приносит предполагаемый клинический эффект. Однако при включении лопитапида в терапию важно помнить о возможных побочных эффектах, в частности об увеличении печеночных проб.

Мало того, что уровни ЛПНП и ТГ являются предметом исследований ученых; клиницисты также сосредоточили свое внимание на препаратах, способных повышать уровень холестерина ЛПВП. Самым ярким примером являются СЕТРi, которые обладают способностью снижать уровни ЛПНП и АпоВ при одновременном повышении концентрации ХС ЛПВП.

Повышение уровня ХС-ЛПВП может быть частично ответственно за улучшение метаболизма глюкозы. Это в дальнейшем приводит к снижению риска развития впервые возникшего сахарного диабета и, тем самым, снижает риск диабетической дислипидемии в будущем. Несмотря на эти факты, препараты из этой группы в настоящее время не используются [121].

ГЛАВА 3. Связь между выбором пищевых продуктов и риском развития ишемической болезни сердца

ССЗ являются основной причиной смертности во всем мире [122]. С 1990 по 2019 г. их распространенность удвоилась, и наблюдался устойчивый рост смертности от ССЗ, увеличившейся с 12,1 млн в 1990 г. до 18,6 млн в 2019 г. [123]. Ожидается, что ССЗ останутся ведущей глобальной причиной смертности, что приведет к примерно 23 миллионам смертей к 2030 году [124].

Что касается мер профилактики, то, по оценкам экспертов, принятие здорового образа жизни снижает риск инфаркта миокарда (ИМ) на 81–94% [125-127], в то время как лечение только фармакотерапией приводит к снижению риска его развития на 20–30% [128].

При этом, питание является важнейшим поведенческим фактором в предотвращении преждевременной смерти и инвалидности от ССЗ, превосходя курение, половое воздержание и физическую активность [129].

На основании этого многие национальные руководства по профилактике развития и лечению ССЗ настоятельно рекомендуют здоровое питание, уделяя особое внимание потреблению фруктов и овощей, цельного зерна, рыбы и бобовых. И напротив, потребление обработанного мяса и жиров рекомендуется свести к минимуму, с целью эффективного контроля факторов риска ССЗ [130].

Хорошо известно, что в основе патофизиологии развития ССЗ у населения развитых стран лежат формирование атеросклероза и артериальной гипертензии, определяемых, во многом, пищевыми привычками человека [131].

Еще одним важнейшим фактором риска развития ССЗ является ожирение, определяющее хроническое системное воспаление [132].

Tyrovoulas et al. недавно сообщили об обратной связи между низким содержанием противовоспалительной диеты и успешным старением. В частности, мультискорректированный анализ показал, что потребление диеты с низким содержанием противовоспалительных препаратов было связано с более низким уровнем успешного старения, независимо от возраста, пола, места проживания, привычки курения и окружности талии [133].

Более крупные когорты по всему миру воспроизвели вышеупомянутые результаты, подтвердив сильную связь между соблюдением средиземноморской диеты и снижением смертности от всех причин и причин (ИБС, инсульт, ССЗ или рак) [134,135].

Аналогичным образом, традиционная японская диета (богатая рыбой, морскими водорослями, соевыми продуктами, овощами и зеленым чаем) значительно снижает смертность от ССЗ после поправки на потенциальные

искажающие факторы в семилетнем проспективном когортном исследовании. Тем не менее, некоторые компоненты японской диеты (например, соль) могут быть причиной увеличения риска развития гипертонии [136].

Для дальнейшего изучения роли пищевых привычек в исходах ССЗ, мета-анализ 2012 года, проведенный Huang et al., в котором приняли участие в общей сложности 124 706 человек, показал значительно более низкую смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) у вегетарианцев по сравнению с невегетарианцами [137].

В исследовании здоровья врачей I (1982–2008) — проспективном когортном исследовании 20 900 мужчин, которые были здоровы на исходном уровне — потребление сухих завтраков, фруктов и овощей было связано с более низким риском сердечной недостаточности в течение жизни [138].

Знаковое исследование Framingham Offspring Study, проведенное после 18 лет наблюдения, показало, что каждая дополнительная ежедневная порция ультраобработанных продуктов была связана с увеличением риска возникновения ССЗ на 7% [139].

Аналогичным образом, французское когортное исследование NutriNet-Santé показало, что повышенное потребление ультраобработанных продуктов было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 12% [140].

Кроме того, существуют убедительные доказательства мета-анализов того, что специфические ультраобработанные продукты (переработанное мясо, подслащенные сахаром напитки) и питательные вещества, которые в изобилии содержатся в ультраобработанных продуктах (трансжиры, натрий), повышают риск ССЗ [141].

Основываясь на этих выводах, современные диетические рекомендации ограничивают потребление насыщенных жиров ниже 10% от общего потребления энергии, как для людей с диабетом, так и для населения в целом [142].

Чрезмерное потребление энергии и жиров увеличивает риск ожирения и, как это ни парадоксально, может сочетаться с дефицитом незаменимых микроэлементов. На самом деле, вопреки предыдущим выводам, ожирение, по-видимому, представляет собой новый тип неполноценного питания, по крайней мере, в развитых странах.

Это может быть результатом нездоровых привычек питания, а также мальабсорбции и изменения метаболизма микроэлементов вследствие умеренного системного воспаления, вызванного ожирением [143].

Неправильный рацион питания при ожирении часто сочетается с ограничением потребления богатых пищевыми веществами высококачественных продуктов, что может определяться социально-экономическими факторами.

Действительно, уровень качества питания снижается с социально-экономическим статусом, что отражается в более высокой распространенности избыточного веса и ожирения [144].

Кроме того, считается, что диетические и поведенческие отклонения, наряду с недостаточным доступом к современным терапевтическим методам, частично объясняют высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц с более низким социально-экономическим статусом.

Не упуская из виду интегрированное управление классическими факторами риска, образовательные вмешательства, направленные на улучшение пищевого поведения, имеют решающее значение для снижения риска ССЗ [145].

Интересно и то, что в некоторых исследованиях изучалась связь питания с психологическими параметрами. В этом контексте, например, Greco A et al. провели 5 летнее наблюдение за 275 пациентами с ОКС.

Они изучали роль как психологических (тревожные и депрессивные симптомы), так и факторов окружающей среды (сезонные колебания) в качестве предикторов продольных траекторий здорового поведения с точки зрения диеты и физической активности [146].

Установлено, что более тревожные пациенты, которые больше заботились о своем здоровье, сохраняли здоровый образ жизни с течением времени. Здоровый образ жизни, характеризующийся здоровыми пищевыми привычками, был связан с более медленным снижением памяти в течение 10-летнего периода наблюдения в китайской когорте, состоящей из 29072 когнитивно нормальных пожилых людей.

Примечательно, что на благоприятное влияние здорового образа жизни на когнитивные функции не влияло наличие генетической предрасположенности к снижению памяти, что оценивалось по выявлению аллеля аполипопротеина E, который, как считается, коррелирует с более ранним и более прогрессирующим нарушением когнитивных способностей [147].

3.1. Пищевые продукты животного происхождения

Таблица 1. Связь между потреблением продуктов животного происхождения и риском развития атеросклероза

Пищевые продукты	Риск атеросклероза Заболеваемость/смертность		Доказательства
	ИБС	ССЗ	
Мясо	↑↑	↑	+
Мясные полуфабрикаты	↑↑	↑↑	++
Необработанное красное мясо	↑↑	↑↑	+
Белое мясо	↔	↔	++
Яйца	↔	↔	++
Рыба	↓	↓	++
Молочные продукты:	↔	↔	++
жирные	↔	↔	+
низкожирные	↔	↔	+
Молоко	↔	↔	+
Йогурт	↔	↓	+
Сыр	↓	↓	+

Риск развития атеросклероза, связанный с более высоким или меньшим потреблением каждого продукта питания, обозначен стрелками (вверх: увеличение; вниз: снижение; плоское: нейтральное). Одиночные стрелки – увеличение/уменьшение ОР до 10%; двойные стрелки указывают на статистически значимое увеличение/уменьшение ОР >10%. Доказательства: ± недостаточные/спорные; + умеренный; ++ высокий.

В табл.1 представлена связь между потреблением продуктов животного происхождения и риском развития атеросклероза.

Мясо

Связь потребления мяса с развитием ИБС была изучена в двух мета-анализах обсервационных проспективных исследований, оба из которых указали на превышение риска ИБС (смертельного и несмертельного), связанного с регулярным потреблением мяса.

На каждые дополнительные 100 г/день потребления мяса сообщается о 25% увеличении заболеваемости ИБС; аналогичным образом, показан значительно повышенный риск заболеваемости ССЗ [148].

Все мета-анализы демонстрируют очень высокую гетерогенность среди исследований. Важным источником гетерогенности является тот факт, что мясо в целом классифицируется на красное (т.е. говядина, свинина и баранина) или белое (т.е. курица, индейка и кролик), типы, с различным содержанием жира, холестерина и железа.

Кроме того, мясо можно употреблять в свежем виде или обрабатывать с добавлением соли и химикатов. Эти важные различия в питании могут влиять на состояние здоровья, и, следовательно, связь с риском атеросклероза должна оцениваться отдельно для различных видов мяса.

Что касается обработанного мяса (т.е. бекона, сосисок и салями), сильная положительная связь с конечными точками ИБС показана в двух из трех доступных метаанализов обсервационных проспективных исследований, в которых ежедневная порция 50 г/день обработанного мяса связана с увеличением заболеваемости ИБС на 27% и 44%.

В третьем метаанализе не сообщается о значимой связи со смертельной или нефатальной ИБС, который, однако, показывает значительно повышенную смертность от ССЗ у пациентов с высоким уровнем потребления по сравнению с низкими потребителями.

Это согласуется с тремя другими мета-анализами, в которых конечные точки ССЗ показывают отношение рисков смертности от ССЗ, колеблющееся от 1,02 до 1,24 при высоком и низком потреблении.

Данные о взаимосвязи между потреблением необработанного красного мяса и ИБС менее однозначны и согласованы. Среди трех опубликованных мета-анализов обсервационных проспективных исследований только один сообщает о статистически значимом увеличении заболеваемости ИБС на 27%

при ежедневном потреблении 100 г красного мяса, в то время как два других не показывают никакой связи.

Тем не менее, рассматривая смертность от ССЗ, три доступных мета-анализа последовательно показывают ее повышение, связанное с регулярным потреблением 100 г/день необработанного красного мяса, и снижение смертности от ССЗ, связанное с меньшим потреблением необработанного красного мяса на 3 порции в неделю).

В этой связи также стоит подчеркнуть, что исследования, в которых изучается замена белков из необработанного красного мяса растительными белками, последовательно показывают, что снижение потребления красного мяса связано с более низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [149,150].

Что касается белого мяса, то единственный доступный метаанализ обсервационных проспективных исследований изучает связь со смертностью от ИБС и не показывает какой-либо статистически значимой связи.

Крупные проспективные когортные исследования с конечными точками ИБС и ССЗ, опубликованные впоследствии, были недавно метапроанализированы вместе с предыдущими исследованиями, и результаты подтверждают отсутствие связи между потреблением белого мяса и заболеваемостью ИБС или ССЗ, как смертельными, так и несмертельными. Однако среди включенных исследований существует большая гетерогенность, которую трудно объяснить.

Мясо птицы, по сравнению с говядиной, бараниной или свининой, характеризуется более низким содержанием жира, более благоприятным профилем жирных кислот (т.е. более высоким соотношением насыщенных/ненасыщенных жирных кислот) и более низким содержанием гемового железа — как насыщенные жирные кислоты (НЖК), так и гемовое железо связаны с более высоким риском развития атеросклероза.

Кроме того, консерванты, такие как натрий и нитраты, в основном используемые при приготовлении обработанного мяса, увеличивая риск гипертонии, резистентности к инсулину и эндотелиальной дисфункции, которые являются установленными факторами риска ССЗ [151,152].

Таким образом, основываясь на последовательных доказательствах заметно повышенного риска ИБС/ССЗ, связанного с потреблением обработанного мяса, этот продукт питания следует употреблять только изредка.

Для необработанного красного мяса данные менее согласованы, но общие данные указывают на то, что его потребление также должно быть

ограничено, хотя и в меньшей степени (т.е. две порции по 100 г в неделю), если это не противопоказано по медицинским показаниям. Более строгие ограничения могут оказаться неосуществимыми в большинстве западных стран, где красное мясо потребляется почти ежедневно.

Белое мясо можно употреблять в умеренных количествах (до трех порций по 100 г в неделю), исходя из его нейтральной связи с риском атеросклероза, и может представлять собой более здоровую и экологически устойчивую альтернативу красному мясу, наряду с растительными источниками белка.

Однако эти соображения основаны на особенностях мясных продуктов, доступных сегодня на рынке.

Можно предположить, что вариации генетического фона и модификации способов кормления свиней и коров могут изменить влияние красного мяса на здоровье сердечно-сосудистой системы [153]. Консервированные фрукты не следует использовать вместо свежих продуктов [154].

Яйца

Несколько метаанализов проспективных когортных исследований сообщают об отсутствии какой-либо значимой связи между умеренным потреблением яиц (до одного яйца в день) и фатальной или нефатальной ИБС. Этот вывод согласуется с данными о заболеваемости ССЗ и смертности от них.

В тоже всемы эти данные указывают на нелинейную зависимость доза/реакция и, следовательно, риск может возрасти при более крупном потреблении.

В прошлом большая осторожность в употреблении яиц была мотивирована высоким содержанием в них холестерина, который может способствовать повышению уровня холестерина в плазме.

Тем не менее, реакция на пищевой холестерин вариабельна и частично находится под генетическим контролем [155]: «гиперреакции» демонстрируют нарушение ингибирования синтеза эндогенного холестерина во время диеты, богатой холестерином, часто связанное с более низким уровнем аполипопротеина Е в плазме крови и повышенным уровнем аполипопротеина С-II.

Кроме того, другие особенности диеты (например, высокое содержание насыщенных жиров и/или низкое содержание клетчатки) могут усиливать реакцию холестерина плазмы крови на диету, богатую холестерином.

У большинства населения («нормально реагирующих») невелико повышение уровня холестерина в плазме крови при содержании холестерина в пище 300–600 мг/день, что соответствует трем порциям по два яйца в неделю.

Таким образом, на основании имеющихся данных может быть разрешено умеренное потребление яиц (до трех порций по два яйца в неделю, или одного яйца в день).

Это может не относиться к людям с гиперлипидемией или диабетом, для которых следует соблюдать большую осторожность.

Аналогичная осторожность была бы уместна в популяциях с западным режимом питания, богатым продуктами с высоким содержанием НЖК. В этом случае может быть разумно не превышать еженедельное потребление трех яиц [156].

Рыба

Результаты семи метаанализов обсервационных проспективных исследований согласуются в том, что умеренное потребление рыбы в значительной степени связано со снижением заболеваемости и смертности от ИБС. Однако в некоторых из них наблюдается значительная гетерогенность среди включенных исследований. Это свидетельствует, что связь с ССЗ может варьироваться в зависимости от различных категорий рыбы и/или процедур приготовления, которые используются в разных странах.

Что касается количества, метаанализ «доза-реакция», 15 когортных исследований сообщает о снижении заболеваемости ИБС на 12% при приеме 4 порций рыбы в неделю (100 г/день).

Другие метаанализы показывают, что даже меньшее потребление рыбы (100–150 г/нед) связано с более низким, но статистически значимым эффектом: снижением ИБС на 4–7%.

При потреблении более 3–4 порций в неделю связь с ИБС (как смертельной, так и несмертельной) менее ясна. Есть некоторые признаки того, что эта связь может сместиться в сторону нейтральной или даже обратной, по результатам метаанализа Jayedi et al., в котором сообщалось о U-образной зависимости «доза-реакция» между потреблением рыбы и несмертельным ИМ [157].

Последующий метаанализ «доза-реакция», включающий 19 исследований, показывает, что при условии потребления рыбы выше 40 г/день, заболеваемость ИБС линейно и обратно пропорциональна потреблению.

Однако в той же статье сообщается, что для смертности от ИБС эта зависимость не является линейной, и наибольшее снижение наблюдается при потреблении рыбы около трех порций в неделю, оставаясь, тем не менее, стабильным при более высоком потреблении [158].

Полезь умеренного потребления рыбы в отношении профилактики атеросклероза, как правило, объясняется высоким содержанием длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жиров (ПНЖК), которые способствуют контролю ТГ плазмы, улучшают текучесть мембран и оказывают противовоспалительное и антитромботическое действие. Однако нельзя исключать и вклад других пищевых веществ [159].

Таким образом, имеющиеся данные согласуются с потреблением рыбы от двух до четырех порций по 150 г в неделю в качестве средства, способствующего профилактике атеросклероза. При более высоком потреблении среди доступных исследований выявились некоторые несоответствия в отношении связи с исходами ИБС.

Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния пола и географического положения на эти отношения, а также влияния конкретных видов потребляемой рыбы.

Соответствующее воздействие потребления рыбы на окружающую среду представляет собой еще одну мотивацию для поддержания ее потребления в пределах от 2 до 4 порций в неделю, поскольку большие количества, вероятно, будут не подтверждены [160].

Молочные продукты

Это большая группа продуктов питания, в которую входят продукты питания с несколькими отличиями в их пищевой ценности. Среди прочего, содержание в продуктах жира и соли, а также методы обработки и ферментации могут влиять на состояние ССС.

Потребление молочных продуктов во всем мире не взаимосвязано с ИБС, что последовательно показано в шести метаанализах обсервационных проспективных исследований, 4, из которых, оценивали также исходы ССЗ.

При этом один метаанализ показал значимую обратную связь с заболеваемостью ССЗ и потреблением молочных продуктов, в то время как другие не выявили какой-либо значимой взаимозависимости.

Оценивание эффектов обезжиренных и необезжиренных молочных продуктов отдельно, показывает нейтральную связь с ИБС для обоих этих

подтипов молочных продуктов при глобальном потреблении до 200 г в день, включая молоко. Тем не менее, достоверная информация о более высоком потреблении и связи с ИБС на сегодняшний день отсутствует.

Что касается конкретных молочных продуктов, то, в частности, потребление порции молока ~200 г/день не выявило связи с заболеваемостью ИБС в 4 из 5 метаанализов. При этом Soedamah-Muthu et al. [161] сообщают о значительном снижении общего риска ССЗ (<10%), связанном с тем же количеством потребления молока. Правда, этот результат не был подтвержден двумя последующими метаанализами, не выявившими статистически значимых связей.

Также была проведена оценка возможной роли ферментации молочных продуктов в отношении риска развития атеросклероза. Два метаанализа сообщают о значимой обратной зависимости ферментированных молочных продуктов (включая йогурт и сыр) с заболеваемостью ССЗ, но не с ИБС.

В частности, работа, проведенная Guo et al. [162], представляющая собой обобщение результатов восьми когортных исследований, в основном из Европы, показала значительное снижение заболеваемости ССЗ (на 17%) при высоком и низком потреблении ферментированных молочных продуктов.

Совсем недавно Zhang et al. [163] сообщили о значительном снижении (на 18%) заболеваемости ОИМ, при привычном употреблении ферментированного сыра. Эти результаты согласуются со значимой обратной связью между потреблением ферментированных молочных продуктов и риском развития ИБС или ОИМ, о которой сообщалось в некоторых недавно опубликованных исследованиях, не включенных в доступные мета-анализы [164,165].

Два метаанализа, в которых оценивалась зависимость доза-реакция, показали статистически значимое снижение (в среднем на 12%) заболеваемости ИБС при потреблении 50 г/день сыра. Что касается потребления йогурта, то в исследованиях не было выявлено существенной связи с ИБС в качестве конечной точки, вероятно, из-за небольшого количества событий.

В более поздних метаанализах, наоборот, отмечалась значимая обратная связь с заболеваемостью ССЗ и смертностью, в отличие от более старых. Кажущееся несоответствие может быть связано с недостаточным количеством йогурта, используемого большими потребителями в некоторых старых исследованиях. Фактически, сообщалось о значительной защитной связи с ССЗ только при ежедневном употреблении йогурта не менее 200 г в день.

Молочные продукты представляют собой одну из самых разнородных групп продуктов питания. Жирные молочные продукты традиционно

считались высоким и ненужным источником насыщенных жиров. Однако, несмотря на высокое содержание НЖК — в основном длинноцепочечных ДЖК, некоторые из которых также присутствуют в мясе (лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота и стеариновая кислота) — они являются важным источником потенциально полезных соединений, таких как насыщенные жиры со средней и нечетной цепью, природные трансжирные кислоты (ТЖК), аминокислоты с разветвленной цепью, витамины К1 и К2. и кальций [166].

Эти пищевые характеристики могут объяснить, почему эпидемиологические данные не подтверждают проатерогенную роль молока и молочных продуктов, даже если они содержат полную жирность. Очевидно, что это относится к здоровому населению в контексте сбалансированного питания, поскольку влияние этих продуктов на риск атеросклероза может быть вредным для людей с высоким риском ССЗ в свете гиперхолестеринемического эффекта диеты с высоким содержанием насыщенных жиров.

Что касается ферментации, то ряд эпидемиологических наблюдений подтверждает благотворную роль ферментированных молочных продуктов в отношении риска развития атеросклероза, возможно, из-за их пробиотической активности. Потребление пробиотиков играет важную роль в улучшении кишечной флоры, способствуя росту полезных бактерий и снижая риск хронических заболеваний, таких как ССЗ.

Пробиотики обладают антиоксидантными, антиагрегантными и противовоспалительными свойствами и могут снижать уровень холестерина и артериальное давление [167].

Таким образом, имеющиеся фактические данные подтверждают рекомендации употреблять молоко и сыр в умеренных количествах (одна чашка в день и, соответственно, три небольшие порции по 50 г в неделю), а также включать в ежедневный рацион порцию 200 г йогурта.

3.2. Растительные продукты

Таблица 2. Связь между потреблением растительной пищи и риском развития атеросклероза

Пищевые продукты	Риск атеросклероза Заболеваемость /смертность		Доказательства
	ИБС	ССЗ	
Бобовые	↓	↓	++
Орехи	↓↓	↓↓	++
Овощи	↓↓	↓↓	++
Фрукты	↓↓	↓↓	++
100% фруктовые соки	↓	±	±
Консервированные фрукты	±	↑↑	±
Цельнозерновые злаки	↓↓	↓↓	++
Рафинированные крупы	↑	↔	±
Рафинированные злаки и др. продукты с высоким ГИ	↑↑	±	+

Риск развития атеросклероза, связанный с более высоким или меньшим потреблением каждого продукта питания, обозначен стрелками (вверх: увеличение; вниз: снижение; плоское: нейтральное). Одиночные стрелки – статистически значимое увеличение/уменьшение ОР до 10%; двойные стрелки указывают на статистически значимое увеличение/уменьшение ОР >10%; ± указывает на недостаточные/противоречивые данные. Доказательства: ± недостаточные/спорные; + умеренный; ++ высокий.

В табл. 2 представлена связь между потреблением продуктов растительного происхождения и риском развития атеросклероза.

Бобовые

Обратная зависимость между потреблением бобовых и заболеваемостью ИБС была обнаружена в двух недавних метаанализах наблюдательных проспективных исследований, с наибольшим снижением риска (-14%) при потреблении 400 г в неделю.

Эти результаты были подтверждены в последующих метаанализах, в которых сравнивались высокое (не менее 250 г/нед.) и низкое – (0 г/нед.) потребление бобовых.

Результаты качественно схожи при рассмотрении исходов ССЗ, но не при смертельных случаях. Снижение смертности от ИБС и ССЗ ассоциировано в некоторых метаанализах с потреблением соевых продуктов. Однако, результаты этих метаанализов не полностью согласуются.

Помимо высокого содержания белка, бобовые являются важным источником вязкой клетчатки, которая оказывает хорошо задокументированное благотворное влияние на липиды плазмы и на постпрандиальную реакцию глюкозы и инсулина.

Кроме того, они богаты многочисленными биологически активными компонентами, включая фолиевую кислоту и фитохимические вещества, которые могут улучшить кардиометаболическое здоровье [168].

Тем не менее, возможно, что метаболические преимущества потребления бобовых отчасти связаны с тем, что бобовые часто употребляются в качестве альтернативы мясу, злакам с высоким гликемическим индексом (ГИ), крахмалистым продуктам и продуктам, богатым сахаром.

Таким образом, регулярное употребление бобовых культур, до 4 порций по 180 г (свежих или замороженных) в неделю, представляет собой одно из наиболее научно обоснованных диетических средств для снижения риска развития атеросклероза и ССЗ.

Орехи

Данные об обратной зависимости между привычным потреблением орехов и риском заболеваемости и смертности от ИБС очень последовательны. В частности, четыре метаанализа «доза-реакция» показали снижение заболеваемости ИБС, в среднем на 25% при ежедневном потреблении 28 г орехов.

Данные о риске ССЗ согласуются с этими выводами. Орехи богаты клетчаткой, а также являются источником линолевой кислоты, которая, как было показано, обратно связана с заболеваемостью ИБС и ССЗ.

Поэтому, в соответствии с анализом «доза-реакция», рекомендуется ежедневное потребление порции орехов (горсть: около 30 г). [148,169].

Овощи и фрукты

Пять из шести метаанализов наблюдательных проспективных исследований связи между потреблением овощей и ИБС сообщили о значимой обратной связи; обнаружено снижение частоты возникновения ИБС на 8–18% у людей, потребляющих большое количество овощей, с максимальным снижением (почти на 18–21%), связанным с ежедневным потреблением 400 г (т.е. две порции в день); для этой суммы сообщалось о снижении смертности от ИБС на 34%.

Что касается овощей, то высокое по сравнению с низким потребление зеленых листовых овощей и томатов связано со значительным снижением заболеваемости ИБС на 17% и 10% соответственно. Данные в целом согласуются с данными об исходах ССЗ [148,169].

Потребление фруктов обратно связано с заболеваемостью и смертностью от ИБС в нескольких метаанализах. Тем не менее, некоторые из них представляют значительную гетерогенность, что позволяет предположить, что связь с событиями может варьироваться в зависимости от типа плода.

Самый последний и всеобъемлющий метаанализ «доза-ответ» показывает, что ежедневное потребление 400 г фруктов связано со снижением заболеваемости ИБС (-10%) и смертности (-18%). Такое количество плодов также связано со значительным снижением заболеваемости ССЗ (-21%) и смертности (-32%).

Эта значительная обратная зависимость характерна для фруктовых соков (содержащих 100% фруктов). И наоборот, консервированные фрукты связаны со значительно более высоким риском ССЗ.

Что касается возможных механизмов, то важную роль может играть высокое содержание клетчатки, как растворимой, так и нерастворимой, во фруктах и овощах. Пищевые волокна могут модулировать основные факторы риска атеросклероза (т.е. липиды плазмы, уровень глюкозы в крови и чувствительность к инсулину) натощак и после приема пищи [170].

Полифенолы также являются очень важными компонентами растительной пищи с антиоксидантными свойствами и соответствующими

метаболическими преимуществами. Они избирательно взаимодействуют с кишечной микробиотой и способствуют росту бактериальных штаммов с полезной метаболической активностью.

Кроме того, они могут всасываться в кишечнике и достигать печени, где модулируют метаболизм глюкозы и липидов. Продемонстрировано, что диеты, богатые полифенолами, улучшают метаболизм глюкозы и инсулина, а также липидный профиль плазмы и снижают системный воспалительный статус [171,172].

Имеющиеся данные последовательно поддерживают большое потребление фруктов и овощей — не менее двух порций по 200 г в день на каждый из них — в привычном рационе питания.

Зерновые культуры

Представляют собой основную составляющую привычного рациона питания практически в каждой стране и включают в себя большую и разнородную группу продуктов питания с различными пищевыми свойствами.

В рамках этой группы можно выделить три основные категории: рафинированные углеводы с высоким ГИ (т.е. белый рис и белый хлеб); рафинированные злаки с низким ГИ (например, макароны, пропаренный рис и кукурузная лепешка и др.) и цельнозерновые злаки.

Что касается общего потребления рафинированных зерновых, то только один из трех метаанализов обсервационных проспективных исследований сообщает о связи с повышенным риском ИБС. В меньшем количестве указывается о значимой взаимосвязи их потребления с риском развития и прогрессирования ССЗ.

Среди различных пищевых свойств, зерновые продукты могут сильно отличаться по скорости переваривания и усвоения углеводов, что модулирует постпрандиальную реакцию глюкозы. Это измеряется с помощью ГИ, обычно считающегося маркером общего метаболического воздействия этих продуктов [173]. Количество потребляемых углеводов, умноженное на ГИ пищи, выражается гликемической нагрузкой.

За последние десятилетия в шести метаанализах оценивалась взаимосвязь между ГИ рациона питания и ИБС в продольных исследованиях, и они согласуются в демонстрации повышенного риска атеросклероза у лиц, потребляющих диеты с высоким ГИ.

Относительные риски для диет с высоким и низким ГИ варьируются от 1,06 до 1,25 и достигают статистической значимости в четырех из шести метаанализов.

Когда исследуется зависимость «доза-реакция», ежедневное потребление 98 г углеводов, потребляемых в виде зерновых продуктов с высоким ГИ (т.е. 80 г белого хлеба плюс 50 г риса), в значительной степени связано с повышением риска ИБС на 66%.

Аналогичным образом, риск ИБС на 44% выше на каждые 65 г/день гликемической нагрузки [174].

Связь с ССЗ была изучена в одном метаанализе 8 когортных исследований с конечными точками смертности, который не обнаружил какой-либо значимой связи. Данные о событиях, не приводящих к летальному исходу, отсутствуют.

Расхождение в зависимости от риска атеросклероза рафинированных зерновых культур с высоким или низким ГИ в значительной степени обусловлено их различным влиянием на уровень глюкозы в крови после приема пищи, что является следствием физико-химических свойств пищевой матрицы, в которую встроены доступные (гликемические) углеводы.

Эти свойства модулируют скорость переваривания, всасывания и метаболизма углеводов и, таким образом, скорость появления глюкозы в кровотоке, что, в свою очередь, влияет на другие метаболические пути, имеющие отношение к риску атеросклероза, такие как чувствительность к инсулину, инсулин плазмы, липиды, артериальное давление, субклиническое системное воспаление и окислительный стресс [175].

Что касается цельнозерновых продуктов (т.е. хлеба, риса, овса и ячменя), сильная и последовательная обратная связь с риском ИБС была обнаружена в нескольких метаанализах лонгитюдных когортных исследований.

Снижение риска, связанного с привычным потреблением этих продуктов питания, колеблется от 25% до 34%.

Тем не менее, некоторые мета-анализы сообщают о значительной гетерогенности среди включенных исследований. Это может указывать на то, что различные виды злаков (или технологии, используемые для их приготовления) могут по-разному влиять на результаты.

Анализ «доза-реакция» показывает, что при каждом дополнительном потреблении 30 г/день цельнозерновых зерновых продуктов наблюдается снижение смертности от ИБС на 8%. Оценки риска заболеваемости ССЗ и смертности схожи.

Преимущества привычного потребления цельного зерна опосредованы улучшением множественных факторов риска развития атеросклероза, таких как резистентность к инсулину, дислипидемия, субклиническое воспаление и окислительный стресс.

Цельнозерновые продукты также являются отличным источником нерастворимых пищевых волокон и, следовательно, они громоздки и имеют низкую энергетическую плотность. Это может способствовать насыщению и предотвратить набор массы тела.

Нерастворимые пищевые волокна из цельного зерна не перевариваются и не всасываются в тонком кишечнике, а попадают в толстую кишку, где подвергаются бактериальному разложению.

Это анаэробный процесс, в результате которого в качестве конечных продуктов образуются короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират.

Они оказывают важное влияние на чувство сытости, а также на метаболизм глюкозы и липидов [176].

Таким образом, ввиду доказательств того, что рафинированные злаки с высоким ГИ (и другие крахмалистые продукты, такие как картофель) связаны с повышенным риском развития атеросклероза, рекомендуется сократить их использование, ограничив их потребление не более чем двумя порциями в неделю.

Более строгое ограничение могло бы быть целесообразным, но в настоящее время оно не представляется целесообразным в общем масштабе, поскольку в большинстве стран эти продукты являются основными продуктами питания.

Замена рафинированных злаков с высоким ГИ может быть достигнута как рафинированными зерновыми продуктами с низким ГИ, так и цельнозерновыми продуктами.

Для обоих из них сообщалось о зависимости «доза-реакция» с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми событиями.

Согласно имеющейся информации, соответствующее снижение событий может быть достигнуто уже при ежедневном потреблении одной или двух ежедневных порций (размер зависит от конкретного продукта) как зерновых продуктов с низким ГИ, так и цельнозерновых зерновых продуктов взамен рафинированных зерновых с высоким ГИ.

Пищевые жиры

Таблица 3. Связь между потреблением пищевых жиров, соли, напитков и шоколада и риском развития атеросклероза

Пищевые продукты	Риск атеросклероза Заболеваемость /смертность		Доказательства
	ИБС	ССЗ	
Масло ^а	↔↑	↔↑	+
Оливковое масло ^б	↓	↓↓	++
Растительные масла (богатые ЛК) ^б	↓↓	↓↓	++
Соль	↑↑	↑↑	+
Сахаросодержащие напитки	↑↑	↑↑	++
Низкокалорийные подслащенные напитки	↑	↑	+
Алкогольные напитки ^с	↓↓	↓↓	++
Кофе ^с	↓	↓↓	+
Чай ^с	↓	↓	+
Шоколад ^с	↓	↓↓	++

Риск развития атеросклероза, связанный с большим или меньшим потреблением каждого продукта, обозначен стрелками (вверх: увеличение; вниз: снижение; плоское: нейтральное). Одиночные стрелки – увеличение/уменьшение ОР до 10%; двойные стрелки – увеличение/уменьшение ОР > 10%. Доказательства: ± недостаточные/спорные; + умеренный; ++ высокий.

а В зависимости от заменяемого корма.

б Оценка включает в себя обсервационные исследования и РКИ с учетом заменяющего корма или макронутриента.

с Умеренное потребление.

В табл. 3 показана связь между потреблением пищевых жиров, соли, напитков и шоколада и риском развития атеросклероза.

Существуют весьма убедительные доказательства, указывающие на то, что потребление продуктов, содержащих ТЖК, связано с более высоким риском ССЗ и внезапной смерти. Эта взаимосвязь сильнее, чем для любого другого пищевого жира. Фактически, мета-анализ 4 проспективных когортных исследований показал, что увеличение потребления энергии из ТЖК на 2% связано с увеличением заболеваемости ИБС на 23%.

Что касается конкретно сливочного масла, то опубликованы два мета-анализа обсервационных проспективных исследований о связи с заболеваемостью ИБС, и оба сообщают об отсутствии статистически значимой взаимозависимости.

Аналогичным образом, единственный доступный метаанализ с конечными точками ССЗ не показывает какой-либо значимой связи с потреблением сливочного масла (табл.3).

Тем не менее, следует отметить, что эти мета-анализы основаны на нескольких исследованиях, и в одном из них — крупнейшем с 120852 участниками — повышенная смертность от ИБС связана с потреблением масла и молочных жиров у женщин [177].

Более того, обычное потребление сливочного масла в мета-анализируемых исследованиях является умеренным (т.е. 9 г/день в среднем и 25 г/день в группе с высоким потреблением), и, следовательно, из этих исследований нельзя получить никакой информации о более высоком потреблении, которое распространено во многих популяциях.

Что касается тропических растительных масел, то имеющиеся данные должны быть рассмотрены отдельно для оливкового масла, богатого мононенасыщенными жирами (МНЖК), и других растительных масел, богатых линолевой кислотой.

Относительно оливкового масла, опубликованы три метаанализа обсервационных проспективных исследований о связи с заболеваемостью ИБС, и все они сообщают о тенденции к снижению риска увеличения потребления оливкового масла. Однако только в одном из них достигается условный уровень статистической значимости.

Связь с заболеваемостью ССЗ является более воспроизводимой, поскольку три метаанализа проспективных исследований с этой конечной точкой последовательно показывают значительное снижение риска в высших категориях потребления оливкового масла. При оценке «доза-ответ»

увеличение потребления оливкового масла на 5 г связано со значительным снижением заболеваемости ИБС (-7%), заболеваемости ССЗ (-4%) и смертности от ССЗ (-8%).

Кроме того, недавнее интервенционное исследование PREDIMED показало, что частота серьезных ССС снижается на 31% у участников, которым была назначена средиземноморская диета с добавлением оливкового масла первого холодного отжима, по сравнению с теми, кто был назначен на диету с пониженным содержанием жиров [178].

Что касается взаимосвязи между потреблением растительных масел, богатых линолевой кислотой (т.е. сафлорового, подсолнечного, кукурузного и соевого масел) и риском атеросклеротических событий, то до недавнего времени данные мета-анализов обсервационных проспективных исследований были довольно слабыми.

Тем не менее, два совсем недавних метаанализа с гораздо большим числом случаев, чем предыдущие (50786 и 15198 соответственно), сообщают об очень четкой связи между более высоким потреблением масел, богатых линолевой кислотой (оцениваемым по надежным биомаркерам потребления, таким как спектр жирных кислот липидов плазмы) и сниженной смертностью от ССЗ (-13%) или общей заболеваемостью ССЗ и смертностью от ССЗ (-7% и -22%); соответственно [179,180].

Тем не менее, для того, чтобы получить лучшее представление о потенциальном влиянии различных пищевых жиров на риск развития атеросклероза, целесообразно также ознакомиться с обширной литературой лонгитюдных когортных исследований и РКИ, оценивающих риск событий, связанных с заменой НЖК — основного типа жира, присутствующего в сливочном масле, животном жире, и тропические масла — с различными источниками питательных веществ.

Примечательно, что в контексте общей диеты, когда потребление энергии остается постоянным, употребление меньшего количества одного макроэлемента подразумевает обязательное употребление большего количества других.

Качество замены может влиять на наблюдаемый эффект. Фактически, последовательные данные проспективных исследований указывают на то, что если снижение НЖК достигается путем замены рафинированной углеводной пищи, риск атеросклеротических событий не только не снижается, но даже может возрасти, параллельно с увеличением уровня ожирения и диабета 2 типа [181,182].

И наоборот, замена 5% энергии из НЖК изоэнергетическим количеством омега-6 ПНЖК неизменно связана со значительным снижением заболеваемости ИБС — от 9% до 25% — в пяти доступных метаанализах, а также со снижением смертности от ИБС (от 13% до 26%) в двух метаанализах.

Дальнейший метаанализ, изучающий замену 1% энергии из НЖК на омега-6 ПНЖК, показывает статистически значимое снижение заболеваемости ИБС на 8%.

Что касается заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, то имеется только один метаанализ, в котором сообщается о снижении заболеваемости на 25% в связи с 5%-ным энергетическим замещением омега-6 ПНЖК на НЖК.

Эти результаты согласуются с результатами метаанализа РКИ, показывающего, что замена НЖК на омега-6 ПНЖК индуцирует статистически значимое снижение заболеваемости ИБС (-24%) [183].

Тем не менее, этот мета-анализ включает в себя в основном пациентов с уже существующими ССЗ, и поэтому результаты могут быть не полностью воспроизведены в здоровой популяции.

Когда данные были оценены с помощью анализа подгрупп, люди, которые в настоящее время здоровы, получили такую же пользу от этого вмешательства, как и люди с повышенным риском сердечных заболеваний или инсульта (люди с высоким кровяным давлением, высоким уровнем холестерина в сыворотке крови или диабетом), а также люди, у которых уже были сердечные заболевания или инсульты.

Другой метаанализ, включающий большее количество исследований, показал значительное снижение заболеваемости ИБС на 10% при замене омега-6 ПНЖК на НЖК [184].

Напротив, еще в одном метаанализе РКИ не было показано никакого влияния этой замены на заболеваемость и смертность от ИБС [185]. Эта статья, однако, подверглась критике из-за недостатков дизайна некоторых мета-проанализированных исследований: смешанное диетическое вмешательство, недостаточная продолжительность исследования, низкая приверженность и недостаточная статистическая мощность.

Ограничивая мета-анализ адекватными контролируемыми испытаниями, результаты показывают, что снижение насыщенных жиров и замена их растительными маслами, богатыми ПНЖК, снижает ИБС на 29% [186].

Результаты метаанализов лонгитюдных когортных исследований на предмет связи замены НЖК изоэнергетическим количеством МНЖК менее

согласуются, поскольку только в одном из четырех доступных метаанализов эта замена связана со статистически значимым снижением ИБС (–15%).

Эти несоответствия, вероятно, связаны с тем, что в североамериканских когортах большая часть диетических МНЖК не имеет растительного происхождения и может оказывать иное воздействие, чем МНЖК из оливкового масла.

В связи с этим следует отметить, что единственный метаанализ, который показывает статистически значимые результаты, конкретно оценивает влияние МНЖК из оливкового масла [187].

Выводы большой европейской когорты из исследования PREDIMED, оцененные с точки зрения наблюдения, согласуются с этой интерпретацией; фактически, участники верхнего тертиля потребления оливкового масла с поправкой на энергию по сравнению с нижним квинтилем демонстрируют на 35% меньший риск ССЗ [188,189].

Проатерогенная роль продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров была выяснена с помощью результатов РКИ по факторам риска атеросклероза.

Они ясно показали снижение уровня холестерина ЛПНП — основного фактора риска развития атеросклероза — когда НЖК заменяются МНЖК или ПНЖК [190].

Кроме того, сообщалось, что замена сливочного масла оливковым маслом или другими маслами, богатыми ненасыщенными жирными кислотами, снижает кровяное давление, улучшает чувствительность к инсулину, уменьшает субклиническое воспаление и контролирует процесс гемостаза [191,192].

Таким образом, оливковое, соевое, подсолнечное, сафлоровое и кукурузное масло являются более здоровым выбором, чем сливочное масло, а также другие животные жиры или тропические масла, богатые насыщенными жирами. Их следует экономно использовать в привычном рационе, заменяя их ненасыщенными жирами.

Среди более здоровых источников ненасыщенных жиров особое внимание в контексте первичной профилактики атеросклероза следует уделить оливковому маслу первого холодного отжима, учитывая результаты исследования PREDIMED.

Кроме того, это масло является важным источником микроэлементов, которые, как было показано, оказывают благотворное влияние на кардиометаболические факторы риска [193-195].

Среднесуточное потребление нетропических растительных масел должно составлять от 25 до 40 г в зависимости от энергетических потребностей.

Соль

Соль привлекла значительное внимание как потенциальный фактор риска развития ССЗ. Тем не менее, данные о связи «доза-реакция» между потреблением натрия с пищей и риском ССЗ не всегда являются последовательными и во многих метаанализах характеризуются высокой гетерогенностью среди включенных исследований.

Расхождения могут быть частично объяснены методологическими ошибками, распространенными в обсервационных исследованиях, включая обратную причинно-следственную связь, систематические и случайные ошибки при оценке потребления натрия, межиндивидуальные различия в чувствительности к соли и остаточные искажающие факторы [196].

Недавний всесторонний метаанализ 24 когортных исследований показывает, что по сравнению с лицами с низким потреблением натрия, люди с высоким потреблением натрия имеют более высокий скорректированный риск ССЗ (отношение коэффициентов 1,19, 95% доверительный интервал 1,08–1,30) и что риск ССЗ увеличивается до 6% на каждый 1 г увеличения потребления натрия с пищей [197].

Эти данные лишь частично согласуются с предыдущими мета-анализами. Было показано, что высокое потребление натрия оказывает сильное влияние на патофизиологические механизмы ССЗ.

Помимо документально подтвержденного влияния на артериальное давление — хорошо известного фактора риска развития атеросклероза — высокое потребление соли оказывает неблагоприятное воздействие на массу левого желудочка, артериальную жесткость, функцию почек, сердечный выброс и изменения симпатического оттока.

Общие основные механизмы включают избыточное воспаление и окислительный стресс [198].

Кроме того, долгосрочное наблюдение за двумя исследованиями по профилактике гипертензии показало, что у людей, которым было назначено вмешательство по ограничению натрия, риск сердечно-сосудистых исходов снижается на 25–30% через 10–15 лет после окончания исследования [199].

В настоящее время здоровым взрослым людям рекомендуется потреблять в среднем менее 5 г соли в день (что эквивалентно ~2,3 г натрия), но в большинстве популяций это количество значительно превышает.

В западных странах около 80% потребляемой соли скрыто в обработанных и консервированных продуктах, таких как переработанное мясо, хлеб и другие хлебобулочные изделия, консервированные бобовые или рыба.

Помимо отказа от добавления соли, эффективное снижение потребления соли может быть достигнуто только в том случае, если продукты с пониженным содержанием соли станут широкодоступными и будет поощряться их использование (табл.4).

Таблица 4. Допустимое потребление соли, напитков и шоколада в соответствии с имеющимися данными о связи между их потреблением и риском развития атеросклероза

Ежедневный	Время от времени (менее 1 раза в неделю)
Не менее 2 л воды	Безалкогольные напитки
До трех чашек кофе или чая	
До 1–2 бокалов вина или одной банки пива	
До 5 г соли (эквивалентно примерно 2,3 г натрия)	
До 10 г шоколада	

Чтобы сделать блюда более приятными, можно использовать специи, уксус, ароматные травы.

Консервированные продукты (например, тунец и бобовые) или соленые консервированные продукты (например, обработанное мясо и оливки) должны быть ограничены из-за высокого содержания соли.

В качестве альтернативы консервированные бобовые и оливки следует мыть перед их утилизацией.

Безалкогольные напитки

Четыре метаанализа обсервационных проспективных исследований показали, что ежедневное потребление одной порции в день (250 мл)

подслащенных сахаром напитков связано с увеличением частоты ИБС на 15–22%; качественно схожие результаты доступны для смертности от ИБС и для заболеваемости и смертности от ССЗ.

Что касается низкокалорийных подслащенных напитков, они содержат низкокалорийные подсластители, такие как ацесульфам калия, аспартам и сукралоза, и употребляются в качестве альтернативы подслащенных сахаром напитков из-за сопоставимого сладкого вкуса и очень низкого содержания энергии.

Недавние мета-анализы сообщили о незначительном, но статистически значимом увеличении заболеваемости ИБС, а также заболеваемости и смертности от ССЗ, связанных с регулярным потреблением (1 порция/день) НПН.

Что касается убедительных доказательств, подтверждающих связь между подслащенных сахаром напитков и атеросклерозом, высокое содержание фруктозы в них, безусловно, может играть важную роль. Несколько исследований показали пагубное влияние приема фруктозы на липиды плазмы и чувствительность к инсулину.

Фруктоза метаболизируется в кишечнике и печени и способствует синтезу триглицеридов, тем самым способствуя развитию дислипидемии, висцерального ожирения, инсулинорезистентности [200].

Кроме того, в проспективном исследовании 42 883 участников было обнаружено, что потребление подслащенных сахаром напитков связано с более высокими уровнями С-реактивного белка и воспалительных цитокинов [201].

Также было предположено, что употребление подслащенных сахаром напитков увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, что, в свою очередь, снижает активность эндотелиального оксида азота, тем самым ухудшая кровоток в скелетных мышцах [202].

Эти механизмы также могут объяснить, почему подслащенных сахаром напитков увеличивают риск развития гипертензии.

Кроме того, регулярное потребление низкокалорийных подсластителей может приучить вкус к сладкому предпочтению, что приведет к высокому потреблению подслащенных сахаром продуктов и напитков [203].

В этом контексте, несмотря на то, что потребление низкокалорийных подслащенных напитков вместо подслащенных сахаром напитков может показаться более здоровым выбором, их регулярное использование не приносит пользы в долгосрочной перспективе.

Поэтому, в свете имеющихся данных, целесообразно резко ограничить потребление всех безалкогольных напитков и заменить их водой.

Алкогольные напитки

При отсутствии противопоказаний и в контексте здорового питания и образа жизни имеются данные о том, что употребление алкоголя в низших и умеренных количествах связано со снижением риска ССЗ у взрослого населения.

В частности, метаанализ с общим количеством ССЗ в качестве конечной точки показывает, что 24 г алкоголя в день (т.е. два бокала вина) связаны с максимальным снижением риска (32%), а более высокое потребление связано с прогрессивным увеличением риска [204].

Этот метаанализ также показывает, что умеренное потребление пива (одна банка в день) связано с 20% снижением риска ССЗ по сравнению с трезвенниками, что согласуется с предыдущими данными, полученными в результате анализа высокого и низкого потребления пива.

Сложная взаимосвязь, возникающая в результате анализа доза-реакция, была интерпретирована как J-образная кривая, поскольку при увеличении количества алкоголя кривая доза-реакция после первоначального снижения возвращается к положительному тренду.

Следует отметить, что данные о смертности от всех причин свидетельствуют о меньшем потреблении алкоголя (10 г в день) для достижения максимального снижения риска [204].

Польза умеренного потребления алкоголя обусловлена его влиянием на метаболизм липидов и глюкозы/инсулина, а также на системное субклиническое воспаление и свертываемость [205].

Однако при более высоком потреблении его эффекты вредны. Фактически, он повышает кровяное давление, вызывает жировую болезнь печени, ухудшает чувствительность к инсулину и способствует повышению уровня глюкозы и триглицеридов в плазме [206].

Таким образом, умеренное потребление алкоголя может быть разрешено людям, уже употребляющим алкогольные напитки, поскольку употребление до двух бокалов вина в день у мужчин и одного бокала у женщин или одной банки пива связано со значительно меньшим риском атеросклероза по сравнению с трезвенниками или теми, кто потребляет большее количество алкоголя.

Кофе и чай

Четыре мета-анализа с несколькими когортами не выявили связи между потреблением кофе и исходами ИБС. Два более поздних мета-анализа, включая также новые исследования, показали, что потребление трех чашек кофе в день обратно и значимо связано со снижением риска заболеваемости и смертности от ИБС на 10% и 16% соответственно.

Анализ «доза-реакция» на частоту ССЗ показывает, что защитная ассоциация исчезает при потреблении более пяти чашек в день.

Нелинейная U-образная зависимость между потреблением кофе и риском ССЗ может быть объяснена некоторыми биологическими механизмами.

Кофе представляет собой сложную химическую смесь со многими активными соединениями, включая фенольные, такие как хлорогеновая кислота, а также кофеин, минералы, такие как калий и магний, ниацин и его предшественник тригонеллин, а также лигнаны.

Потребление кофе связано с более высокой чувствительностью к инсулину, более низким риском развития диабета 2 типа и более низкими концентрациями маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и Е-селектин [207].

И наоборот, чрезмерное потребление кофе связано с несколько повышенным риском гипертонии [208] и более высокие уровни гомоцистеина в плазме крови в долгосрочной перспективе [209,210].

Кроме того, кафестол, основной компонент нефильтрованного кофе, повышает концентрацию общего холестерина в сыворотке крови [211].

Это может объяснить, почему в более старых исследованиях, в которых использование нефильтрованного кофе было более распространенным, результаты обычно были менее благоприятными.

Таким образом, U-образная связь между потреблением кофе и риском ССЗ может быть обусловлена балансом между полезными и вредными эффектами: при умеренном потреблении кофе (три чашки в день) полезные эффекты могут преобладать, и наоборот.

Это не может относиться к людям с состояниями, которые могут сделать их особенно чувствительными к вредным воздействиям кофе (например, аритмия, гипертония и т. д.).

Употребление чая связано с более низкой заболеваемостью и смертностью от ИБС в трех метаанализах. Снижение риска составляет >20% при употреблении трех чашек чая в день.

Употребление чая, особенно зеленого чая, может быть полезным для профилактики атеросклероза из-за высокого содержания в нем катехинов. Известно, что это соединение обладает антиоксидантными свойствами, полезными для предотвращения окисления ЛПНП *in vitro* и *in vivo*, а также способствует благоприятной модуляции липидного профиля плазмы и сосудистой реактивности, а также уменьшению воспаления сосудов, атерогенеза и тромбогенеза [212].

Таким образом, с учетом имеющихся доказательств, употребление до трех чашек кофе или чая в день может быть разрешено, если это не противопоказано по определенным причинам здоровья.

Шоколад

Незначительное, но статистически значимое снижение заболеваемости ИБС (в среднем на 5%) было отмечено в четырех метаанализах «доза-реакция» при умеренном потреблении шоколада. Однако, самый последний метаанализ [213], включающий восемь исследований, не демонстрирует дальнейшего снижения риска ИБС при потреблении шоколада более 20 г/день.

Что касается ССЗ, то нелинейная зависимость между ними и потреблением шоколада была обнаружена Ren et al. [214].

Они определили кривую в форме галочки, при этом большее снижение риска связано с употреблением 45 г шоколада в день.

Таким образом, оптимальная доза шоколада для употребления может варьироваться в зависимости от сердечно-сосудистого исхода (т.е. ИБС или ССЗ), а также от типа шоколада: темный шоколад содержит больше какао и его биологически активных веществ, чем молочный шоколад, который, наоборот, богаче насыщенными жирами и добавленными сахарами.

К сожалению, большинство существующих исследований не делают различий между темным и молочным шоколадом, и это может быть актуально для надежной оценки зависимости «доза-реакция» между различными источниками какао и ССЗ.

Полифенолы, в том числе флаванолы, такие как катехин, присутствуют в шоколаде в больших количествах, чем в других пищевых источниках, таких как красное вино или чай; кроме того, какао также является источником полимерных проантоцианидинов.

Эти соединения могут способствовать профилактике атеросклероза за счет снижения окислительного стресса и перекисного окисления липидов, а также активации тромбоцитов [215,216].

В этой связи метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что потребление флаванола какао связано со снижением уровня ТГ в сыворотке крови и С-реактивного белка, а также с увеличением ХС ЛПВП [217].

Имеющиеся данные позволяют употреблять до 10 г темного шоколада в день в рамках диетического подхода для профилактики атеросклероза, поскольку при таком количестве потребления полезные эффекты превышают риск увеличения веса и связанных с ним вредных последствий для здоровья сердечно-сосудистой системы.

БАД с микроэлементами

В нескольких комплексных метаанализах РКИ изучалось влияние пищевых добавок с витаминами и микроэлементами на профилактику атеросклероза [218-220].

Они сосредоточены на эффективности добавления витаминов Е, С и D, бета-каротина, фолиевой кислоты, комплекса витаминов группы В, поливитаминов, кальция и селена.

Что касается поливитаминовых добавок, то, несмотря на то, что в обсервационных исследованиях наблюдалось незначительное снижение риска ИБС, результаты клинических испытаний ясно указывают на то, что они не улучшают сердечно-сосудистые исходы у населения в целом [221].

Среди соединений с антиоксидантными свойствами (витамин Е, бета-каротин и витамин С) наиболее исследованным является витамин Е.

Два недавних мета-анализа РКИ, специально посвященных добавкам витамина Е, пришли к противоположным выводам [218,219].

Другие БАД с антиоксидантным действием, а именно бета-каротин и витамин С, не показали никакой связи с заболеваемостью ИБС.

Таким образом, во всем мире имеющиеся данные РКИ не поддерживают идею приема антиоксидантных витаминов с пищей для профилактики атеросклероза.

Что касается фолиевой кислоты, то о положительном влиянии ее добавок в профилактике сердечно-сосудистых событий сообщается в двух метаанализах РКИ [219,220].

Тем не менее, этот вывод в значительной степени основан на китайском многоцентровом исследовании с участием 20702 взрослых с гипертонией, которое показало снижение риска ССЗ на 19% из-за более низкой частоты инсульта [222].

Было высказано предположение, что такой вывод может быть связан с отсутствием обогащения фолиевой кислотой в Китае.

В какой степени эти результаты могут быть применимы к странам, где обогащение фолиевой кислотой уже проводится, остается неясным.

Предполагаемый механизм, с помощью которого фолиевая кислота может снизить риск инсульта, заключается в снижении уровня гомоцистеина в плазме, снижения активности оксидативного стресса и его последствий.

Тем не менее, причинно-следственная связь между приемом фолиевой кислоты и инсультом точно не установлена [223].

Кроме того, существует опасение, что высокое потребление фолиевой кислоты может увеличить риск развития рака, как это было видно в случае с раком предстательной железы в долгосрочном исследовании по профилактике рака селеном и витамином E [224].

По этим причинам необходимы дополнительные доказательства, прежде чем добавки фолиевой кислоты будут признаны частью популяционной стратегии профилактики АССЗ.

Добавки витамина D были предложены в качестве потенциального средства для снижения риска атеросклероза ввиду его активности на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и на функцию эндотелия, а также его прямого влияния на кальций-зависимую сократительную способность миоцитов и на воспаление [225].

Недавний мета-анализ пяти РКИ [218] показывает значительную обратную зависимость между приемом только витамина D (не в сочетании с кальцием) и частотой ИБС и ССЗ, но эти результаты не согласуются с ранее опубликованным метаанализом Jenkins et al.

Таким образом, данные РКИ о добавках витамина D для профилактики атеросклероза являются противоречивыми.

Комплекс витаминов группы B, кальций и селен, а также другие микроэлементы также были изучены в связи с профилактикой ССЗ [218,219]. В целом, данные не показывают воспроизводимого влияния этих добавок на риск атеросклеротических событий.

Также был проведен поиск доказательств из метаанализов наблюдательных исследований и клинических испытаний по жестким сердечно-сосудистым конечным точкам у людей без ССЗ, в отношении некоторых пищевых добавок, которые, как известно, особенно полезны для коррекции кардиометаболических факторов риска.

Изучалась эффективность таких БАД как ферментированный красный рис, про- и пребиотики и др. у людей без клинических проявлений ССЗ. Но пока это не дало значимых результатов.

3.3. Текущий выбор рекомендуемых ESC и АНА пищевых продуктов для профилактики ССЗ и рекомендации на будущее

Основной посыл последних рекомендаций по профилактике ССЗ двух ведущих международных научных обществ кардиологов — Европейского общества кардиологов (ESC) [226] и Американской кардиологической ассоциации (АНА) [227,228] согласуется с рассмотренными здесь доказательствами.

Эта позиция связана с тем, что в обоих документах подчеркивается необходимость потребления растительной, а не животной пищи, предлагается сократить потребление соли и подслащенных безалкогольных напитков, а тем, кто употребляет алкогольные напитки, рекомендуется употреблять их в умеренных количествах.

В частности, в отношении растительной пищи они подчеркивают необходимость увеличения потребления фруктов, овощей, орехов и цельного зерна, а в отношении продуктов животного происхождения они рекомендуют сократить потребление переработанного мяса и увеличить потребление рыбы.

Тем не менее, между этими двумя рекомендациями есть некоторые существенные различия, поскольку в рекомендациях АНА содержится более подробная информация о типе и количестве рекомендуемых продуктов.

В тоже время выводы в Европейских рекомендациях больше ориентированы на пищевые вещества и, за некоторыми исключениями, даются указания на потребление пищевых веществ, а не на выбор продуктов питания.

Тем не менее, европейский документ следует рассматривать в связи с «Рекомендациями ESC/EAS по лечению дислипидемий для снижения сердечно-сосудистого риска», которые имеют более комплексный подход к диетическому вмешательству и в большей степени ориентированы на питание [226].

В табл. 5 представлены текущие рекомендации ESC и АНА/ACC по выбору продуктов питания для профилактики ССЗ и последними данными, которые могут быть учтены при разработке будущих рекомендаций по питанию.

Таблица 5. Сводная таблица с текущими рекомендациями ESC и АНА/ACC по выбору продуктов питания для профилактики ССЗ и последними данными, которые могут быть учтены при разработке будущих рекомендаций по питанию

Диетический компонент	ESC	АНА/ACC	Последние данные, которые могут быть учтены при формулировании будущих рекомендаций
Овощные и бобовые культуры	≥200 г/день (2–3 порции)	Всего: 21/2 чашки/день Темно-зеленые овощи: 1 чашка в неделю Красные/оранжевые овощи: 5 чашек в неделю Крахмалистые овощи: 5 чашек в неделю Другие овощи: 4 чашки в неделю Фасоль и горох: 1 чашка в неделю	Потребление бобовых культур в дозе до 400 г/неделю связано со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому бобовые следует употреблять в больших количествах и чаще, чем рекомендуется в настоящее время, в качестве частичной замены красного мяса.
Фрукты	≥200 г/день (2–3 порции)	2 чашки/день	
Несолёные орехи	30 г/день	5 унций эквайзера в день орехов, семян и бобовых	
Злаки	Желательно из цельного зерна	6 унций экваза/день Цельное зерно: 3 унции экв./день Другие рафинированные зерна: 3 унции экв/день	Рафинированные крахмалистые продукты с высоким GI связаны с повышенным риском ИБС по сравнению с цельнозерновыми и зерновыми продуктами с низким GI. Таким

Диетический компонент	ESC	АНА/ACC	Последние данные, которые могут быть учтены при формулировании будущих рекомендаций
			образом, может быть целесообразно резко сократить потребление продуктов с высоким ГИ и заменить их цельнозерновыми (2 порции в день) и рафинированными зерновыми продуктами с низким ГИ (1 порция в день).
Рыба	1–2 раза в неделю, одним из которых должна быть жирная рыба	Предпочтительна жирная рыба: 8 унций экв./неделя	
Молочные продукты	–	Обезжиренные или с низким содержанием жира: 3 чашки/день	Потребление до 200 г/день молочных продуктов (включая молоко), независимо от того, являются ли они полножирными или обезжиренными, не связано с повышенным риском ССЗ и, следовательно, может быть разрешено при отсутствии дислипидемии. Ферментированные молочные продукты следует отдавать

Диетический компонент	ESC	АНА/ACC	Последние данные, которые могут быть учтены при формулировании будущих рекомендаций
			предпочтение в связи с негативной связью с ССЗ (например, сыр: 3 порции в неделю, йогурт: 1 порция в день).
Нежирное мясо, птица	—	26 унций экв/неделя	Белое мясо следует отдавать предпочтение красному мясу, учитывая его нейтральную связь с ССЗ. В отличие от красного мяса, белое мясо в умеренных количествах не связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.
Мясные полуфабрикаты	Обработанные пищевые продукты: вытеснить	Для перемещения	
Яйца	—	Не указано (яйца сочетаются с нежирным мясом и птицей)	1 яйцо в день не связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, может быть разрешено людям без диабета и дислипидемии.
Масла: источники ненасыщенных ТВС	—	45 г/сутки	В дополнение к результатам предыдущих эпидемиологических исследований и РКИ,

Диетический компонент	ESC	АНА/ACC	Последние данные, которые могут быть учтены при формулировании будущих рекомендаций
			данные исследования PREDIMED и новые данные о важности полифенолов оливы в качестве модуляторов факторов риска ССЗ позволяют рассматривать оливковое масло первого холодного отжима в качестве предпочтительного выбора для замены НЖК и промышленных источников трансжиров. Можно рассмотреть и другие нетропические растительные масла.
Алкогольные напитки	Мужчины: 2 стакана/день (20 г/день алкоголя) Женщины: 1 стакан/день (10 г/день алкоголя)	2 напитка в день для мужчин 1 напиток в день для женщин	
Безалкогольные напитки с сахаром	Потребление должно быть воздержано	Потребление должно быть ограничено Добавленные сахара: до 100 ккал/день (F)	Низкокалорийные подслащенные напитки также следует ограничить, так как их употребление связано с повышенным риском

Диетический компонент	ESC	АНА/АСС	Последние данные, которые могут быть учтены при формулировании будущих рекомендаций
		до 150 ккал/сутки (М)	сердечно-сосудистых заболеваний.
Натрий	≤2000 мг/сут Соль: <5 г/день	≤2300 мг/сут Соль: ≤5–6 г/день	
Кофе или чай	Не упомянуто	Не упомянуто	Умеренное потребление (до 3 чашек в день) связано со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, может быть разрешено.
Шоколад	Не упомянуто	Не упомянуто	Умеренное потребление (10 г/день) связано со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, может быть разрешено.

ESC, Европейское общество кардиологов; АНА, Американская кардиологическая ассоциация; АСС, Американский колледж кардиологии; г, граммы; eq, эквивалент; ГИ, гликемический индекс; ЖК, жирные кислоты; СЖК, насыщенные жирные кислоты.

В любом случае, некоторые соответствующие инновации в отношении правильного выбора продуктов питания для профилактики атеросклероза вытекают из доказательств, рассмотренных в этой статье.

Что касается продуктов животного происхождения, то последние исследования призывают уделять больше внимания различным видам мяса, проводя различие не только между обработанным и необработанным мясом, но и между красным мясом и птицей.

В этом контексте следует ограничить не только периодическое употребление переработанного мяса, но и существенно сократить потребление красного мяса в большинстве стран, где оно потребляется ежедневно.

Две порции в неделю будут представлять собой более осознанное потребление. Этот выбор также мотивирован экологическими соображениями, так как производство красного мяса оказывает очень сильное влияние на выбросы CO₂ [229].

Что касается других источников белка, то бобовые являются рекомендуемой заменой красному мясу.

Умеренное потребление рыбы также поддерживается, хотя это может привести к возникновению проблем аллергологического генеза.

Птица может быть подходящим источником белка, альтернативой красному мясу, поскольку было показано, что она имеет нейтральную связь с риском атеросклероза в умеренных количествах, а ее производство оказывает меньшее воздействие на экосистему [229].

Еще одно новое понимание связано с молочными продуктами. Последние данные не подтверждают различия в отношении потребления этих продуктов питания в зависимости от содержания в них жира (молочные продукты с полным содержанием жира или с пониженным содержанием жира).

Вместо этого предполагается, что в контексте сбалансированного питания при их общем ежедневном потреблении <200 г/день, включая молоко, не наблюдается увеличения риска ИБС среди здорового населения, и что среди всех молочных продуктов следует отдавать предпочтение ферментированным продуктам, таким как сыр (в небольших количествах – около 30 г в день) и йогурт, ввиду ассоциации их потребления со снижением риска атеросклеротических ССЗ.

Что касается пищевых продуктов растительного происхождения, последние данные подтверждают необходимость дифференцировать не только цельнозерновые продукты от рафинированных, но и продукты с низким ГИ от рафинированных зерновых продуктов с высоким ГИ.

Указание ограничить потребление продуктов с высоким ГИ и заменить их цельнозерновыми и зерновыми с низким ГИ получает все большую поддержку со стороны последних научных данных и нуждается в четком освещении.

Что касается потребления фруктов и овощей, кажется хорошо известным, что диетические рекомендации должны уделять все больше и больше внимания этим продуктам питания, поскольку они тесно связаны с более низким риском атеросклероза.

Соответственно, ежедневное потребление фруктов и овощей должно быть увеличено до 400 г/сут для каждого из них в свете линейной обратной

зависимости «доза-реакция» между частотой атеросклеротических ССЗ и потреблением этих продуктов питания, по крайней мере, до этих количеств.

На основании доказательств, полученных в результате анализа «доза-реакция», желательное потребление бобовых культур также должно быть выше, чем рекомендуется в настоящее время, до четырех порций в неделю.

3.4. Пробелы в исследованиях и будущие направления

Рассмотренные здесь доказательства довольно последовательны в установлении взаимосвязи между выбором некоторых продуктов питания и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми исходами.

Тем не менее, для некоторых групп продуктов питания несоответствия между выводами мета-анализов и значительной гетерогенностью среди включенных исследований представляют собой существенные ограничения имеющихся доказательств.

Это свидетельствует, что связь с атеросклеротическими исходами может варьировать в зависимости от исследуемой популяции, исходной диеты, исхода исследования и конкретного продукта питания в рамках широкой пищевой категории.

Поэтому представляется целесообразным направить будущие эпидемиологические исследования на оценку возможных источников гетерогенности, в частности, путем целенаправленного анализа отдельных продуктов питания, а не широких групп продуктов питания.

С другой стороны, растет интерес к выявлению детерминант межиндивидуальной изменчивости в ответ на прием пищи.

Общей целью данного направления исследований является идентификация подходящих маркеров для персонализированного питания на основе профиля генов и фенотипических характеристик каждого человека.

В нескольких исследованиях были выявлены взаимодействия генов и пищевых веществ для некоторых варианты генов, способных влиять на метаболическую реакцию на определенные компоненты рациона [230].

Однако основным недостатком этого направления исследований является плохая воспроизводимость.

Другие индивидуальные характеристики здоровья человека, помимо генетических маркеров, могут быть более полезны для персонализированного подхода к питанию.

Среди них все большее внимание уделяется роли метаболомики и состава микробиоты кишечника, поскольку различные микробиотические паттерны

могут влиять на реакцию на питание и модулировать воздействие на здоровье [231].

Соответственно, будущие направления исследований в области питания должны включать новые методологические подходы, более точно учитывающие потенциал персонализированных маркеров для прогнозирования метаболических реакций на диетические вмешательства, тем самым определяя правильный выбор продуктов питания на индивидуальном уровне [232].

Однако, несмотря на то, что текущие исследования в области точной медицины являются весьма многообещающими, массовый и быстрый рост числа ССЗ во всем мире в последнее время демонстрирует, что важную роль в нынешней эпидемии неинфекционных заболеваний играют и глобальные факторы риска окружающей среды.

Таким образом, только демографическая стратегия может помочь снизить нагрузку на здоровье, связанную с неправильными привычками питания, лежащими в основе эпидемии, с которой мы сталкиваемся [233].

ГЛАВА 4. Питание в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

4.1. Традиционные диеты в профилактике ССЗ

Три основных рациона питания (средиземноморская диета, диета DASH и здоровая растительная диета) имеют наибольшее количество доказательств эффективности в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и описаны ниже.

Средиземноморская диета

Средиземноморская диета, основанная на пищевых привычках стран, граничащих со Средиземным морем (то есть Испании, Италии и Южной Греции), богата цельнозерновыми продуктами, листовыми зелёными овощами, фруктами, бобовыми, несолёными орехами, травами, специями и оливковым маслом первого отжима.

При этом в умеренных количествах употребляются нежирные белки, такие как рыба и мясо птицы, умеренно потребляется алкоголь и ограничено потребление красного мяса и сладостей.

По своей природе средиземноморская диета ограничивает или исключает многие продукты, которые присутствуют в стандартном американском рационе и способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, — насыщенные жиры, рафинированные злаки и сахар, а также красное мясо [234-236].

Средиземноморская диета отличается от других рационов питания тем, что в ней больше внимания уделяется оливковому маслу, орехам, сокращению потребления молочных продуктов и совместному приёму пищи с семьёй [237].

Было установлено, что средиземноморская диета является более благоприятной в качестве рациона питания, а не в качестве добавки с одним питательным веществом, поскольку она содержит антиоксиданты, уменьшает воспаление сосудистой стенки, модулирует проатерогенные гены, изменяет микробиом кишечника и улучшает липидный профиль, снижая уровень ХС ЛПНП и повышая уровень ХС ЛПВП [236,238-240].

Геномные исследования в области питания показывают, что более строгое соблюдение средиземноморской диеты замедляет развитие неблагоприятного кардиометаболического фенотипа у генетически предрасположенных людей.

Средиземноморская диета связана с полиморфизмами генов циклооксигеназы-2, интерлейкина-6, аполипопротеина А2, белка-переносчика эфиров холестерина и фактора транскрипции 7-подобного 2 [241].

Одно исследование показало, что эта диета в сочетании с EVOO предотвращает экспрессию проатерогенных и протромботических генов, таких как Cox-2, белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности, и белок-хемоаттрактант моноцитов 1, по сравнению с контрольной диетой [242].

Как упоминалось выше, преимущества средиземноморской диеты впервые были оценены в исследовании семи стран (Югославия, Италия, Греция, Финляндия, Нидерланды, Япония и США), проведенном Анселем Кизом в 1958 году, которое обнаружило более высокий уровень смертности от ИБС у мужчин из США и Северной Европы по сравнению с регионами Южной Европы [243-244].

В странах южной Европы было более высокое потребление оливкового масла, фруктов, овощей и рыбы и более низкое потребление мяса и животных жиров по сравнению с населением США и Северной Европы.

Также было обнаружено, что эти группы населения были более стройными и вели активный образ жизни, в отличие от населения США и Северной Европы, которое в основном вело сидячий образ жизни [244].

Проспективные наблюдательные исследования также выявили аналогичные корреляции: у жителей Греции, которые сообщали о более строгом соблюдении средиземноморской диеты (на каждые 2 балла по шкале средиземноморской диеты), риск смерти от ИБС был значительно ниже: скорректированный ОР составил 0,67 (95% ДИ = 0,47–0,94) в среднем за 44 месяца [245].

В другой группе из 15 482 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца более высокая приверженность к средиземноморской диете (на 1 единицу выше 12 баллов) была независимо связана со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 5% в течение 3,7 лет (ОР = 0,95; 95% ДИ = 0,91–0,98) [246].

Также было показано, что более строгая приверженность к средиземноморской диете связана с более низким риском преэклампсии [247].

Рандомизированные контролируемые исследования подтвердили результаты этих эпидемиологических исследований и продемонстрировали пользу средиземноморской диеты для сердечно-сосудистой системы.

Исследование Lyon Diet Heart Study представляло собой РКИ, в ходе которого оценивалось, полезна ли средиземноморская диета для вторичной профилактики ССЗ у пациентов после первого инфаркта миокарда [248].

Авторы обнаружили, что в группе, придерживающейся средиземноморской диеты, по сравнению с контрольной группой, соблюдающей здоровую диету, за 4 года на 70% снизилось количество повторных инфарктов миокарда без летального исхода и на 50% снизилась смертность [248,249].

Исследование PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) представляло собой рандомизированное контролируемое исследование, целью которого была оценка роли средиземноморской диеты в первичной профилактике ССЗ у 7447 пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Участники были случайным образом распределены в одну из трёх групп: средиземноморская диета с повышенным содержанием оливкового масла, средиземноморская диета с повышенным содержанием орехов или стандартная диета с низким содержанием жиров с рекомендациями по питанию.

Через 4,8 года у тех, кто придерживался средиземноморской диеты с добавлением EVOO (ОР=0,69; 95% ДИ=0,53–0,91), а также в группе, придерживавшейся средиземноморской диеты с орехами (ОР=0,72; 95% ДИ=0,54–0,95), по сравнению с диетой с низким содержанием жиров, наблюдалось примерно на 30% меньше случаев инфаркта миокарда, инсульта или смерти от ССЗ [250].

Было также показано, что средиземноморская диета снижает факторы риска ССЗ. Так, в двух объединённых группах, придерживающихся средиземноморской диеты, частота диабета была на 52% ниже (95% ДИ = 27–86%) по сравнению с контрольной группой [251].

При анализе биомаркеров в подгруппе пациентов, соблюдающих средиземноморскую диету, было выявлено снижение уровня N-концевого про-В-типа натрийуретического пептида, а у тех, кто придерживался средиземноморской диеты с добавлением EVOO, было выявлено снижение уровня окисленного ЛПНП и липопротеина (а) в плазме крови по сравнению с теми, кто придерживался диеты с низким содержанием жиров [252].

В целом исследование PREDIMED стало одним из новаторских исследований, показавших, что средиземноморская диета, богатая ненасыщенными жирами и полифенолами, может быть полезна для первичной профилактики ССЗ.

Были проведены дополнительные исследования, чтобы понять, почему средиземноморская диета так эффективна в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. В одном метаанализе наблюдательных эпидемиологических исследований оценивалось, приносит ли пользу само EVOO при ССЗ [253].

Исследователи обнаружили, что более высокое потребление жиров из EVOO снижает относительный риск (ОР) ССЗ на 0,85 (95% ДИ = 0,77–0,93) и смертность от всех причин на 0,83 (95% ДИ = 0,77–0,90). Был сделан вывод, что противовоспалительный и антиоксидантный эффекты обусловлены высоким содержанием фенольных соединений и витамина Е, а также заменой насыщенных жиров в рационе моновенасыщенными и полиненасыщенными жирами [253].

Кроме того, противовоспалительные свойства EVOO способствуют снижению агрегации тромбоцитов [236]. Употребление в пищу продуктов с высоким содержанием ПВ, таких как цельнозерновые продукты и овощи, в рамках средиземноморской диеты положительно влияет на микробиом кишечника [254].

С улучшением биоразнообразия микробиома кишечника были продемонстрированы положительные эффекты в виде контроля артериального давления, снижения риска метаболического синдрома и диабета, снижения уровня проатерогенных соединений и, в конечном итоге, снижения уровня сердечно-сосудистых заболеваний [255].

Красное мясо, которого в традиционной средиземноморской диете по возможности избегают, содержит L-карнитин, из которого под воздействием кишечных микроорганизмов образуется проатерогенное соединение γ -бутиробеталаин (γ BB), преобразующийся в триметиламин и ТМАО, которые ускоряют развитие атеросклероза [256].

Эти полезные элементы средиземноморской диеты усиливаются за счет физической активности, которая, как было доказано, улучшает здоровье сердечно-сосудистой системы и снижает риск ССЗ [236].

Диета DASH

Диета DASH была разработана в 1997 году Национальным институтом сердца, лёгких и крови для профилактики и лечения гипертонии, которая является известным фактором риска ССЗ [257].

Диета DASH богата фруктами и овощами, молочными продуктами с низким содержанием жира, цельнозерновыми продуктами, птицей, рыбой,

орехами и семенами, при этом ограничивается потребление жирного мяса, сладостей, подслащённых сахаром напитков и молочных продуктов с высоким содержанием жира [258].

Стандартная диета DASH ограничивает потребление соли до 2300 мг в день. Это соответствует рекомендациям Американской диетической ассоциации по ограничению ежедневного потребления соли до менее, чем 2300 мг. Версия DASH с пониженным содержанием натрия ограничивает потребление натрия до 1500 мг в день.

Диета DASH значительно снижает риск ССЗ за счёт снижения артериального давления, уровня ОХС и ХС ЛПНП, и в конечном итоге приводит к улучшению работы сердца и снижению заболеваемости диабетом [259-262].

Одним из основных ключевых элементов диеты DASH, снижающих АД, является ограничение потребления натрия по сравнению с другими диетами [258,259,262]. Было показано, что диета DASH способствует снижению уровня АД у лиц с артериальной гипертензией или без нее на 5-6 мм рт.ст. систолическое и на 3 мм рт.ст. диастолическое АД, одновременно понижая уровень ХС ЛПНП на 11 мг/дл в сыворотке крови [258].

По данным других наблюдений, режим питания в стиле DASH также был связан с более низким риском ССЗ, сердечной недостаточности и диабета [263,264].

В исследовании DISCO 92 человека, 41 % женщин с необструктивным коронарным атеросклерозом были рандомизированы либо в диету DASH с оптимальной медикаментозной терапией, либо в контрольную группу только с оптимальным медикаментозным лечением. В среднем за 67 недель было обнаружено значительное уменьшение количества некальцифицированных бляшек в группе, соблюдавшей диету DASH, по сравнению с группой, проходившей только медикаментозное лечение [265].

Здоровая растительная диета

Известно, что здоровая растительная диета снижает риск ССЗ [266-271]. Растительная диета, состоящая преимущественно из растительных продуктов, может быть разнообразной по составу и структуре и даже подразделяться на виды.

Виды растительной диеты делятся на вегетарианскую (исключающую мясо, птицу, морепродукты и рыбу) и веганскую (исключающую все продукты животного происхождения и их производные).

К другим разновидностям растительной диеты относятся лакто-вегетарианцы, которые употребляют молочные продукты, лакто-ово-вегетарианцы, которые употребляют молочные продукты и яйца, песко-вегетарианцы или пескетарианцы, которые употребляют рыбу, молочные продукты и яйца, и, наконец, полувегетарианцы, которые исключают красное мясо и, возможно, птицу.

Эти диеты оцениваются по содержанию овощей в рационе, но не обязательно учитывают содержание сахара, жиров и натрия, которые могут снижать кардиопротекторные свойства растительной диеты [267].

Действительно, нездоровая растительная диета (например, с высоким содержанием рафинированных злаков, картофеля/фри, соков/подслащённых напитков, сладостей) может быть такой же опасной для сердечно-сосудистой системы, как и животная диета [267].

Основу здоровой растительной диеты составляют цельнозерновые продукты, фрукты, овощи, орехи и бобовые, а также продукты животного происхождения, которые употребляются в пищу редко и в небольших количествах. Такая диета имеет низкую энергетическую ценность, содержит мало насыщенных жиров и много клетчатки, которая вызывает чувство насыщения и помогает пищеварению, замедляя опорожнение желудка, а также умеренно повышает уровень инсулина и глюкозы в крови [272,273].

Кроме того, исследования показали, что у людей, придерживающихся растительной диеты, улучшается липидный профиль из-за повышенного потребления клетчатки, так как в целом снижается усвоение жиров [274].

Во многих исследованиях этот тип питания рассматривался с разных точек зрения с использованием шкалы оценки вегетарианской диеты, в которой растительные продукты получили более высокие баллы, а продукты животного происхождения – более низкие, или аналогичного индекса растительной диеты.

В исследовании PREDIMED в Испании вегетарианская диета была ассоциирована с более низкой смертностью от ССЗ (ОР=0,47; 95% ДИ=0,21–1,04 для наивысшего квинтиля по сравнению с наименьшим; *p*-тренд=0,039 по квинтилям) [275].

В двух объединенных наблюдательных группах из более чем 200000 медицинских работников мужского и женского пола в США более высокий индекс растительной диеты был обратно связан с частотой ССЗ (ОР при

сравнении крайних децилей: 0,92; 95% ДИ = 0,83-1,01; p -тенденция = 0,003 по децилям) [267].

В другой когорте взрослых молодого и среднего возраста из исследования "Развитие риска развития коронарных артерий у молодых людей" (CARDIA), за которыми наблюдали в течение почти 32 лет, самый высокий по сравнению с самым низким квинтилем показателя растительной диеты (в среднем по времени) был связан со снижением частоты ССЗ на 52% (ОР = 0,48; 95% ДИ = 0,28–0,81) [276].

Кроме того, в рационах, основанных на растительной пище, содержится мало переработанного мяса или оно вообще отсутствует [277].

При соблюдении растительной диеты по сравнению с всеядной были отмечены значительные улучшения кардиометаболических факторов риска, таких как артериальное давление, уровень ХС ЛПНП, уровень глюкозы в крови, маркеры воспаления и избыточный вес, даже при одинаковом потреблении калорий [271,277, 278, 279].

Таким образом, этот тип питания обладает большим потенциалом для профилактики ССЗ. Однако в такой диете, как правило, меньше витамина В₁₂, витамина D, кальция, цинка, белка и ретинола по сравнению с всеядной диетой. Тем, кто придерживается веганской диеты, могут потребоваться дополнительные добавки с витаминно-минеральными комплексами [280].

Как совместить принципы здорового питания и потребление минимально обработанных продуктов

У средиземноморской диеты, DASH-диеты и здоровой растительной диеты больше общего, чем различий. В каждой из этих диет особое внимание уделяется фруктам, овощам, бобовым, орехам и цельнозерновым продуктам. Было доказано, что диеты, богатые фруктами и овощами, снижают риск ССЗ и смертность [281,282].

Увеличение потребления цельнозерновых продуктов снижает риск ССЗ и смертность [283], а орехов – снижает риск ССЗ [284].

Употребление в пищу цельных продуктов с минимальной обработкой является важным компонентом любой здоровой диеты, поскольку низкое качество питания является одной из основных причин ССЗ во всем мире [285,286].

Продукты с высокой степенью обработки содержат много рафинированных углеводов, добавленных сахаров, насыщенных и трансжиров,

натрия и, возможно, искусственных красителей, ароматизаторов и консервантов, а также обладают высокой энергетической плотностью и гликемической нагрузкой, что способствует повышению факторов риска ССЗ.

Они, как правило, очень вкусные, что сопровождается большим их употреблением и потреблением большего количества калорий больше калорий [287].

Кроме того, употребление в пищу большого количества ультраобработанных продуктов может привести к отказу от кардиопротекторных продуктов, таких как фрукты и овощи.

В исследовании Framingham Offspring каждая дополнительная порция ультраобработанных продуктов в день была связана с повышением риска ССЗ на 7% (ОР=1,07; 95% ДИ=1,03–1,12) [287].

Аналогичным образом, в другой когорте из Испании каждая дополнительная порция ультраобработанных продуктов в день была связана с повышением смертности на 18% (ОР=1,18; 95% ДИ=1,05–1,33) [288].

В ходе контролируемых исследований, в которых сравнивались диеты с одинаковым количеством калорий, сахара, жиров, клетчатки и макроэлементов, участники, которым разрешалось есть без ограничений, потребляли ~500 ккал в день при ультраобработанной диете по сравнению с необработанной диетой, и изменения массы тела коррелировали с различиями в потреблении энергии [289].

Новые или противоречивые диеты

Дополнительные новые модели питания были изучены на предмет их влияния на риск развития ССЗ. На сегодняшний момент они вызывают больше споров из-за противоречивых данных об их пользе для сердечно-сосудистой системы или недостаточного количества данных для определения их долгосрочного эффекта.

Ниже рассматриваются две наиболее многообещающие из них: кетодиета и ограничение потребления калорий по времени (интервальное голодание).

Кето- и другие диеты с очень низким содержанием углеводов

Кетогенная (или «кето») диета, как правило, характеризуется очень низким содержанием углеводов, высоким содержанием жиров и умеренным

содержанием белков. При классической кетогенной диете 90% суточной нормы калорий поступает из жиров, 7% — из белков и только 3% — из углеводов.

С тех пор были предложены другие варианты кетогенной диеты для улучшения её соблюдения, а также другие диеты с низким или очень низким содержанием углеводов, которые в целом соответствуют принципам диеты с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов, но не приводят к кетозу.

Кетогенные диеты хорошо разрекламированы за их влияние на массу тела, улучшение резистентности к инсулину и контроль гликемии. Однако диета с высоким содержанием жиров может способствовать повышению уровня ХС ЛПНП, особенно у подгруппы лиц с гиперреактивностью липидного обмена, что может свидетельствовать о скрытых генетических дислипидемиях. Это ограничило энтузиазм многих профессиональных медицинских обществ при одобрении ее использования [290,291].

Кетогенная диета появилась в начале 1920-х годов как средство борьбы с судорогами, но с развитием медицины и появлением эффективных противосудорожных препаратов кетогенная диета больше не используется для лечения эпилепсии [D'Andrea Meira I, Romao TT. Ketogenic Diet and Epilepsy: what We Know So Far. *Front Neurosci.* 2019;13:5.].

На протяжении многих лет кетогенная диета изучалась многими диетологами и учёными, чтобы понять, как кетоз влияет на организм. Было обнаружено, что бета-гидроксibuтират (БГБ) — метаболит, образующийся в результате кетоза, — активирует антиоксидантные и противовоспалительные функции генов [291-293].

БГБ снижает выработку активных форм кислорода в основном за счёт активации ядерного фактора, связанного с эритроидным фактором 2 (Nrf2), который является основным индуктором генов детоксикации.

Кроме того, он является эндогенным ингибитором гистондеацетилаз класса I и класса IIa, которые повышают транскрипцию генов детоксикации, включая каталазу, митохондриальную супероксиддисмутазу и металлотионеин 2 [294].

В открытом нерандомизированном контролируемом исследовании состояния кетоза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа через 1 год было отмечено снижение потребления лекарств от диабета, уровня гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) и общей массы тела при поддержке пациентов в рамках модели непрерывного ухода [295].

Люди с инсулинорезистентностью или сахарным диабетом не могут должным образом усваивать глюкозу в крови, что делает избыточное потребление углеводов неблагоприятным с точки зрения гликемического контроля, и, как таковое, соблюдение диеты помогает улучшить гликемический контроль и уровень HbA1c [296,297].

Другие исследования, оценивающие кетогенные диеты при лечении ожирения, показали, что они более эффективны, чем диеты с низким содержанием жиров, в снижении кардиометаболических факторов риска [297-300].

Кроме того, у лиц, соблюдающих кетогенную диету, было обнаружено повышенное чувство сытости из-за высокого содержания жиров и белков и возможного влияния кетонов на аппетит [301].

С другой стороны, некоторые побочные эффекты, ограничивающие применение кетогенной диеты, включают повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП, ТГ и общего апоВ, что повышает риск ССЗ [290,291,299,302,303].

Влияние кетогенной диеты на уровень ХС ЛПНП неоднозначно [303], но у некоторых пациентов повышение уровня ХС ЛПНП, в результате применения такой диеты, может быть существенным. Такое резкое повышение уровня ХС ЛПНП может усугубить развитие гиперлипидемии при наличии генетической предрасположенности [304].

Помимо этого, недавний метаанализ показал, что кетогенная диета оказывает неблагоприятное воздействие на уровень ХС ЛПНП, аполипопротеина В и ОХС у взрослых с нормальным весом [305].

Потенциальное вредное воздействие на липиды необходимо тщательно учитывать перед началом кетогенной диеты, особенно для людей с повышенным риском ССЗ, например, с сахарным диабетом 2-го типа, и следить за уровнем липидов у пациентов, соблюдающих кетогенную диету.

Теоретически, кетогенная диета на растительной основе с низким содержанием насыщенных жиров может ограничить эти неблагоприятные последствия, но исследований на эту тему не проводилось. Долгосрочных данных об эффективности и безопасности кетогенных диет по-прежнему недостаточно.

Интервальное Голодание / Периодические Ограничения Энергии

Диеты с периодическим голоданием (ППГ), также известные как диеты с периодическим ограничением калорий, имеют разные формы и схемы, но преследуют три общие цели: длительные периоды голодания, вызывающие состояние кетоза, снижение окислительного стресса, а также синхронизация питания и циркадных ритмов [306].

Стратегия IF многообещающая для здоровья сердечно-сосудистой системы, но фактические данные все еще ограничены и отсутствуют долгосрочные исследования [307-310].

В недавнем систематическом обзоре РКИ изучалась польза периодического голодания для здоровья сердечно-сосудистой системы по сравнению с постоянным ограничением калорий. И, несмотря на то, что диета с периодическим голоданием была признана более эффективной в снижении массы тела, она не продемонстрировала клинической значимости в снижении кардиометаболических факторов риска [310].

Диеты с периодическим голоданием у лабораторных мышей показали свои преимущества на молекулярном и клеточном уровне в виде улучшения здоровья митохондрий, репарации ДНК, аутофагии и стимулирования регенерации на основе стволовых клеток [311].

Снижение окислительного стресса является важным фактором риска для сердечно-сосудистой системы. считается, что он снижает выработку энергии митохондриями и, в свою очередь, выработку свободных радикалов, что приводит к уменьшению общего воспаления [312].

С другой стороны, снижение веса и, следовательно, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при соблюдении интервального голодания может быть просто результатом уменьшения общего количества потребляемых килокалорий из-за сокращения/ограничения времени приёма пищи.

Существует два основных режима интервального голодания: чередование дней голодания и дней приёма пищи (ЧДГ) и ограничение потребления калорий в течение определённого времени (ОКТ).

При ОКТ потребление калорий ограничивается определённым периодом времени в течение дня, обычно 6–10 часами.

При ЧДГ один день голодания сменяется днём приёма пищи. Систематический обзор и метаанализ, посвящённый тому, помогает ли ЧДГ в снижении веса, показал, что совокупные данные свидетельствуют о том, что

ЧДГ снижает вес, ИМТ и уровень ОХС [313]. Однако данные исследования были краткосрочными (менее 6 месяцев).

В ходе рандомизированного контролируемого исследования изучалось влияние ADF на факторы риска ССЗ в сравнении с диетой с ограничением калорий или контрольной диетой.

В течение 1 года наблюдения, включавшего 6 месяцев снижения массы тела и 6 месяцев ее поддержания, было установлено, что ADF не превосходит эффекты низкокалорийных диет в плане снижения и поддержания массы тела и уменьшения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [314].

Что касается ЧДГ Е, в исследовании 139 человек с нездоровым весом не было обнаружено существенной разницы в потере веса между людьми, которые принимали TRE с ограничением калорийности от 1500 до 1900 ккал по сравнению с ограничением калорийности в одиночку (чистая разница = -1,8 кг; 95% ДИ = от -4,0 до 0,4; $P=0,11$) [315].

С другой стороны, несколько исследований показали, что ЧДГ с интервалом от 6 до 10 часов был эффективен в снижении веса, улучшении кардиометаболического состояния при сохранении мышечной массы [316-318].

В одном недавнем исследовании пожарных, у которых смена – при работе исследователи продемонстрировали, что 10-часовой режим питания в день был возможен при улучшении кардиометаболических факторов риска в течение 12 недель по сравнению со стандартной схемой питания [319].

Другой подход к ЧДГ заключается в том, чтобы синхронизировать питание с циркадным ритмом с целью повышения чувствительности к инсулину и снижения веса [320].

Предполагается, что синхронизация питания с циркадным ритмом оптимизирует энергетический обмен в соответствии с активной и неактивной фазами циркадного ритма.

Исследования показали, что при соблюдении циркадного ритма (независимо от того, является ли он ночным или дневным) ЧДГ во время активной фазы приносит больше пользы для здоровья и улучшает толерантность к глюкозе при более низком уровне необходимого инсулина. Например, при ночном ритме активной фазой будет темное время суток.

Рационы с модификацией жирового компонента

Еще в 1953 году Ансель Киз опубликовал предположение о связи между пищевыми жирами и ССЗ, а 5 лет спустя в его исследовании «Семь стран»

начался сбор данных в попытке установить взаимосвязь между питанием и ССЗ [321,322].

Тогда же была продемонстрирована связь между увеличением содержания НЖК в рационе и повышением уровня ОХС и ХС ЛПНП, которые, как известно, связаны с заболеваемостью ИБС.

Более поздние данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием ненасыщенных ЖК, такая как средиземноморская диета, может фактически предотвратить развитие ССЗ [323,324].

Различные источники ЖК могут иметь разные профили риска. В частности, имеются предположения, что пальмовая кислота, найденная в продуктах животного происхождения, оказывает наиболее выраженное отрицательное воздействие на кардиометаболическое здоровье, увеличивая воспаление, окислительный стресс, нарушение синтеза оксида азота и инсулинорезистентность (ИР) [325].

Было показано, что ПНЖК ω -6 и ω -3 полезны для здоровья человека при потреблении с пищей [326], а искусственные ТЖК вредны для здоровья человека, и в настоящее время предпринимаются широкомасштабные усилия по удалению их источников из запасов продовольствия [327].

Низкожировые диеты (НЖД)

В немногих исследованиях изучалось долгосрочное применение НЖД и связанные с этим показатели заболеваемости и смертности.

После снижения в течение 8 лет общего потребления жиров с пищей на 8,2% (при исходном уровне 32%) не было обнаружено различий в частоте ИБС, инсультов или ССЗ между основной и контрольной группой.

Рекомендации ВОЗ и американских диетических рекомендации на 2015–2020 годы по снижению НЖК до уровня ниже 10% от общего потребления калорий не привели к улучшению клинических результатов [321].

Показано, что у субъектов с ССЗ в анамнезе, потреблявших НЖД, значительно увеличился риск развития комбинированной ИБС, а также всех причин смерти.

В противоположность этому женщины без ССЗ в анамнезе имели значительно сниженный риск ИБС и увеличенный риск ОНМК, особенно ишемического генеза.

У женщин с АГ без ССЗ в анамнезе не наблюдалось различий в риске заболевания. Возникает предположение, что НЖД не просто нейтральна по

кардиометаболическим показателям, но и потенциально может оказывать негативное влияние [328].

Ранее НЖД считались основным средством для похудения, поскольку жир при 9 калориях на 1 грамм является более энергоемким, чем углеводы и белки [329].

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что НЖД в лучшем случае эквивалентны другим диетам для похудения, а не превосходят их [330,331].

Применение НЖД не привело к большей потере веса по сравнению с вмешательствами с более высоким содержанием жира аналогичной интенсивности деятельности. ВЖД и диета с низким содержанием углеводов приводили к большей потере массы тела с течением времени [331].

В результате вмешательства DIETFITS, которое включало интенсивное консультирование и обучение пациентов в течение 12 месяцев, в конце исследования не было отмечено разницы в потере массы тела между лицами, получавшими диету с низким содержанием жира или низким содержанием углеводов, независимо от генотипа или реакции на инсулин на исходном уровне [332].

Таким образом, НЖД, по-видимому, не эффективны в профилактике ССЗ и не превосходят другие диеты с точки зрения потери массы тела.

Продолжающаяся пропаганда НЖД, в лучшем случае, неэффективна для предотвращения кардиометаболических заболеваний и может иметь негативные последствия.

4.2. Пищевые вещества

Несмотря на то, что в последние годы были достигнуты успехи в снижении риска ССЗ с использованием обычных фармацевтических препаратов, среди пациентов и врачей растет интерес к использованию пищевых веществ (нутрицевтиков) для борьбы с ДЛП и воспалением при ССЗ.

Нутрицевтики – это термин-портмоне: *ceutical* означает препараты фармацевтического уровня, а «нутра» означает, что продукты содержат пищевые вещества.

В настоящее время применение нутрицевтиков включено в состав нескольких основных рекомендаций, касающихся дислипидемий и атеросклероза [333].

Документ Международной группы экспертов по липидам (IHLER) впервые предоставляет всесторонний и подробный обзор очень широкого спектра нутрицевтиков, которые могут оказывать благоприятное воздействие на уровень ЛПП плазмы крови.

К ним относятся:

- ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике (ФС, растворимые ПВ, хитозан и пробиотики);
- ингибиторы синтеза ХС в печени (красный дрожжевой рис, чеснок, пантетин, бергамот и поликозанолы);
- соединения, способствующие выведению ЛПНП (берберин, экстракты зеленого чая, сои и люпина);
- ряд других нутрицевтиков, включая ПНЖК ω -3, спирулину и куркумин [334].

Эксперты из группы, основанной в 2015 году [335], рассматривают только те нутрицевтики, которые положительно влияют на уровень ХС ЛПНП на основе достоверных данных [334].

Доказательства, подтверждающие противовоспалительное действие нутрицевтиков [336], имеют большое значение во время текущей пандемии в случае отсутствия эффективных препаратов для снижения уровня маркеров воспаления [337,338].

Руководство ESC/EAS по лечению ДЛП в 2019 г. дает рекомендации класса А трем классам нутрицевтиков (красный дрожжевой рис, ПНЖК ω -3 и ФС) [30].

Причины назначения нутрицевтиков

Причиной назначения нутрицевтиков с гиполипидемическими свойствами является непереносимость статинов, что ограничивает их применение в рекомендуемых дозах [339-342].

В редких случаях полной непереносимости статинов (частота до 5%) необходима дополнительная гиполипидемическая терапия.

Нутрицевтики также могут быть полезны пациентам, которые не придерживаются терапии статинами, и тем, кто не желает использовать статины, несмотря на назначения врача.

К сожалению, эта группа (часто молодые люди, которые в целом чувствуют себя здоровыми) может составлять даже 5–7% пациентов, которым следует принимать статины [342].

При оказании помощи пациентам в использовании статинов нутрицевтики можно использовать для контроля липидов плазмы [343,344].

Наряду с этим нутрицевтики рекомендуются и пациентам с низким риском ССЗ.

По Рекомендации ПЕР первоначально уровень ХС ЛПНП следует контролировать с помощью изменения образа жизни (включая упражнения, снижение массы тела, отказ от курения и соблюдение диеты с низким содержанием насыщенных жирных кислот, с высоким содержанием растительного белка и клетчатки); однако если этот режим не соблюдается или уровень ХС ЛПНП недостаточно снижен, возможно применение нутрицевтиков [341].

ПЕР также подготовил рекомендации по использованию нутрицевтиков у пациентов с высоким риском ССЗ, которые суммируют потенциальное использование БАД-нутрицевтиков в следующих случаях:

- 1) коррекция риска, не связанного с ХС ЛПНП: например, ГТГ, может быть уменьшен с помощью приема эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК);
- 2) коррекция риска, не связанного с ДЛП (например, воспаления);
- 3) оптимизация уровня ХС ЛПНП при непереносимости статинов;
- 4) оптимизация коррекции уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, когда дополнительная терапия статинами недоступна;
- 5) в качестве дополнения к здоровому образу жизни людей с высоким риском развития АССЗ [345].

Наиболее убедительные доказательства существуют для растительных стеролов и станолов, ЭПК и красного дрожжевого риса.

4.2.1. Омега-3 жирные кислоты

Представители ПНЖК – линолевая кислота (ЛК) и α -линоленовая кислота (ЛНК), являются незаменимыми ЖК: они не могут быть синтезированы человеком *de novo* и поэтому должны поступать с пищей.

Содержание ЛК и ЛНК менее 0,5% энергии рациона связаны с симптомами их дефицита, которые включают нарушение барьерной функции и заживления ран [346].

Большинство растительных масел являются хорошим источником ЛК, а ЛНК может быть получен из растительных масел, включая льняное семя, рапс и сою.

ЛК пищи является предшественником арахидоновой кислоты (АК), а ЛНК – ЭПК и докозагексаеновой кислоты (ДГК). Наиболее важным пищевым источником ПНЖК ω -3 остаются ЭПК и ДГК из жирной рыбы.

ПНЖК ω -3 характеризуются наличием последней двойной связи между углеродными числами 3 и 4 в углеводородной (ацильной) цепи, считая конечный метильный углерод номером один.

К длинноцепочечным ПНЖК ω -3 относятся ЭПК (20:5), докозапентаеновая кислота (ДПК, 22:5) и ДГК (22:6), которые в значительных количествах содержатся в жирной рыбе, рыбьем жире и других морепродуктах. ПНЖК ω -3 и ω -6 конкурируют почти в равной мере за одни и те же ферментативные пути превращения [346].

Типичные западные диеты отличаются потреблением большого количества мяса, лосося и птицы, продуктов, приготовленных во фритюре. Источники ПНЖК ω -6 приводят к повышению уровня АК, максимально усиливая синтез провоспалительных эйкозаноидов.

Пищевые источники ПНЖК ω -3, в свою очередь, способствуют синтезу противовоспалительных эйкозаноидов.

Увеличение в рационе ПНЖК ω -3 сопровождается снижением содержания ПНЖК ω -6 и АК в тромбоцитах, эндотелиальных клетках сосудов и макрофагах сосудистой стенки, тем самым снижаются провоспалительные медиаторы, производные АК.

Циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЛОГ) превращают АК в простагландин (ПГ) E2, TxA2, ПГ I2 и лейкотриен (ЛТ) B4, которые занимают важное место среди других провоспалительных эйкозаноидов. В тоже время по тем же ферментативным путям ЭПК преобразуются в противовоспалительные эйкозаноиды, такие как ПГ E3, Tx A3, ПГ I3 и ЛТ B5 [347].

ДГК считается условно необходимым новорожденным для нормального развития зрительной и когнитивной функции. Для взрослых потребление 250–2000 мг ЭПК + ДГК в день способствует профилактике ИБС и, возможно, других хронических дегенеративных заболеваний [348].

ПНЖК ω -3 после всасывания включаются в ТГ, фосфолипиды (ФЛ) и сложные эфиры ХС в плазме. Существует высокая корреляция между ЭПК + ДГК в эритроцитах, цельной крови и плазме.

ДГК является наиболее распространенной ПНЖК ω -3 в клеточных мембранах, присутствующей во всех органах, особенно в коре головного мозга, сетчатке и в сперме. ЭПК также присутствует в клетках и тканях, хотя и в значительно более низких концентрациях, чем ДГК.

Стационарные концентрации достигаются через 1 месяц в плазме и через 4–6 месяцев в эритроцитах. Взаимопревращение ЛНК в ЭПК и ДГК происходит в печени путем последовательного добавления 2-углеродных единиц к основной цепи жирных кислот с использованием ферментов удлинения и десатурации до тех пор, пока длина цепи не достигнет 24 углеродных единиц [349].

Заключительный этап превращение в ДГК требует пероксисомного бета-окисления. Увеличивающиеся дозы ЛНК пищи повышают концентрации ЛНК и ЭПК в плазме, но не приводят к заметному изменению концентрации ДГК.

Та же ферментативная система используется и для удлинения ПНЖК ω -6, поэтому ее высокое фоновое потребление снижает взаимодействие ПНЖК ω -3 за счет конкуренции.

Наряду с этим происходит обратное превращение ДГК в ПНЖК ω -3 с более короткой цепью, хотя и с низкой скоростью – примерно 1,4% от разовой дозы. Более высокие показатели ретроконверсии выше 10% предполагаются у лиц с высоким хроническим потреблением ДГК [349].

Насыщенность ЖК и длина их цепи в фосфолипидном бислое клеточных мембран влияет на их проницаемость и физическое состояние, что, в свою очередь, влияет на функцию рецептора и эффективность сигнальных путей. Длина цепи включенных ПНЖК влияет на структуру мембран; активность трансмембранного белка обеспечивается более длинными молекулами с большим числом двойных связей.

ПНЖК ω -3 растительного и животного происхождения, такие как ЛНК, ЭПК и ДГК, считаются потенциальными антиатерогенными агентами.

В последнее время ПНЖК ω -3, которые получают из жирной рыбы, являются предметом наиболее интенсивных исследований.

Известно, что ЭПК и ДГК снижают концентрацию ТГ в крови, возможно, и риск ССЗ, связанного с ГТГ [350].

В тоже время в исследовании VITAL и ASCEND (7,4 года в ASCEND или 5,3 года в VITAL) пациенты рандомизировались для получения плацебо или БАД с ПНЖК ω -3 (460 мг ЭПК, 380 мг ДГК), одобренного АНА, а также испытание STRENGTH (с высокой дозой смешанных ПНЖК ω -3, 4 г/день) не показало эффект от потребления комбинации ЭПК/ДГК [351-353].

Испытание EVAPORATE продемонстрировало, что эфиры этих кислот более эффективны, чем сами кислоты. Так, икозапент этил (этиловый эфир ЭПК) приводил к регрессии атеросклеротических бляшек (измеренной с помощью коронарной компьютерной томографии-ангиографии) [354].

ПНЖК ω -3 оказывают ряд кардиопротекторных эффектов за счет благоприятного изменения нескольких факторов риска ССЗ, таких как уровень липидов крови и АД, частота сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма, агрегация тромбоцитов, функция эндотелия и воспаление [355,356].

Было показано, что ЭПК и ДГК снижают выработку ХС и могут вызывать ускорение выведения богатых ТГ липопротеинов (ЛПОНП) с параллельным более быстрым выведением частиц ЛПНП и более медленным образованием частиц ЛПОНП [357].

Эти эффекты, по-видимому, опосредованы активацией ядерных факторов транскрипции, ядерного фактора гепатоцитов-4 альфа, рецептора X печени и PPAR [358,359].

Экспериментальные исследования показали, что длительное потребление ПНЖК ω -3 из рыбьего жира (10% по калорийности рациона) приводит к снижению печеночной PCSK9 и, как следствие, к значительному снижению уровня в плазме крови ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП [360,361].

Диета, обогащенная рапсовым маслом и ДГК, способствовала более значительному снижению уровня циркулирующих PCSK9 и ТГ, чем диета с маслом канолы, содержащим олеиновую кислоту.

В том же исследовании было обнаружено, что уровни циркулирующего PCSK9 значительно и положительно связаны с уровнями ХС ЛПНП, ТГ и ApoB [362].

Ежедневное потребление морских ПНЖК ω -3 (содержащих 38,5% ЭПК, 25,9% ДГК и 6,0% ДПК) способствовало снижению уровни циркулирующей PCSK9 на 11,4 и 9,8% у женщин в пременопаузе и постменопаузе, соответственно, без влияния на уровни ХС ЛПНП [363].

Несмотря на ряд полезных эффектов длинноцепочечных ПНЖК ω -3, имеются данные, что ЭПК, и особенно ДГК, могут повышать уровень ХС ЛПНП.

В недавнем исследовании у мужчин и женщин с высоким риском ССЗ было отмечено, что по сравнению с ЭПК, добавление ДГК увеличивало концентрацию ХС ЛПНП (на 3,3%) и средний размер частиц ЛПНП, а также уменьшало долю мелких ЛПНП (на 23,2%) [364].

Несмотря на увеличение уровня ХС ЛПНП, по сравнению с контролем, как ДГК, так и ЭПК, снижали концентрацию PCSK9 (на 225,0 нг/мл и 218,2 нг/мл), что положительно коррелировало с изменениями концентраций ApoB-

100 ЛПНП, и отрицательно – с изменениями фракционной скорости катаболизма ApoB-100 ЛПНП после приема ДГК, а не ЭПК.

Респонденты, у которых отмечалось снижение уровня ТГ под влиянием ЭПК и ДГК, имели более высокую концентрацию PCSK9 в сыворотке крови на исходном уровне, чем те, у которых эффекта не было. Это свидетельствует о модулирующей роли этого белка в ПНЖК ω -3-опосредованных эффектах [365].

Несколько натуральных концентратов ПНЖК ω -3 или очищенных из рыбьего жира одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения тяжелой ГТГ.

Некоторые из них имеют в составе ЭПК и/или ДГК в виде этиловых эфиров, которые требуют наличия липазы для переваривания. В связи с этим, были разработаны технологии для повышения абсорбции ЭПК и ДГК и облегчения их биодоступности [366].

Результаты недавнего клинического исследования предполагают использование предварительно переработанных ЭПК и ДГК в виде моноацилглицеридов в качестве более эффективной терапии в тех условиях, где требуются высокие дозы ПНЖК ω -3 и НЖД [367].

Механизмы, с помощью которых ПНЖК ω -3 могут снизить риск ССЗ, включают коррекцию таких факторов, как ДЛП, окисление, тромбоз, эндотелиальная функция, АД, стабильность бляшек и др. [368].

Метаанализ 38 РКИ сообщил о снижении на 20–30% уровня ТГ в сыворотке крови у здоровых участников после ежедневного потребления ≥ 4 г ЭПК и ДГК в составе БАД или обогащенных продуктов [369].

В обсервационном исследовании 102 японцев с острым коронарным синдромом было обнаружено, что низкие концентрации ДГК в сыворотке приводят к ССЗ и могут использоваться в качестве прогностического маркера эндотелиальной дисфункции [370].

Показано, что пациенты, потреблявшие ПНЖК ω -3 (1,8 г ЭПК + ДГК/день) течение 21 дня, имели меньшее количество пенистых клеток и Т-лимфоцитов, менее выраженное воспаление и более стабильную атероматозную бляшку, а также более низкую экспрессию мРНК для IL-6 [371].

Несколько РКИ показали, что ПНЖК ω -3 могут модулировать экспрессию молекул клеточной адгезии, а также С-реактивный белок, IL-1 β , IL-6 и др. [370].

Влияние ЭПК и ДГК на снижение концентрации ТГ в крови хорошо установлено и является основой для использования этиловых эфиров обеих молекул в качестве лекарственного средства для пациентов с ГТГ [372].

Механизмы действия до конца не изучены; однако считается, что комбинация сниженного синтеза ТГ и повышенного окисления ТГ, индуцированного ПНЖК ω -3, приводит к снижению концентрации циркулирующих ТГ.

ПНЖК ω -3 ингибируют печеночный синтез и секрецию ЛПОНП, опосредованных снижением факторов транскрипции, контролирующих экспрессию ферментов, участвующих в сборке ТГ. Увеличение экспрессии гена ацил-кофермента А оксидазы может увеличить скорость пероксисомного β -окисления ЖК.

Самый последний метаанализ предполагает, что ПНЖК ω -3 снижают СС смертность, однако более эффективной была монотерапия ЭПК, по сравнению с использованием ЭПК + ДГК [373,374].

В то время как ЭПК и ДГК снижают ТГ, прямые исследования показывают, что добавление только ДГК (но не ЭПК) может в небольшой степени повысить уровень ХС ЛПНП.

Атерогенный потенциал этого увеличения уровня ХС ЛПНП может быть уменьшен за счет увеличения размера и подвижности частиц ЛПНП после добавления ДГК. С другой стороны, добавление ДГК (но не ЭПК) было связано с небольшим увеличением уровня ХС ЛПВП [375].

ПНЖК ω -3 способствуют снижению СС смертности путем включения в ФЛ плазматических мембран миоцитов, где они модулируют клеточные ионные токи.

ЭПК снижают возбудимость миоцитов за счет увеличения времени, необходимого для возвращения натриевых каналов в мембране в их активное состояние. Однако это происходит только в клетках, которые стали гипертрофизированными из-за повреждения, такого как ишемия.

Исследования использования ПНЖК ω -3 для вторичной профилактики подтверждают это механизм, демонстрирующий уменьшение, как фибрилляции предсердий, так и желудочковых аритмий у пациентов с частыми преждевременными желудочковыми комплексами или после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Это может объяснить, почему был снижен риск ИБС с ЭПК + ДГК, поступающих с пищей или БАД, особенно у людей с повышенным риском ССЗ [376]. ПНЖК ω -3, следовательно, может быть наиболее эффективной в снижении внезапной сердечной смерти.

Снижение риска инсульта является клинически значимым результатом антитромбогенных и гипотензивных эффектов ПНЖК ω -3. Считается, что

антитромботические эффекты в первую очередь обусловлены обменом ЛНК с ЭПК в мембранных ФЛ тромбоцитов крови, что приводит к благоприятному снижению тромбогенности за счет усиленной продукции неагрегирующих эйкозаноидов из ЭПК [345].

Был продемонстрирован эффект ПНЖК $\omega 3$ на расслабление эндотелия путем стимулирования синтеза оксида азота в эндотелии, способствующего снижению АД [377].

Замедление прогрессирования атеросклероза связано с модуляцией экспрессии и транскрипции генов, участвующих в воспалительной реакции. Как ЭПК, так и ДГК, влияют на передачу сигнала ядерного фактора- κB путем уменьшения воспаления: ЭПК снижает экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α), препятствуя фосфорилированию ядерного фактора- κB , в то время как ДГК снижает способность ядерного фактора- κB связываться с ДНК в модели ишемии–реперфузии.

Вероятно, что синергия между противовоспалительными механизмами, снижением уровня ТГ, улучшением структуры мембран, антитромботическими и антиаритмическими эффектами способствует общему снижению риска ССЗ под действием ПНЖК ω -3 [378].

Для лиц с ССЗ и ДПП в дополнение к фармакологическим препаратам и улучшению образа жизни пациентов за счет адекватного питания и физической активности эффективным также может быть использование БАД, экстрактов трав и функциональных пищевых продуктов [379-382].

Замена НЖК на ПНЖК оказывает благотворное влияние на липидный профиль [383].

На протяжении десятилетий ПНЖК ω -3 из морских источников или БАД с рыбьим жиром постоянно упоминались в рекомендациях по кардиологии. Употребление 2 г ДГК ежедневно в течение 5 недель оказывало положительное влияние на уровень АД и липидов в выборке из 38 мужчин среднего возраста с АГ и ГХС [358,360].

С другой стороны, становятся еще более обоснованными исследования потенциальной эффективности ПНЖК ω -3 растительного происхождения, поскольку сообщается о резком сокращении рыбных запасов в северной части Атлантического океана и в Средиземном море [384].

Не только недостаточное потребление ПНЖК ω -3 с пищей, но также неэффективное удлинение и десатурация ЛНК до ЭПК и ДГК у людей приводят к низкому содержанию длинноцепочечных ПНЖК $\omega 3$ в крови и других периферических тканях.

Приблизительно только 5% ЛНК преобразуется в ЭПК, в то время как менее 0,5% преобразуется в ДГК [385].

Эффекты совместного применения ПНЖК ω -3 и статинов

Снижение глобальной смертности и заболеваемости от ССЗ в последние десятилетия можно частично объяснить снижением уровня ХС за счет применения статинов. ПНЖК ω -3 с длинной цепью рекомендуются для первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также для снижения уровня ТГ.

Остаточный риск ССЗ, который остается после терапии статинами, потенциально может быть снижен с помощью длинноцепочечных ПНЖК ω -3.

Плейотропные эффекты статинов и длинноцепочечных ПНЖК ω -3 перекрываются. Например, ферменты цитохрома P450, которые метаболизируют статины, могут влиять на метаболизм этих ПНЖК ω -3. Результаты РКИ показывают как синергетические, так и антагонистические эффекты статинов и длинноцепочечных ПНЖК ω -3 при использовании в комбинации.

Статины являются ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (ГМГ-КоА редуктаза) и в настоящее время считаются стандартом первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Их основной механизм действия заключается в снижении циркулирующего ХС, главным образом, ХС ЛПНП, замедляя или даже обращая вспять развитие атеросклероза.

Недавний метаанализ показал, что статины, используемые в качестве первичной профилактики, снижают смертность от всех причин на 14%, ССЗ – на 25%, и инсульта – на 22%.

В то время как гиполипидемическая монотерапия снизила общий риск СС смертности, даже у пациентов со значительным уменьшением уровня ХС ЛПНП, которые имеют остаточный риск инфаркта миокарда (ИМ) [386].

ПНЖК ω -3 обладают кардиопротекторным действием, особенно ЭПК и ДГК, механизмы которого включают профилактику сердечных аритмий, уменьшение уровня ТГ в плазме, АД, агрегации тромбоцитов и воспаления. Однако некоторые более поздние интервенционные исследования не показали значительного эффекта добавок ЭПК и/или ДГК.

Одной из причин отсутствия эффекта БАД с ПНЖК ω -3 в более поздних исследованиях для вторичной профилактики заключаются в частом применении статинотерапии у исследуемых пациентов [366].

Механизмы действия ПНЖК ω -3 перекрываются с плеiotропными эффектами статинов, такими как улучшение функции эндотелия, а также антитромботические и антиоксидантные (АО) эффекты.

Кроме того, статины могут влиять на концентрацию ПНЖК и выработку эйкозаноидов посредством взаимодействия с ферментами цитохрома P450. Таким образом, применение статинов может влиять на эффекты ПНЖК ω -3 [387,388].

Статины снижают уровень ХС ЛПНП и классифицируются как антидислипидемические препараты.

Общим для всех статинов механизмом действия является конкурентное ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы, что ограничивает скорость эндогенного производства ХС. Структура статинов имитирует структуру предшественника ХС, ГМГ-КоА.

Плеiotропные эффекты статинов включают улучшение функции эндотелия, ингибирование сосудистого воспаления и стабилизацию атеросклеротических бляшек.

Стабилизация и регрессия атероматозной бляшки под влиянием статинов может быть вызвана активацией рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом.

Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием синтеза изопреноидов статинами, что в конечном итоге, ингибирует различные внутриклеточные сигнальные молекулы.

Семь статинов одобрены для применения в США и Европе для первичной профилактики ССЗ у пациентов с ГХС или повышенным риском ССЗ, а также для вторичной профилактики при уже существующих ССЗ.

Слабые статины (правастатин, симвастатин) снижают уровень ХС на 25%, а сильные (розувастатин, питавастатин, аторвастатин) еще больше [389].

Эффективность статинов подтверждена как для снижения уровня ХС, так и для профилактики СС смертности. Показано дозозависимое снижение ССЗ при снижении уровня ХС ЛПНП плазмы. В 27 исследованиях смертность от всех причин была снижена на 10% при снижении уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л, что в значительной степени отражает значительное снижение смертности от ИБС [390].

Тем не менее остаточный риск ССЗ сохраняется после применения статинов, особенно у пациентов с высоким риском, таких как с СД2. ССЗ развиваются даже у пациентов, которые придерживаются интенсивной терапии

статины и достигают значительного снижения уровня ХС ЛПНП до уровня ниже 100 мг/дл [391].

ССЗ являются многофакторной патологией, и различные ФР влияют на риск их возникновения. Статины в основном влияют на концентрацию ХС ЛПНП плазмы, но другие параметры липидного профиля или маркеры воспаления независимо влияют на прогрессирование и исходы ССЗ, такие как ХС ЛПВП, распределение частиц ХС ЛПНП и повышенные концентрации С-реактивного белка и ТГ [391,392].

Сохраняющийся риск ССЗ у пациентов, получающих статины, связан с независимыми эффектами этих факторов риска. Комбинированная терапия предлагает средства для лечения других атерогенных компонентов липидного спектра крови, а также других факторов риска. Распространенные комбинации включают лечение фибратом для одновременного снижения концентрации ТГ или ниацином для повышения уровня ХС ЛПВП [391].

В дополнение к отчетливому воздействию на ДЛП плеiotропные эффекты статинов перекрываются эффектами длинноцепочечных ПНЖК ω -3. Аналогичные механизмы включают усиление синтеза эндотелиального оксида азота, ингибирование выработки провоспалительных цитокинов и снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови. Учитывая эти общие механизмы, статины и длинноцепочечные ПНЖК ω 3 могут либо конкурировать, либо дополнять друг друга [386].

Существует хорошо установленная связь между типом пищевых жиров и липидным профилем крови.

Диетическое манипулирование ненасыщенностью ЖК влияет как на концентрацию ОХС, так и на различные его фракции. Например, замена НЖК в рационе на ПНЖК и МНЖК снижает концентрацию ОХС и ХС ЛПНП [386].

Считается, что эффект снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови обусловлен повышенной экспрессией рецепторов ХС ЛПНП в ответ на более высокую концентрацию ненасыщенных ЖК.

Напротив, НЖК поддерживают более низкую экспрессию ХС ЛПНП рецепторов и, следовательно, концентрации ХС ЛПНП остаются высокими, за исключением стеариновой кислоты, снижающей уровень ХС ЛПНП.

Уровень ХС также может зависеть от модуляции активности ГМГ-КоА редуктазы. Аналогичным образом, в эксперименте показана сниженная активность или экспрессия гена ГМГ-КоА редуктазы после введения длинноцепочечных ПНЖК ω -3 [393].

ЖК пищи могут влиять на фармакокинетику статинов. В сочетании с лечением симвастатином у пациентов, соблюдавших диету с ОМ, наблюдалось более благоприятное изменение расчетного риска ССЗ, чем у пациентов, употреблявших подсолнечное масло.

Предполагалось, что более высокие концентрации ЛК в подсолнечном масле по сравнению с оливковым маслом (ОМ) вызывают большую активацию ферментов цитохрома P450, что приводит к сокращению периода полураспада статина, влияющего на его способность снижать уровень ХС [386].

Под влиянием комбинации различных статинов и длинноцепочечных ПНЖК ω -3 на факторы ССР, преимущественно у пациентов с ГХС и ГТГ, отмечалось снижение уровня ТГ, ОХС и тромботического потенциала по сравнению с лечением только статинами.

В целом сопутствующая терапия препаратами статинов и длинноцепочечными ПНЖК ω -3 способствовала снижению уровня повышенных ТГ и ХС ЛПНП, тенденции к снижению размера частиц ХС ЛПНП и более благоприятному распределению ЛП [386].

Статины обладают способностью изменять концентрации ПНЖК ω -3, оказывают различное влияние на активность ферментов Δ 6- и Δ 5-десатуразы. Это может привести к изменению относительных пропорций ПНЖК с длинной цепью, в частности АК.

Клиническое исследование с участием 57 мужчин с ИБС показало, что лечение симвастатином увеличивает концентрацию АК, не оказывает влияния на длинноцепочечные ПНЖК ω -3 или НЖК [394,395].

На модели с крысами определяли влияние аторвастатина на уровень ПНЖК ω -3 в плазме, крови мембранах эритроцитов [395].

Наблюдалось значительное снижение концентрации длинноцепочечных ПНЖК ω -3 только в печени, что совпало со снижением экспрессии мРНК генов десатуразы ЖК 1 и 2, которые кодируют Δ 5-десатуразу и Δ 6-десатуразу соответственно, а также гена, который кодирует ключевой фермент удлинения жирных кислот [386].

Исследование 1723 японских пациентов с кардиопатологией показало, что применение любого статина увеличивало концентрацию циркулирующей АК и снижало – ДГК, не влияя на ЭПК [396].

У 106 взрослых с ГХС и в экспериментах *in vitro* симвастатин усиливал превращение ЛК и ЭПК в АК и ДГК, соответственно. Розувастатин или питавастатин снижали уровни ДГК в сыворотке крови, не влияя на АК или ЭПК, и тем самым увеличивали соотношение АК/ДГК у 46 пациентов с ДЛП.

Дальнейшее исследование у 46 пациентов с ИБС показало, что аторвастатин, розувастатин или питавастатин снижают уровень ЭПК и ДГК в сыворотке крови пропорционально снижению уровня ХС ЛПНП, в то время как концентрации АК остались неизменными [395].

Существует корреляция между снижением в сыворотке крови уровня ЭПК + ДГК и уровня ЛПНП, а также риска атеросклероза. Это привело к выводу, что «слабые» статины (симвастатин, правастатин) увеличивают соотношение АК/ЭПК, в то время как «сильные» статины (аторвастатин, розувастатин или питавастатин) увеличивают соотношение АК/ДГК.

Гидрофильным статинам может потребоваться более высокая доза, чтобы повлиять на конверсию ЛК, чем липофильным статинам. В любом случае, применение статинов в целом, по-видимому, благоприятствует содержанию ПНЖК ω -6 по сравнению с содержанием ПНЖК ω -3, что может привести к активации воспаления и тромбогенеза [396].

Возможны обратные эффекты статинов и ПНЖК ω -3 на функцию митохондрий. Митохондрии миокарда обеспечивают энергию для предварительной подготовки кардиомиоцитов к ишемии перед развитием ИМ, что может уменьшить размер инфаркта, постишемические аритмии и повысить выживаемость пациентов.

Пищевые ПНЖК ω -3 способны вызывать их накопления в плазме и митохондриях сердца.

С другой стороны, известные побочные эффекты статинов – мышечные боли и слабость, связаны с нарушением работы митохондрий мышц.

Эндогенная выработка убихинона, используемого для выработки энергии в митохондриях, снижается при приеме статинов, поскольку для его биосинтеза требуется фермент ГМГ-КоА-редуктаза.

Следовательно, в присутствии статинов ПНЖК ω -3 могут быть неспособны поддерживать кардиомиоциты из-за снижения функции митохондрий, вызванного внутренним дефицитом убихинона [397].

Важной биологической функцией ПНЖК ω -3 является выработка эйкозаноидов, липидных медиаторов, обладающих кардиопротекторными, сосудорасширяющими, воспалительными и аллергическими свойствами.

АК считается традиционным предшественником эйкозаноидов; однако ферменты, ответственные за ее метаболизм, обладают специфичностью и действуют на большинство ПНЖК ω -3 и ω -6 [398].

Повышение доступности ЭПК и ДГК для ферментов смещает выработку эйкозаноидов в сторону метаболитов, полученных из ЭПК и ДГК, что снижает

риск ССЗ. Однако статины могут ингибировать или индуцировать активность определенных ферментов и, следовательно, продукцию эйкозаноидов.

Например, флувастатин является как субстратом, так и их мощным ингибитором, и может снизить общую выработку эйкозаноидов, полученных из ПНЖК, с дифференциальным воздействием на риск ССЗ в зависимости от конечного состава эйкозаноидов, полученных из ПНЖК [399].

Когда базовые концентрации ПНЖК ω -3 высоки, статины могут снизить эффективность ЭПК или ДГК в уменьшении риска ССЗ.

С другой стороны, при высоких концентрациях ПНЖК ω -6 может быть полезным снижение выработки воспалительных метаболитов, полученных из АК [399a].

В 3 крупных РКИ сравнивались эффекты длинноцепочечных ПНЖК ω -3 у лиц, принимающих статины, по сравнению с лицами, не принимающими их. Среди 69 559 участников наблюдалось статистически значимое снижение смертности от всех причин по квинтилям увеличения потребления длинноцепочечных ПНЖК ω -3 только у лиц, не принимающих статины; у лиц, принимающих статины, эффекта не было [400].

В ретроспективном исследовании, проведенном среди 11269 выживших после острого ИМ, было отмечено значительное сокращение числа повторных ИМ только у лиц, одновременно использующих БАД с длинноцепочечными ПНЖК ω -3 и статины. Применение только статинов не повлияло на смертность от всех причин [401].

В большой РКИ комбинированное лечение статином и длинноцепочечными ПНЖК ω -3 пациентов после острого ИМ было связано с улучшением выживаемости по сравнению с лечением только статином.

РКИ JELIS, проведенное у японских пациентов с ГХС, проверило эффект добавления 1 800 мг ЭПК ежедневно к существующему лечению статинами (10 мг правастатина или 5 мг симвастатина). По сравнению с лечением только статинами, их совместный прием с ЭПК снизил частоту серьезных коронарных событий [402].

В недавнем открытом РКИ пациенты с острым коронарным синдромом, получавшие ЭПК + статин (1800 мг этилового эфира ЭПК и 2 мг питавастатина ежедневно), имели примерно вдвое меньшую частоту СС смерти, ИМ, инсульта или коронарной реваскуляризации через 1 год, по сравнению с лечением только статинами [403].

У 20 взрослых с семейной ГХС, получавших стабильную терапию статинами, 8-недельный прием 4 г в день ПНЖК ω -3 (46% ЭПК и 38% ДГК)

привел к улучшению эластичности артерий и снижению АД, апо-В и ТГ по сравнению с одной только терапией статинами.

В этой группе риска ССЗ при приеме ПНЖК ω -3 улучшались и другие предикторы ССЗ в дополнение к нормализации уровня ХС в результате приема статинов [404].

В исследовании механизмов снижения факторов риска ССЗ у 200 пациентов, получавших питавастатин как отдельно, так и в сочетании с 1 800 мг ЭПК, была значительно более высокая частота регрессия бляшек по сравнению с одним питавастатином [402].

В аналогичном РКИ у пациентов со стабильной ИБС, получающих терапию статинами и 3,4 г ЭПК + ДГК в день, отмечено меньшее прогрессирование фиброзных коронарных бляшек по сравнению с только одними статинами [405].

Оба эти исследования показывают, что атеросклеротические бляшки регрессировали при сочетании ПНЖК ω -3 и статинов.

Комбинированная терапия ПНЖК ω -3 и статинами продемонстрировала некоторый потенциал для пациентов с плохой переносимостью или эффективностью статинов.

У пациентов с умеренной ГТГ, несмотря на лечение статинами, комбинация низких доз розувастатина (10 мг) и ПНЖК ω -3 (2 г ЭПК + ДГК) снижала уровень общего ХС и ТГ по сравнению с исходным.

Хотя это снижение было не таким значительным, как при применении высоких доз розувастатина (40 мг), оно продемонстрировало клиническую пользу и может быть вариантом для пациентов с плохой переносимостью высоких доз розувастатина [406].

Еще в одном РКИ на первом этапе исследования были выявлены пациенты, отвечающие на лечение 1,7 г ПНЖК ω -3, которым было назначена вдвое меньшая доза статина на втором этапе исследования. Несмотря на заметное снижение дозы, у пациентов, получавших комбинированную терапию, существенных изменений липидного профиля не наблюдалось [407].

Таким образом, для профилактики ССЗ рекомендуются как статины, так и ПНЖК ω -3. Статины и ПНЖК ω -3 взаимодействуют, потенциально влияя на риск ССЗ.

Статины могут вызывать дефицит митохондриального убихинона, который блокирует способность ПНЖК ω -3 формировать миоциты, снижая их эффективность в уменьшении сердечных аритмий.

Статины, по-видимому, повышают концентрацию ПНЖК ω -3: при высоком потреблении ЛК это может привести к повышению концентраций провоспалительных эйкозаноидов из АК.

Основной эффект статинов заключается в блокировании активности ГМГ-КоА-редуктазы; однако ПНЖК ω -3 также способны ингибировать ГМГ-КоА-редуктазу, хотя и менее эффективно, что приводит к менее выраженному эффекту их комбинации.

Одним из показаний к применению ПНЖК ω -3 является ГТГ у пациентов с ССЗ или пациентов с высоким риском их развития.

Основным исследованием, доказавшим эффективность применения ПНЖК ω -3 у таких пациентов, было REDUCE-IT (n=8179), в котором показано, что применение 4 г эфиров ЭПК по сравнению с плацебо (минеральное масло) снижало риск развития ССО у пациентов из группы высокого риска и с диагностированными ССЗ [408-409].

Согласно европейским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике от 2021 г [410] – пациентам из группы высокого риска с уровнем ТГ >1,5 ммоль / л (135 мг/дл), несмотря на терапию статинами и изменение образа жизни, можно рассмотреть ПНЖК ω -3 (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами.

Согласно европейским рекомендациям от 2019 по диагностике и коррекции ДЛП [411] – пациентам из группы высокого риска с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл), сохраняющимся несмотря на терапию статинами, следует рассмотреть ПНЖК ω -3 (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами.

На основании российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2020 г) [408,412], с целью профилактики и лечения АС, у больных из группы высокого или очень высокого риска ССЗ с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, необходимо добавить фенофибрат и, при недостаточном эффекте или при его непереносимости – добавить ПНЖК ω -3 в дозе 4 г в сутки.

У больных из группы высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛПНП и уровня ТГ >2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат, а при его непереносимости – добавить ПНЖК ω -3 4 г в сутки.

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, использование ПНЖК ω -3 возможно рассматривать у пациентов следующих категорий:

- с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к основной терапии согласно рекомендациям РКО (2020 г.) и рекомендациям АНА / ACC / HFSA (2022 г) [413,414];
- с гипертриглицеридемией ($>1,5$ ммоль/л) в составе комбинированной терапии (согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г);
- взрослым пациентам с ХБП III–V стадии, рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных ПНЖК ω -3 для снижения уровня ТГ [415].

4.2.2. Фитостерины

ФС, включающие растительные стерины и стано­лы, представляют собой соединения, сходные по структуре и функциям с ХС.

Основными ФС являются ситостерин, кампестерол и стигмастерол и их насыщенные аналоги ситостанола и кампестанола.

Интерес к продуктам, содержащим растительные стерины, возрос в 90-е годы прошлого века. Поскольку человеческий организм не может синтезировать растительные стерины, эти компоненты поступают только с пищей.

Наличие и распространение стеринов среди различных видов растений хорошо изучено. Выделено более 40 их разновидностей, причем растения отдельных видов могут содержать до 20 различных стеринов.

Основные пищевые источники ФС – растительные масла (особенно нерафинированные), маргарины, семечки, орехи (кунжут, миндаль), фрукты и овощи, а также содержащие их БАД.

Ежедневное поступление ФС при традиционно западном типе питания обычно составляет от 200 до 400 мг [416,417].

Применение рационов на основе продуктов растительного происхождения способствует более высокому потреблению ФС. С вегетарианскими или веганскими диетами поступление ФС может увеличиться до 600 мг/сут [418].

С помощью диет профилактической направленности, таких как диета PREDIMED или DASH, может быть достигнуто потребление ФС до 500-550 мг/сут [419].

Увеличение дозы ФС до 2 г/сут, приводящее к снижению уровня ХС ЛПНП может быть достигнуто только за счет потребления пищевых продуктов,

обогащенных ФС, таких как жиры-спреды на основе маргаринов, молочные продукты (молоко, йогурт и кефир), напитки или БАД с добавлением ФС.

Потребление ФС около 2 г/день может быть достигнуто с помощью диеты Портфолио за счет потребления ежедневной порции маргарина с добавлением ФС наряду с потреблением белка сои и других растительных белков, орехов, особенно миндаля [420].

Гиполипидемическое действие ФС

Свойства ФС, включающие снижение уровня ОХС и особенно ХС ЛПНП, у людей были обнаружены в начале 1950-х годов.

Самый последний метаанализ, включающий 124 клинических исследования (с 201 группой исследований), показал, что потребление ФС значительно снижает уровень ХС ЛПНП в зависимости от дозы на 6–12% при потреблении 0,6–3,3 г/сут без влияния на уровень ХС ЛПВП [421].

Потребление ФС, превышающее 3 г/сут, имеет лишь небольшой дополнительный эффект снижения уровня ХС ЛПНП, поскольку основной механизм действия – ингибирование всасывания ХС – является насыщаемым процессом.

Тем не менее, РКИ с потреблением ФС более 4 г/сут ограничены; таким образом, остается неясным, сохранится ли зависимость доза–эффект при более высоком потреблении ФС [421].

Было также обнаружено, что прием ФС снижает уровень атерогенных апо-ЛП, такие как апо-В и апо-Е, и повышает уровень антиатерогенных апо-ЛП, таких как апо-АI и апо-СII [422].

ФС эффективны как у здоровых, так и у больных людей, и их польза от снижения уровня ХС ЛПНП была продемонстрирована у взрослых и детей с семейной ГХС, у пациентов с СД2 и у лиц с МС [423].

Помимо этого было показано, что ФС эффективны при включении в различные типы пищевых продуктов на основе жира, такие как спреды и маргарины, молочные продукты и БАД, включая капсулы и таблетки, тем самым предлагая широкий выбор для достижения рекомендуемого ежедневного потребления ФС с целью снижения уровня ХС.

Время и частота приема являются критическими факторами для оптимальной эффективности снижения уровня ХС ЛПНП. ФС следует потреблять с основным приемом пищи и 2 раза в день [424].

Метаанализ также выявил значительное снижение уровня ТГ в сыворотке крови под влиянием ФС. При этом эффект был более выражен при высоких исходных концентрациях ТГ. Следовательно, ФС оказывает двойной эффект на уровень липидов крови, особенно у лиц с ДЛП, у таких как пациенты с СД2 или МС [424].

Механизм гиполипидемического действия ФС

Ключевым механизмом снижения уровня ОХС в крови под воздействием ФС является частичное ингибирование всасывания в кишечнике ХС пищи и желчи путем вытеснения ХС из смешанных мицелл из-за ограниченной способности к усвоению стеролов, вмешательства в опосредованные транспортом процессы поглощения стеролов под влиянием ТГ и стимулирования выведения ХС посредством транскишечной экскреции [425].

Показано, что прием 2 г/сут ФС снижает всасывание ХС на 30–40%, что приводит к последующему снижению уровня циркулирующего ХС ЛПНП на 10%. Кроме того, большой объем научных данных свидетельствует, что суточная доза в 2–3 г ФС связана со снижением ХС ЛПНП примерно на 6–15% [421,426,427].

Подобный эффект наблюдался после введения ежедневной дозы 2,15 г ФС: уровень ХС ЛПНП уменьшился на 8,8% [428].

Генетические, эпидемиологические и фармакологические данные свидетельствуют, что антагонизм или ингибирование PCSK9 уменьшает риск СС событий.

Это связано с ключевой ролью PCSK9 в контроле уровня ХС ЛПНП. Отсутствие препаратов-ингибиторов PCSK9 ограничило полезные эффекты этого механизма.

Прорывом в этой области может стать открытие новых природных ингибиторов PCSK9, которые будут использоваться в сочетании со статинами, чтобы увеличить процент пациентов, достигающих целевого уровня ХС ЛПНП.

PCSK9 является основным регулятором рецептора ЛПНП и, следовательно, уровня ХС ЛПНП [429].

PCSK9, в основном, синтезируется гепатоцитами, где он подвергается автокаталитическому расщеплению в эндоплазматическом ретикулуме, что позволяет высвободить зрелую PCSK9 в аппарат Гольджи [430-433].

PCSK9 является одним из 33 генов, регулируемых семейством белка, связывающего стерол-регуляторный элемент факторов транскрипции [434].

Когда происходит истощение клеточного ХС или ингибирование его внутриклеточного синтеза, активность промотора PCSK9 повышается, что приводит к увеличению транскрипции [435].

После секреции PCSK9 связывает подобно эпидермальному фактору роста повторяющийся гомологичный домен А рецептора ЛПНП через его каталитический домен, что способствует деградации ЛПНП в лизосомах, а не на поверхности клетки.

Эта разрушающая активность уменьшает количество ХС ЛПНП на гепатоцитах и, следовательно, поглощение циркулирующих частиц ХС ЛПНП печенью.

По этой причине мутации генетического усиления эффектов PCSK9 связаны с гиперхолестеринемическими состояниями, и его фармакологическое ингибирование рассматривается как новое направление вмешательства для профилактики ССЗ [436].

Фармакологическая стратегия ингибирования PCSK9 может включать идентификацию и разработку перорально всасываемых малых молекул с анти-PCSK9 активностью [430].

Изучали участие PCSK9 в снижении уровня ХС ЛПНП при приеме растительных станола [437].

Симонен и др., в РКИ в норме и у лиц с ГХС оценивали эффект 6-месячного потребления спреда на растительном масле (20 г/день), обогащенного ФС (3 г/день) в виде сложного эфира или нет (контроль).

Длительный прием сложных эфиров ФС снижал уровень ХС ЛПНП на 7–10%, не влияя на концентрацию PCSK9 в плазме или уровень ХС ЛПНП в печени. Таким образом, сложные эфиры ФС могут снижать уровень ХС ЛПНП в плазме за счет ингибирования всасывания ФС, не влияя на метаболизм PCSK9 [438].

Показано, что прием сложных эфиров ФС (0,25 мг ХС + 50 мг сложных эфиров ФС, растворенных в оливковом масле) у мышей повышал экспрессию мРНК кишечных PCSK9 и LDLR и их основного фактора транскрипции SREBP-2, тогда как печеночная экспрессия этих генов снижалась через 15 минут после приема внутрь. Параллельно происходило снижение всасывания ХС в кишечнике и уровня ХС ЛПНП в плазме крови [439].

Несколько пищевых пептидов из растительных источников вместо этого снижают уровень ХС за счет физического взаимодействия с мицеллами желчных кислот. Однако они не влияли на активность PCSK9.

Влияние ФС на маркеры воспаления

В метаанализе из 20 РКИ с 1 308 участниками было показано, что после приема ФС наблюдалось значительное снижение уровней С-реактивного белка (на 0,10 мг/дл) [440].

В тоже время Ras et al. изменений уровня С-реактивного белка в сыворотке крови под влиянием ФС не наблюдали [441].

В другом исследовании этих же авторов у 240 добровольцев с ГХС, которые употребляли пасту с низким содержанием жира с добавлением ФС (3 г/день) в течение 12 недель, не было изменений ни в одном из оцениваемых маркеров (С-реактивный белок, IL-6, IL-8 или ФНО- α) [442].

В результате проведенного исследования было выявлено значительное снижение уровней IL-6 и IL-1 β в сыворотке крови после приема напитка на основе апельсинового сока, обогащенного ФС (2 г/день) [443].

Кроме того, результаты РКИ с 58 участниками с ГХС в течение 12 недель употребления маргарина с добавлением ФС (3 г/день) не показали изменений уровней С-реактивного белок, IL-6 или ФНО- α [442].

Совместное применение ФС с фармпрепаратами

ФС были предложены в качестве дополнения к лечению статинами для снижения риска ССЗ. Потребление ФС также может быть полезным дополнением к другим гиполипидемическим препаратам.

Статины ингибируют синтез ХС в печени, а ФС – его всасывание в кишечнике; таким образом, сочетание ФС и статинов приводит к дополнительному эффекту снижения уровня ХС ЛПНП в плазме [444,445].

Сообщалось также о дополнительных эффектах снижения уровня ХС ЛПНП при сочетании ФС с фибратами или эзетимибом [444,446].

Хотя нет данных РКИ, показывающих влияние длительного приема ФС на исходы ССЗ (например, развитие СС событий), представляется вероятным, что прием ФС может снизить риск ССЗ на основе установленного эффекта уменьшения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Рекомендации по приему ФС

Основываясь на доказанном эффекте снижения уровня ХС ЛПНП в плазме крови и отсутствии побочных эффектов, потребление 2 г/сут ФС в

качестве дополнения к оптимальному питанию является одним из рекомендуемых диетических вмешательств при лечении ДЛП [447].

Продукты с добавлением ФС могут использоваться:

1) для лиц с высоким уровнем ХС в сыворотке крови со средним или низким глобальным риском ССЗ, которым пока не показано медикаментозное лечение, в качестве дополнения к лекарственной (статиновой) терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском, которым не удалось достичь целевых уровней ХС ЛПНП или их нельзя было лечить статинами,

2) у взрослых и детей (старше 6 лет) с семейной ГХС в соответствии с действующими рекомендациями [444].

4.2.3. Пищевые волокна

Большое значение для коррекции и снижения риска ДЛП имеет адекватное потребление ПВ. В настоящее время не существует окончательных доказательств, что они эффективнее, чем другие компоненты овощей, фруктов и зерновых, снижают риск многих заболеваний. Поэтому наблюдаемое благоприятное их действие связывают не обязательно с ПВ, а с их пищевыми источниками.

В противоположность этому специально добавляемые в пищу ПВ, являющиеся изолированными неусвояемыми углеводами, сами оказывают благоприятные физиологические эффекты у человека [30,448].

ПВ не являются эссенциальными нутриентами, однако недостаточное содержание их в рационе может проявляться запорами и развитием ряда заболеваний, таких как рак толстой кишки, синдром раздраженной толстой кишки, гипомоторная дискинезия толстой кишки с синдромом запоров, дивертикулез, аппендицит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, желчнокаменная болезнь, СД2, атеросклероз, ДЛП, ИБС, АГ, варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей и др. [449].

ПВ состоят из широкого спектра соединений растений (углеводные полимеры с ≤ 10 мономерными единицами), которые различаются по своим физическим и химическим свойствам.

Они не имеют пищевой ценности как таковой, но играют важную роль в регуляции различных физиологических функций организма. ПВ обычно подразделяются на растворимые (РПВ) и нерастворимые ПВ (НПВ), не гидролизуются пищеварительными ферментами и не полностью перевариваются в кишечнике человека [450].

НПВ включают целлюлозу, гемицеллюлозу и лигнин. Они влияют на функцию кишечника, облегчая время прохождения пищи, нормализуя дефекацию, увеличивая объем стула и предотвращая запоры.

НПВ содержатся в основном в овощах, картофеле, орехах и цельнозерновых продуктах, таких как пшеничные отруби.

РПВ включают пектин, бета-глюканы, камеди (гуар или глюкоманнан) и слизи (подорожник). Они растворяются в воде и образуют вязкие гели в просвете кишечника и таким образом частично задерживают или уменьшают всасывание углеводов, пищевых жиров и ХС.

Источниками РПВ являются овощи, бобовые, фрукты (яблоки, груши, цитрусовые) и злаки (овес и ячмень). Потребление ПВ связано как с нормализацией функции ЖКТ, так и с более низким риском ССЗ, СД2, ожирения и некоторых форм рака [451,452].

Как правило, население западных стран не достигает рекомендуемой суточной нормы потребления ПВ.

Продукты на основе зерна вносят наибольший вклад в их потребление. При этом хлеб является, безусловно, основным продуктом на основе зерна, за которым следуют сухие завтраки. Овощи, картофель и фрукты также вносят вклад в потребление ПВ [453].

Влияние РПВ на липидный спектр крови

Первый метаанализ, проведенный Брауном и др., обобщил гипохолестеринемические эффекты РПВ из овса, подорожника, источников пектина и гуаровой камеди. Потребление РПВ в диапазоне 2-10 г/сут было связано с умеренным, но статистически значимым снижением уровня ТС и ХС ЛПНП без существенной разницы между типами волокон [454].

С тех пор в нескольких метаанализах были обобщены эффекты ПВ конкретных продуктов, снижающих уровень ХС, таких как бета-глюкан из овса и ячменя, подорожника и глюкоманнана.

Недавно показано, что увеличение потребления ПВ значительно снижает уровень ОХС и ХС ЛПНП, незначительно – ХС ЛПВП и не влияет на концентрацию ТГ.

Не было получено доказательств того, что тип ПВ (т. е. РПВ или НПВ) или способ их введения (т.е. с помощью БАД или пищевых продуктов) влияет на эффект снижения уровня ХС [455].

Изучена способность РПВ образовывать вязкие растворы, которые продлевают опорожнение желудка и препятствуют транспортировке ТГ и ХС через кишечник. Последствия повышенной вязкости содержимого просвета проявляются в увеличении толщины водного слоя и снижении поглощения ХС из просвета кишечника.

РПВ с высокой вязкостью и способностью связывать воду образуют вязкие гели в просвете кишечника, которые уменьшают всасывание макроэлементов, ХС и желчных кислот с последующим увеличением их экскреции с калом [451].

Нарушенная реабсорбция и повышенная экскреция желчных кислот стимулирует синтез желчных кислот в печени, что, следовательно, снижает концентрацию циркулирующего ХС в крови.

Ферментация РПВ в толстой кишке и бактериями приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), а повышенные концентрации циркулирующего пропионата могут способствовать снижению уровня ХС в крови за счет синтеза в печени [451].

Влияние РПВ на риск ССЗ

С точки зрения влияния на риск ССЗ и клинические конечные точки, наблюдательные исследования показывают, что более высокое потребление ПВ с рационом питания связано со снижением риска ССЗ, а также их факторов риска (СД2 и Ож) [451].

Метаанализ проспективных когортных исследований показал значительную связь между приемом ПВ и снижением риска общей смерти от всех причин на 16-23%, а также смерти от ССЗ и ИБС [456,457]. Дополнительное потребление ПВ в дозе 7-10 г/сут обратно пропорционально связано со снижением смертности от ССЗ на 9% и ИБС на 9-11% [456].

Недавний метаанализ наблюдательных исследований выявил убедительные доказательства того, что более высокое потребление ПВ связано с более низким риском ССЗ, ИБС и смерти от ССЗ [452].

Потребление ПВ из злаков было связано с более низким риском ССЗ, чем из других источников. Обнаружено, что потребление ПВ из бобовых имеет обратную связь с риском ССЗ, в то время как потребление ПВ из овощей и фруктов не показало ассоциацию [456].

В другом исследовании показано, что высокое потребление РПВ из фруктов связано с более низким уровнем ССЗ [458].

ПВ снижают не только концентрацию ХС в плазме крови, но и уровень АД, абсорбцию глюкозы и подавляют экспрессию цитокинов, связанных с окислительным стрессом или воспалительной реакцией, опосредованной микробиотой кишечника.

Более высокое потребление ПВ (24,7 г/день) было связано с более низкой концентрацией IL-6 в плазме по сравнению с группой с самым низким потреблением клетчатки (7,7 г/день).

Концентрации С-реактивного белка и ФНО- α были на 8-18% ниже у лиц, потреблявших наибольшее количество ПВ из зерновых по сравнению с наименьшим.

Уровни С-реактивного белка и IL-6 были снижены обратно пропорционально потреблению ПВ. Содержание в рационе цельнозерновых продуктов было обратно пропорционально уровню С-реактивного белка в плазме крови ($p=0,034$) [427].

Показаны значительно более низкие концентрации С-реактивного белка (на 25-54%) при более высоком потреблении ПВ. Большое содержание в рационе ПВ ассоциировано с низкой концентрацией в плазме IL-18 и с высокой – адипонектина.

Значительное снижение ФНО- α (на 3,7 пг/мл; $p<0,001$), наблюдалось после приема цельнозерновых продуктов субъектами с избыточной массой тела или ожирением и низким потреблением фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов [459].

Рекомендации по приему РПВ

Рекомендации по потреблению ПВ обычно относятся к их общему потреблению. Оптимальный рацион должен содержать более 25 г/день ПВ, и большинство европейских стран рекомендуют 25 и 30 г/день.

Согласно заключению EFSA потребление ПВ в размере 25 г/сут было бы достаточным для здоровья взрослых, в то время как потребление более 25 г/сут необходимо для снижения риска ИБС, СД2 и поддержания массы тела [453].

Обычно нет рекомендации для определенных типов РПВ. Тем не менее, с учетом медицинских требований для поддержания или снижения уровня ХС в крови необходимо ежедневно потреблять 3 г бета-глюкана из овса, овсяных отрубей, ячменя, пшеничных отрубей, 6 г пектина, 10 г гуаровой камеди и 4 г глюкоманнана.

Руководящие принципы ESC/EAS по лечению ДЛП 2019 года рекомендуют потребление ПВ по 25-40 г/день, включая не менее 7-13 г РПВ, предпочтительно из цельнозерновых продуктов, например, овса и ячменя [30].

Переход на преимущественно растительную диету помогает достичь ежедневного рекомендуемого потребления ПВ; в частности, веганские и вегетарианские диеты богаты ПВ из различных растительных источников, таких как цельные зерна и семена, бобовые, овощи, фрукты и орехи.

4.2.4. Комбинации пищевых веществ

Показано, что сочетание ФС (2 г/сут) с различными типами РПВ (например, 3 г/сут бета-глюкана овса) приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП. Кроме того, комбинация 10 г/сут подорожника и 2,6 г/сут ФС, добавляемых в печенью, приводит к существенному снижению уровня ХС ЛПНП [460,461].

Сочетание 3,3 г/сут ФС с низкожировой диетой демонстрирует их аддитивный эффект по сравнению с эффектом только диеты [462]. Комбинируя ПВ с другими растительными соединениями или продуктами гиполлипдемического действия, можно добиться дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП, как это наблюдается при диете Портфолио.

Эта диета на растительной основе сочетает в себе (при калорийности 2 000 ккал) 20 г /день вязкого РПВ из овса, ячменя, подорожника, баклажанов, яблок, апельсинов или ягод, около 50 г/день растительного белка из сои или бобовых (фасоль, горох, нут и чечевица), 42 г/день орехов (миндаль и арахис) и 2 г/день ФС в виде обогащенным ими маргарина [463].

В контролируемых условиях снижение уровня ХС ЛПНП на 30% с помощью диеты Портфолио сопоставимо с приемом низких доз статинов.

Диета Портфолио снижает уровень ХС ЛПНП на 17%, ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП, apo B, ОХС, ТГ, а также САД и ДАД [463]. Снижение концентраций и ХС ЛПНП и ТГ было достигнуто при приеме 2 г/сут ФС и минимум 1 г/сут ЭПК/ДГК из рыбьего жира [464].

В заключение можно сделать вывод, что ДЛП являются результатом множественных и различных факторов риска, включая чрезмерную массу тела, концентрации и функцию липопротеинов, метаболизм глюкозы, гомеостаз инсулина, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную дисрегуляцию.

Лечение и профилактика ДЛП не могут быть сосредоточены на отдельных компонентах пищевых продуктов или монокомпонентной медикаментозной терапии.

Только сочетание воздействия пищевых веществ с правильными моделями питания, и при необходимости назначение медикаментозной терапии, может привести к синергетическим эффектам и дать необходимый результат.

Таким образом, на сегодняшний момент, на основании большого количества научных исследований, убедительно доказана прямая взаимосвязь между наличием у человека нарушений липидного обмена и развитием ССЗ, общим вкладом характера питания в развитие и прогрессирование этих процессов.

В соответствии с канонами доказательной медицины, разработаны способы коррекции нарушений липидного обмена с применением методов медикаментозного и немедикаментозного лечения. Благодаря этому наметилась тенденция к уменьшению частоты развития ССЗ и смертности от них.

Однако, это только первые успехи в борьбе с огромной проблемой, для решения которой требуется жесткая коррекция ФР ССЗ и прежде всего достижение целевых значений липидограммы на индивидуальном уровне каждого конкретного человека.

Изучены алиментарные факторы риска ССЗ, в общем, и ДЛП, в частности. Разработаны способы оптимизации рациона питания больных для борьбы с ними.

Но, по-прежнему, остается открытым вопрос углубленного изучения пищевого статуса пациентов с ДЛП, затрагивающий, не только анализ особенностей фактического питания данной категории больных, но и исследование их компонентного состава тела, параметров энергетического обмена и др.

Это необходимо для комплексного решения проблемы, верификации всех нарушений ПС пациентов с ГЛП и разработки тактики полноценного лечения, включающего весь необходимый комплекс воздействия – достижение целевых уровней липидограммы (и прежде всего – ХС ЛПНП), коррекцию (при необходимости) массы тела, оптимизацию состава тела и энергетического обмена, коррекцию параметров гемодинамики и многое многое другое.

ГЛАВА 5. Оценка эффективности диетотерапии антиатерогенной направленности в коррекции дислипидемии

На сегодняшний день остается неизученным, ни в нашей стране, ни за рубежом, вопрос особенностей ПС у пациентов с разным типом нарушения липидного обмена. Выявление этих особенностей и разработка методики их прицельной коррекции позволяет повысить качество лечения пациентов с ДЛП, снизить вероятность развития ССЗ и их осложнений.

Цель исследования – оценить эффективность диетотерапии, обогащенной компонентами гиполипидемической направленности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и дислипидемией.

Дизайн исследования и характеристика пациентов

Исследование проведено в отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии Клиники лечебного питания в период с 2003 по 2021 гг. В него было включено 2188 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В соответствии с программой GCP при проведении всех исследований было получено одобрение Комитета по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и информированное согласие каждого пациента на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- заболевание сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия;
- возраст от 18 до 80 лет;
- отсутствие критериев невключения в исследование;
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- болезни накопления и другие наследственные метаболические заболевания;
- сахарный диабет первого типа или сахарный диабет 2 типа в стадии декомпенсации;
- наследственные гиперлипидемии;
- наследственные коагулопатии;
- врожденные пороки сердца и сосудов;
- кардиомиопатии, опухоли сердца;

- первичная легочная гипертензия;
- перенесенные воспалительные заболевания сердца;
- острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее 3-х месяцев назад;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в этот раздел исследования представлена в табл. 6.

Таблица 6. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число случаев, абс	Доля случаев, %
АГ	787	82,4%
АГ 1 степени	496	49%
АГ 2 степени	129	13,5%
АГ 3 степени	331	34,6%
Атеросклероз	279	29,2%
ИБС	389	40,7%
ИБС: ФК1	78	8,2%
ИБС: ФК2	257	26,9%
ИБС: ФК3	54	5,7%
Оперативное лечение ИБС	29	3%
ИБС: ПИКС	87	9,1%
ОНМК	32	3,3%
Нарушения ритма и проводимости сердца	197	20,6%
Ожирение	832	87%
Ожирение I степени	127	13,3%
Ожирение II степени	245	25,6%
Ожирение III степени	460	48,1%
Апноэ/гипопноэсна	97	10,1%
Нарушение углеводного обмена	238	24,9%
Заболевания ЩЖ	99	10,4%
Заболевания ЖКТ	446	46,7%
Заболевания ОДС	543	57,2%
Заболевания НС	185	19,4%
ДЭП	67	7,1%

Выполнение работы осуществлялось **в 3 этапа.**

На **первом этапе** – 956 пациентам проведено клинико-инструментальное обследование функциональной активности сердечно-сосудистой системы и пищевого статуса, анализ липидограммы крови, выявление факторов риска

ССЗ, стратификация риска развития у них сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них ближайшие 10 лет по шкале SCORE2 и определение категории ССР.

В число обследованных вошло 653 женщины (68,3%) и 303 мужчины (31,7%), в возрасте $55,5 \pm 11,6$ лет.

Согласно классификации ВОЗ (Fredrickson, 1976) и на основании индивидуально рассчитанного для каждого пациента целевого уровня ХС ЛПНП, все обследованные пациенты по типу ГЛП были разделены на четыре группы:

- первую группу составили 482 человека ($57,1 \pm 10,7$ лет) с гиперлипопротеидемией ПА типа (ГЛП ПА);
- вторую группу – 346 человек ($56,2 \pm 10,7$ лет) с гиперлипопротеидемией ПБ типа (ГЛП ПБ);
- третью группу – 49 ($47,9 \pm 13,6$ лет) человек с гиперлипопротеидемией IV типа (ГЛП IV);
- четвертую группу – 79 больных (в возрасте $46,9 \pm 13,3$ лет) без лабораторных признаков ГЛП (с нормолипопротеидемией – НЛП)

Основные критерии диагностики ГЛП – это повышенный уровень в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов выше оптимальных значений и ХС ЛПНП выше индивидуальных целевых параметров, рассчитанных согласно стратификации категории риска ССО у каждого пациента.

Пациенты с документированным ССЗ, СД 2 типа, очень высокими уровнями отдельных ФР или с ХБП, были отнесены в категорию очень высокого или высокого риска ССЗ.

Для таких лиц оценка риска по шкале SCORE не требуется. Для других, практически здоровых людей, использована система оценки риска по шкале SCORE2. Характеристика пациентов, разделенных по типам ГЛП, представлена в табл. 7.

Таблица 7. Распределение пациентов по группам в зависимости от типа ГЛП

Тип ГЛП	Всего	Доля, %
ГЛП ПА	482	50,4%
ГЛП ПБ	346	36,2%
ГЛП IV	49	5,1%
НЛП	79	8,3%

С целью изучения особенностей пищевого статуса лиц с разной выраженностью атеросклеротического процесса, на основании результатов клинико-инструментального обследования, пациенты были поделены еще на четыре группы (табл. 8):

- Без атеросклероза;
- С наличием атеросклероза (АС), но без его клинических проявлений;
- С развитием АСБ в виде стабильной ИБС по типу стенокардии напряжения;
- С осложненным течением АСБ в виде перенесенного в анамнезе ОИМ и/или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Таблица 8. Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести заболевания

Клиническая картина	Всего	Доля, %
1) Без АС	365	38,2%
2) АС	198	20,7%
3) АСБ (стенокардия напряжения)	278	29,1%
4) ПИКС и ОНМК	115	12,0%

Как видно из таблицы, среди всех обследованных пациентов 38,2% (365 человек) составили лица без АС; 20,7% (198 человек) – с признаками АС, диагностированными на основании инструментальных методов (УЗДГ МАГ и БЦА, ЭХО КГ и др.), но без клинических проявлений АСБ; 29,1% (278 человек) – с АСБ и ее клиническими проявлениями в виде стенокардии напряжения 1-3 ФК; 12% (115 человек) – с клиническими осложнениями АСБ в виде ОИМ и/или ОНМК в анамнезе и/или наличия в анамнезе реконструктивных операций по восстановлению коронарного кровотока (стентирования, АКШ, МКШ).

Базовая фармакотерапия пациентов включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, антагонисты кальция пролонгированного действия, антагонисты альдостерона, аспирин, статины.

Данный этап выполнения работы включал проведение расширенного исследования пищевого статуса (ПС) больных:

1. антропометрическое обследование, исследование компонентного состава тела,
2. определение параметров энергетического обмена и обмена макронутриентов (белков, жиров и углеводов),

3. исследование биомаркеров ПС (липидного, углеводного, белкового обмена),
4. исследование фактического питания в домашних условиях.

Результаты расширенного исследования пищевого статуса представлены в монографии «Нутриметабономика дислипидемий. Современный взгляд на проблему» (2024).

Выявленные нарушения ПС послужили основанием для разработки способов их алиментарной коррекции, что явилось **вторым этапом** работы, основу которого составило применение диетотерапии гиполипидемической направленности у 1232 пациентов с ГЛП.

На основании того, что у всех пациентов, включенных в данный этап выполнения работы, помимо нарушения липидного обмена было диагностировано нарушение энергетического обмена (ожирение I-III степени или избыточная масса тела), прежде всего, была проведена **оценка эффективности низкокалорийной диеты (НКД)**.

С этой целью отобрано 605 пациентов (188 мужчин и 417 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет с ГЛП, страдающих избыточной массой тела или ожирением I-III степени абдоминального типа.

Всем пациентам до и после курса диетотерапии проведено комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование по системе «Нутритест-ИП», которое включало изучение динамики клинического статуса, антропометрических показателей: измерение роста, массы тела пациента, обхвата талии, бедер, расчет индекса «талия/бедро», а также уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, параметров композиционного состава тела и энергетического обмена, лабораторных показателей (включающих параметры белкового, углеводного и липидного обменов, витаминной обеспеченности, системы ПОЛ-антиоксидантная защита).

Диетотерапия представляла собой назначение на 21 день низкокалорийной диеты (НКД), особенностью которой является уменьшенное количество животных жиров, рафинированных углеводов, холестеринсодержащих продуктов и экстрактивных веществ при содержании белка, соответствующем физиологической норме.

Количество пищевых волокон в рационе составляет 20 г в сутки. Химический состав НКД представлен в табл. 9. Примерное однодневное меню рациона НКД представлено в табл. 10.

Таблица 9. Химический состав и энергетическая ценность НКД

Показатель	Количество
Энергетическая ценность, ккал	1350-1550
Белки, г	70-80
Жиры, г	60-70
Насыщенные жирные кислоты, г	21,08
Полиненасыщенные жирные кислоты, г	16,36
Холестерин, мг	177,71
Углеводы, г	130-150
Пищевые волокна, г	30
Витамины, мг:	
Аскорбиновая кислота(витамин С)	160,62
тиамин (витамин В ₁)	0,53
рибофлавин (витамин В ₂)	2,1
пиридоксин (витамин В ₆)	1,57
ниацин (витамин РР)	11,6
витамин А	0,3
витамин Е	11,3
Минеральные вещества, мг:	
калий	2822
кальций	1007
магний	345
натрий	2124
фосфор	1205
железо	11,47
медь	2,16
цинк	12,4
хром	0,18
марганец	4,63
йод	0,14

Таблица 10. Примерный однодневный рацион НКД

Прием пищи	Количество
<u>Первый завтрак:</u>	
Сырники из творога (нежирного)	100 г
Салат фруктовый	200 г
Кофе черный	200 г
<u>Второй завтрак:</u>	
Яблоко, запеченное без сахара	150 г
Чай зеленый с лимоном	200 г
<u>Обед:</u>	
Суп из сборных овощей	250 г
Куры отварные или запеченные	70 г
Овощное ассорти (помидоры, огурцы, салат, зелень)	250 г
Компот из свежих фруктов без сахара	200 г

<u>Полдник:</u>	
Йогурт	125 г
<u>Ужин:</u>	
Рыба (форель) приготовленная на пару	100 г
Кабачки припущенные	250 г
Чай черный	200 г
<u>На ночь:</u>	
Кефир	200 г
<u>В течение дня:</u>	
Блюдо 1: Хлеб зерновой (или бородинский)	50 г

Помимо этого, была проведена **оценка эффективности диетотерапии с включением компонентов направленного гиполипидемического действия**, добавленными в диетотерапию с целью усиления эффективности НКД у больных с ГЛП.

Клиническая картина больных при поступлении в клинику была достаточно типичной в сравниваемых группах. Выраженность симптомов ИБС зависела от степени тяжести заболевания.

Комплексное обследование больных включало изучение динамики объективных признаков заболевания: антропометрических показателей, уровня АД, ЧСС, параметров липидограммы.

НКД была модифицирована путем включения в нее ФС, растворимых и нерастворимых ПВ и ПНЖК ω -3.

1) Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной фитостеринами (НКД+ФС) включала исследование двух продуктов: спреда и йогурта.

а) Исследование эффективности спреда с ФС проводилось с участием 40 больных, которые были разделены на 2 репрезентативные группы по 20 человек: основную и группу сравнения.

Основную группу больных составили 20 женщин с Ож и ГЛП (возраст 37-69 лет).

Группу сравнения – 20 женщин с Ож и ГЛП (возраст 30-65 лет).

Все больные в течение 3-х недель исследований получали традиционный курс лечения, включавший НКД и медикаментозную терапию. Больные основной группы на фоне НКД получали продукт, содержащий ФС – спред «Vescol» (Финляндия), в количестве 20 г в день, взамен такого же количества подсолнечного масла, входящего в состав базисной диеты. Суточная доза ФС составила 1,5 г.

б) Оценка эффективности гиполипидемического действия НКД с включением йогурта, обогащенного ФС, проводилась с участием 40 больных с ГЛП, разделенных на две репрезентативные группы: основную и группу сравнения.

Основную группу составили 18 больных (4 мужчин и 14 женщины) с Ож и ГЛП (возраст $56,9 \pm 2,10$ лет).

Группу сравнения – 22 пациента (14 женщин и 8 мужчин) с такой же патологией (возраст $57,1 \pm 1,88$ лет).

Пациенты основной группы в течение 3-х недель исследования получали НКД + ФС. В качестве источников фитостеринов (1,5 г в сутки) применялся йогурт Данакор® (компания Данон, Россия), который добавляли к диете по 1 бутылочке (100 мл) в день на второй завтрак для каждого пациента. 1 бутылочке соответствует 1 дозе продукта и обеспечивает поступление 1,5 г фитостеринов.

Больные группы сравнения получали такой же йогурт без ФС (группа плацебо).

2) Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии обогащенной растворимыми ПВ включала изучение гиполипидемического действия альгинатов (в виде СПП и БАД) и растворимого волокна акации (Фибрегам, Россия).

а) Изучение эффективности альгинатов проводилось с участием 40 больных с Ож и ГЛП, которые были разделены на две репрезентативные группы по 20 человек в каждой: основную и группу сравнения.

Основную группу составили 17 женщин и 3 мужчин в возрасте от 18 до 66 лет.

Группу сравнения – 18 женщин и 2 мужчин в возрасте от 26 до 64 лет.

Все пациенты в течение 3-недель исследований получали НКД. Больные основной группы дополнительно получали продукт, являющийся пищевым источником альгинатов – ламинарию гомогенизированную, по 50 г (2 столовые ложки) 2 раза в день (на второй завтрак и полдник). Доза альгинатов составила 6 г в сутки. Общее количество ПВ – 26 г в сутки.

б) Оценка эффективности НКД с включением БАД – источника альгинатов, проводилась с участием 40 пациентов, которые были разделены на основную группу и группу сравнения.

Основная группа – 20 женщин с Ож и ГЛП (возраст $54,4 \pm 0,95$ лет).

Группа сравнения – 20 женщин с Ож и ГЛП (возраст $55,3 \pm 0,83$ лет).

Все пациенты в течение 3-х недель исследований получали НКД. Больные основной группы на фоне НКД получали БАД, содержащую бурые морские водоросли – ламинарию по 2 таблетке в день. Доза альгинатов составила 2 г/сутки. Общее количество ПВ в диете – 22 г.

в) Оценка эффективности НКД, обогащенной растворимым волокном акации (фибрегамом) включала 48 больных с Ож и ГЛП.

Больные всех 3-х групп (по 16 человек в каждой группе) в течение 3-недельного периода исследований в стационарных условиях получали НКД с включением растворимого волокна акации, смеси РПВ и мальтодекстрина. Распределение больных по группам происходило лотерейно.

Первую группу составили 4 мужчин и 12 женщины (в возрасте $55,9 \pm 0,63$ лет).

Вторую группу – 3 мужчин и 13 женщин (в возрасте $57,9 \pm 2,33$ лет).

Третью группу – 2 мужчин и 14 женщин (в возрасте $54,2 \pm 0,63$ лет).

РПВ и смесь РПВ добавлялись к диете в количестве 2 пакетиков в день (по 7,5 г каждый) в третье блюдо для каждого пациента (компот или сок в обед). Общее содержание ПВ в диете составило 35 г в сутки.

3) При оценке эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной НПВ, было обследовано 40 больных с Ож и ГЛП, разделенных на две репрезентативные группы по 20 человек: основную и группу сравнения.

Основную группу составили 17 женщин и 3 в возрасте от 65 до 70 лет.

Группу сравнения – 18 женщин и 2 мужчин в возрасте от 66 до 69 лет.

Все больные в течение 3-х недель исследований получали НКД. Больные основной группы в течение 3-х недель испытаний на фоне НКД получали по 150 г зернового хлеба в сутки с заменой такого же количества хлеба из дневной нормы антиатерогенной диеты редуцированной по калорийности.

Состав продукта: цельное пророщенное зерно пшеницы, дрожжи, соль. Пищевая ценность в 100 г продукта: Белки – 9,2 г. Жиры – 2,0 г. Углеводы – 32,8 г. Пищевые волокна – 12,5 г., из них РПВ – 1,2 г, НПВ – 11,3 г. Энергетическая ценность: 186 ккал/100 г. Общее суточное количество ПВ в диете составило 38,8 г.

4) Оценка эффективности НКД, обогащенной источниками ПНЖК ω -3, проводилась с включением ПНЖК ω -3 в малых, средних и больших дозах.

а) Для оценки эффективности ПНЖК ω -3 в малых и средних дозах было отобрано 80 больных с Ож и ГЛП, разделенных на четыре

репрезентативные группы по 20 человек: 3 основные группы и группу сравнения. Все больные в течение 3-недельного периода исследований получали низкокалорийную диету – НКД.

Больные 1 основной группы (20 женщин, ИМТ $34,8 \pm 1,1$ кг/м², возраст $52,0 \pm 5,1$ г) на фоне НКД получали БАД «Атероблок» – по 1 капсуле 2 раза в день (утром) во время еды.

Больные 2 основной группы (4 мужчин и 16 женщин, ИМТ $36,5 \pm 1,6$ кг/м², возраст $58,5 \pm 3,3$ лет) на фоне НКД получали БАД «Атерон» – по 6 капсул в день во время еды в течение дня.

Больные 3 основной группы (20 женщин, ИМТ $35,6 \pm 1,8$ кг/м², возраст $40,0 \pm 3,2$ лет) на фоне НКД получали БАД «Тандемакс» – по 1 коричневой и 1 прозрачной капсуле 1 раз в день (утром) во время еды.

Группу сравнения составили 20 человек (6 мужчин и 14 женщин, ИМТ $35,3 \pm 2,0$ кг/м², возраст $56,5 \pm 4,8$ лет), которые в течение того же времени получали только НКД.

БАД «Атероблок» представляет собой концентрированный рыбный жир, содержащий омега 3 кислоты в форме этиловых эфиров, полученный из тушек сардин и других видов рыбы. Содержание жира в 1 капсуле 1002 мг – 70% ПНЖК ω -3 (ЭПК – 34,7%, ДГК – 24,3%).

БАД «Атерон» содержит рыбий жир по 418 мг в капсуле. Количество ПНЖК ω 3 – 30%: 18% ЭПК, 12% ДГК.

В составе БАД «Тандемакс» также используется жир морских рыб, содержащий 18% ЭПК, 12% ДГК, а также 60 МЕ витамина А (в 1 г) и 10 МЕ витамина D (в 1 г).

Жирнокислотный состав БАД с ПНЖК ω 3 представлен в табл. 11.

Таблица 11. Жирнокислотный состав применяемых БАД

Показатели	«Атероблок»	«Атерон»	«Тандемакс»
С 20 : 5	32,74	18,0	18,0
С 22 : 6	24,26	12,0	12,0
Сумма ПНЖК ω 3	67,55	30,0	35,44
Суточная доза БАД	2 капсул.	6 капсул.	1 прозр. кап.
Сумма ПНЖК ω -3 /сут.	1,5 г	0,5 г	0,3 г
% от адекватного уровня	150%	50%	30%

б) При оценке эффективности гиполипидемического воздействия диетотерапии, обогащенной источниками ПНЖК ω -3 в больших дозах в качестве их источника использовали Эйконол, изготовленный из скумбрии (НПП «Тринита»), который добавляли в диету взамен такого же количества растительного масла. Для уменьшения неприятных ощущений и лучшей переносимости рыбий жир давали вместе с 100 г томатного сока.

В исследование было включено 146 пациентов с ИБС и ГЛП, разделенные на время проведения исследования на 2 группы.

Первую группу составили 83 пациента, которые в течение 3-х недель получали НКД с соотношением ПНЖК ω -6/ ω -3, равном 10,3.

Вторую группу составили 63 пациентов, которые в течение такого же периода получали модифицированную НКД с включением 10 г эйконола, который добавляли в рацион взамен 10 г подсолнечного масла.

Соотношением ПНЖК ω -6/ ω -3 составляло 3,3, сумма ПНЖК ω -3 равнялась 3 г в день (НКД + ПНЖК ω -3).

Жирнокислотный состав Эйконола представлен в табл. 12.

Таблица 12. Жирнокислотный состав Эйконола

Жирный кислоты в граммах на 100 г продукта	Рыбий жир (Эйконол)
Полинасыщенные ЖК, из них:	26,27
Линолевая	2,20
Линоленовая	0,46
Октадекатетраеновая	6,17
Арахидоновая	-
Эйкозопентаеновая	6,79
Докозопентаеновая	1,23
Докозагексаеновая	9,42

Третий этап выполнения работы включал в себя разработку специализированных пищевых продуктов (СПП) гиполипидемической направленности и оценку их эффективности.

Общий дизайн исследования представлен на рис. 1.

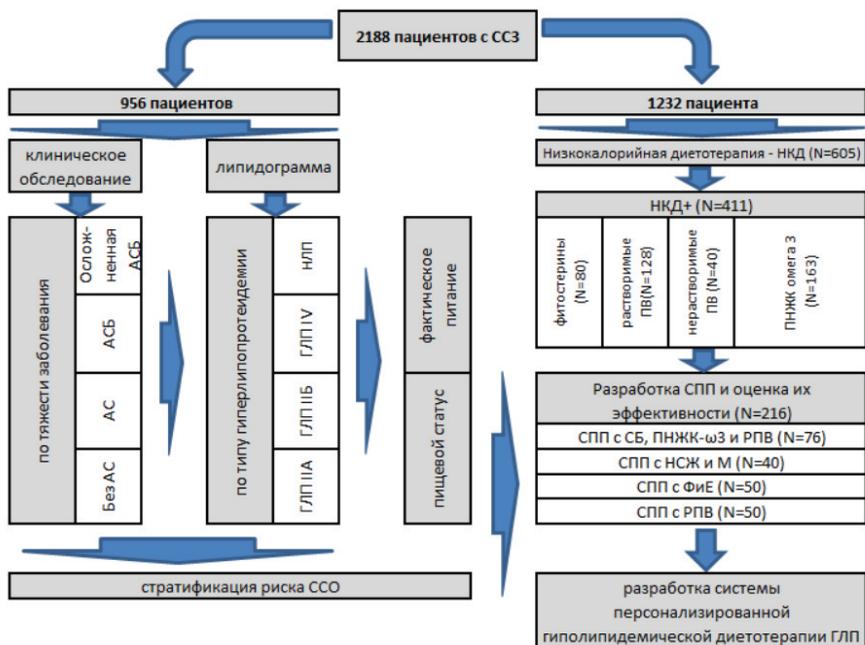


Рисунок 1 – Дизайн выполнения работы

Методы исследования

Стационарное обследование и наблюдение пациентов проводилось в отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

В работе использованы клинические, функциональные, биохимические, расчетные и статистические методы исследования, характеристика которых представлена ниже.

Исследование клинического статуса включало в себя подробный опрос пациентов с изучением их жалоб и анамнеза заболевания, а также факторов риска развития заболеваний ССС, тщательный клинический осмотр с измерением величины АД, подсчетом ЧСС и определением характера пульса, инструментальное обследование функциональной активности ССС и выраженности АСБ (ЭКГ, ЭХО КГ, СМАД, СМЭКГ по Холтеру, УЗИ МАГ и БЦА, исследование ОПСС).

Клинико-инструментальная диагностика пищевого статуса включала в себя оценку фактического питания и физической активности в домашних условиях, антропометрические исследования, оценку композиционный состав тела, исследование энергетического обмена (ЭО) с определением суточной экскреции азота, исследование показателей метаболизма покоя и обмена макронутриентов.

Антропометрические методы включали в себя измерение массы тела, роста, окружности талии и обхвата бедер (ОБ), толщины подкожных жировых складок, окружностей различных частей тела, расчет ряда индексов и соотношений.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кеттел:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$$

Для классификации ожирения использованы критерии ВОЗ: ИМТ < 18,5 кг/м² – недостаточная масса тела, 18,5-24,9 кг/м² – нормальная масса тела, 25-29,9 кг/м² – избыточная масса тела, ≥ 30 кг/м² – ожирение (30-34,9 кг/м² – ожирение I степени, 35-39,9 кг/м² – ожирение II степени, 40 кг/м² и более – ожирение III степени).

Индекс формы тела рассчитывали по формуле Nir Y. Krakauer и Jesse C. Krakauer:

$$\text{ИФТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Обхват талии (м)} \div (\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}^{2/3} \times \text{Рост (м)}^{1/2})$$

Норма < 0,083. Превышение означает повышенный риск ССО; значение 0,091 представляет удвоение относительного риска.

Исследование композиционного состава тела проводили методом биоимпедансного анализа состава тела (БИА) с помощью анализатора «Inbody 520» (Корея). Исследования состава тела проводили не ранее, чем через 2 часа после приема пищи в положение больного лежа на спине. На кожу тыльной поверхности правой кисти и стопы наклеивали по два одноразовых электрода, к которым прикрепляли клеммы прибора. Оценивалось содержание общей жидкости (кг), мышечной массы (кг), жировой массы (кг) и тощей массы тела (кг).

Исследование ОО проводили методом непрямой калориметрии с использованием метабологафа «CORTEX Biophysik MetaMax® 3B portable CPX system» (CORTEX, Германия), данные обрабатывались при помощи программного обеспечения «CORTEX Biophysik MetaSoft® CPX testingsoftware» (CORTEX, Германия). Проводилось прямое измерение газообмена, включая потребление O₂ и выделения CO₂ во вдыхаемом/выдыхаемом воздухе, вентиляции, внешней температуры и

давления. Во время тестирования пациент находился в положении лежа, дышал через датчик объема/потока, закрепленный на небольшой лицевой маске.

Исследование проводилось утром, натощак в комнате, в которой созданы условия физиологического комфорта – температура 23°C, шумо- и светоизоляция. У всех пациентов накануне исследования проводился сбор суточной мочи для определения потерь азота за сутки и последующего расчета среднесуточных потерь белка. За 24 часа до исследования были отменены все физиотерапевтические процедуры, двигательная активность предельно сокращена. Последний прием пищи накануне исследования – в 6 часов вечера.

Используя значение суточной мочевины вычисляется остаточный азот по формуле:

$$\text{баланс азота (г/день)} = N_{\text{вход}} - (N_{\text{эскр.}} + A_3),$$

где N – остаточный азот (г/сут.), M – мочевина (г/сут.), V – объем суточной мочи (л).

Расчет скорости окисления белков, жиров и углеводов проводили с использованием уравнения Вейра:

$$REE \text{ (ккал/сут)} = (3.94 * VO_2 + 1.1 * V CO_2) * 1.44 - 2.17 * AM^*,$$

где REE – основной обмен в состоянии отдыха, VCO_2 – минутный объем выделяемого CO_2 (л/мин), VO_2 – минутный объем потребляемого O_2 (л/мин), AM^* – азот мочевины, экскретируемый с мочой в течение суток в граммах / сутки, скорректированный на величину баланса азота. В этом уравнении скорректированный член AM^* по сути является скоростью окисления белка, выраженным в ккал/сутки, который может быть переведен в единицу ккал/сутки после деления на коэффициент 4.1.

После вычета белковой квоты из общей скорости окисления остается скорость окисления, обусловленная жирами и углеводами (в основном глюкозой и жирными кислотами). Использование небелкового ДК позволяет вычислить пропорции окисляемого жира и углевода в процентах или долях, принимая во внимание то, что ДК при окислении чистой глюкозы составляет 1.0, а ТГ – 0.7. После умножения пропорций на величину небелкового ЭО получали величины скоростей окисления жиров и углеводов в граммах/сутки или в ккал/сутки (после умножения на коэффициенты Аत्वоттера: 1г белка – 4,1 ккал, 1 г жира – 9,3 ккал, 1 г углевода – 4,0 ккал).

Дополнительно рассчитывалась наиболее информативная характеристика энергетического обмена – удельная скорость метаболизма (УСМ), получаемая делением величины REE на массу тела (ккал/кг час). Стандартно принятой величиной УСМ считается величина 1.0 – для мужчин и

0.9 – для женщин. Уровень УСМ характеризует величину энергетических возможностей организма (аналог мощности), а ее снижение расценивается, как тотальное снижение энергетического потенциала или энергетическая недостаточность.

Вычислялся следующий перечень показателей, характеризующих индивидуальные особенности метаболизма основных пищевых веществ и энергии:

- ЭП – скорость энерготрат в покое, ккал/сутки;
- ЭП/МТ – удельная скорость метаболизма, ккал/сутки на 1 кг массы тела;
- СОБ – скорость окисления белка (по скорости экскреции мочевины), грамм /сутки;
- СОЖ – скорость окисления жира (КОЖ * НЭП), грамм/сутки;
- СОУ – скорость окисления углеводов (КОУ * НЭП), грамм/сутки;
- СОБ/МТ – удельная скорость окисления белка, грамм/сутки на 1 кг массы;
- СОЖ/МТ – удельная скорость окисления жира, грамм/сутки на 1 кг массы;
- СОУ/МТ – удельная скорость окисления углеводов, грамм/сутки на 1 кг массы.

Оценка фактического питания больных в домашних условиях проводилась частотным методом с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», разработанной ФГБУ «НИИ питания» РАМН [«Анализ состояния питания человека» версия 1.2, зарегистрирована российским агентством по патентам и товарным знакам 09.02.04, №2004621397©ГУ НИИ питания РАМН, 2003 – 2005 гг.].

Анализовалась энергетическая ценность рациона питания, уровень потребления макронутриентов (белков, жиров и углеводов), холестерина, НЖК, МНЖК, ПНЖК (ω -3 и ω -6), добавленного сахара и крахмала, пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ. Полученные результаты сопоставлялись с нормативными параметрами.

Лабораторные исследования включали изучение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических маркеров липидного, белкового и углеводного обмена, параметров функциональной активности гепато-билиарной системы, свертывающей системы крови, показателей гормонального профиля, электролитного обмена, витаминного статуса, продуктов перекисного окисления липидов и ферментов системы антиоксидантной защиты.

Биохимические исследования проводили с использованием биохимического анализатора «Konelab 30i» фирмы «Thermo Clinical LabSystems» (Финляндия).

Биохимические маркеры липидного обмена оценивали путем определения содержания ОХС крови (норма $\leq 5,0$ ммоль/л), ТГ (норма $\leq 1,7$ ммоль/л), ХС ЛПВП (норма $\geq 1,0$ ммоль/л). Уровень ХС ЛПОНП определяли расчетным способом, делением количества ТГ на коэффициент 2,2 (норма $\leq 0,77$ ммоль/л); уровень ХС ЛПНП по формуле Фридвальда – вычитанием суммы ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП из количества ОХС (норма $\leq 2,8$ ммоль/л). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н.Климова (норма $\leq 3,5$ ммоль/л). Дополнительно определялось содержание ХС- неЛПВП (оптимальный уровень $<3,8$ ммоль/л), ЛП(а) (норма 70-180 мкг/мл), апо-А1 (норма 1,08-2,25 г/л) и апо-В (норма 0,66-1,44 г/л), а также их соотношение (норма $<0,9$).

Биохимические маркеры белкового обмена включали оценку в сыворотке крови количества общего белка (норма 65-85 г/л), мочевины (норма 2,6-7,2 ммоль/л), мочевой кислоты (норма 140-340 мкмоль/л), креатинина (норма 3,9-5,8 ммоль/л)

Биохимические маркеры углеводного обмена – оценку уровня глюкозы (норма 3,9-6,1 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (норма 4,5-6 %), инсулина (норма 1,9-23 мкМЕ/мл), С-пептида (норма 0,01-400 нг/мл), индекса инсулинорезистентности НОМА (норма 0-2,7). Индекс НОМА вычислялся по следующей формуле: глюкоза (ммоль/л)×инсулин (мкМЕ/мл)/22,5 (норма 0-2,7).

Параметры функциональной активности гетапо-билиарной системы включали оценку уровня общего билирубина (норма 8,5-20 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, норма 0-35 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, норма 0-35 Ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, норма 35-117 Ед/л), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ, норма 7-32 Ед/л).

Функциональная активность системы гемостаза оценивалась определением уровня фибриногена (ФН), МНО, протромбинового времени (ПВ), протромбиновой активности (ПА). Референсные значения ФН составили 276-471 мг%, МНО – 0,9-1,2, ПВ – 9,4-12,5 секунд, ПА – 70-130%.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта (мл/минуту).

$$\text{СКФ} = \frac{88 * (140 - \text{возраст, годы}) * \text{масса тела, кг}}{72 * \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

для женщин результат умножается на 0,85.

Норма ≥ 90 мл/мин/1,73м².

Статистическая обработка результатов исследований проводилась согласно общепринятым методам. Для оценки относительного разброса использовался коэффициент вариации V, который характеризует однородность показателя и позволяет сравнивать однородность разных показателей, независимо от их масштаба и единиц измерения.

Проверка соответствия распределения значений показателя закону нормального распределения производилась с помощью критерия согласия Пирсона.

Для описания структуры показателя использовались среднее значение и ошибка среднего в формате $M \pm m$ (для данных, соответствующих критерию нормальности распределения).

Для бинарных и номинальных показателей проводился частотный анализ с оценкой доли структуру каждого значения, а также проверка гипотезы об однородности встречаемости признаков с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов – на основе непараметрического критерия Фридмана. В случае нормальности распределения данных – по t-критерию Стьюдента.

Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых выборок, и с использованием критерия МакНеймера в случае зависимых выборок.

Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

ГЛАВА 6. Эффективность стандартной диетотерапии антиатерогенной направленности

В данном исследовании средний ИМТ в группе с ГЛП IА типа составил $38,83 \pm 8,72$ кг/м², в группе с ГЛП II типа – $39,69 \pm 7,76$ кг/м², в группе с ГЛП IV типа – $42,48 \pm 8,65$ кг/м², а в группе с НЛП – $41,44 \pm 9,84$ кг/м². Это свидетельствует о наличии у значительного большинства пациентов исследуемых групп больных ожирения II и/или III степени и необходимости проведения мероприятий по редукции массы тела.

На рис. 2 представлены результаты сравнительного анализа соответствия фактических потребностей больных в пищевых веществах и энергии и химического состава основных стандартных диет.

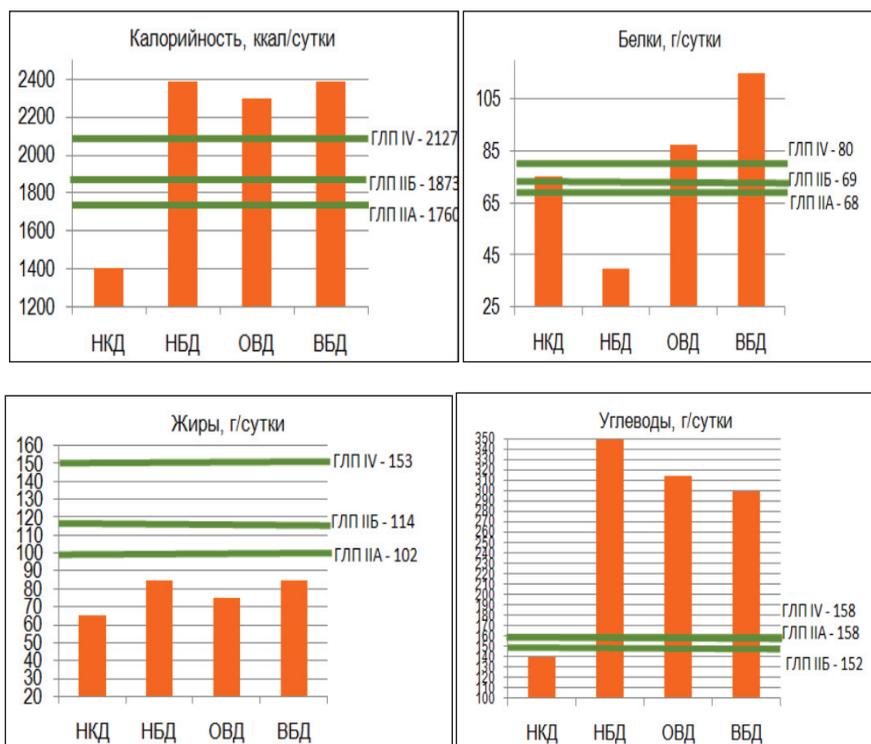


Рисунок 2. Энергетическая ценность и макронутриентный состав основных диет, применяемых в диетотерапии пациентов с ССЗ

Состав стандартных диет регламентирован Приказом МЗ РФ от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»

Как видно из диаграмм, с учетом наличия ожирения, химического состава рациона, потребностей в энергии и макронутриентах больных ГЛП, наиболее подходящей для пациентов всех изучаемых типов ГЛП является низкокалорийная диета (НКД).

С целью оценки эффективности применения стандартной диетотерапии антиатерогенной направленности обследованы 605 пациентов с ГЛП и ожирением (188 мужчин и 417 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет, которые в течение 21 дня наблюдения получали НКД.

Результаты проведенного курса лечения показаны в табл. 13. ()

Таблица 13. Динамика жалоб пациентов при проведении диетотерапии (M±m)

Показатель		Избыт. масса тела	Δ, %	Ожирение I степени		Ожирение II степени		Ожирение III степени	
					Δ, %		Δ, %		Δ, %
Одышка	1	42	6	88	6	126	6	185	59
	2	17	0	30	6	49	1	75	
Отеки голеней	1	17	9	48	9	70	9	132	92
	2	1	4	1	8	5	3	11	
Головная боль	1	53	9	103	9	117	9	135	95
	2	2	6	3	7	7	4	7	
Головокруж-е	1	39	9	63	9	62	9	79	53
	2	1	7	2	7	5	2	37	
Боли в сердце	1	36	7	69	8	89	8	85	54
	2	10	2	10	6	15	3	39	
Нарушения ритма	1	29	8	44	9	65	8	67	87
	2	4	6	3	3	11	3	9	
Избыточный вес	1	43	4	134	3	157	3	195	29
	2	24	4	88	4	105	3	139	
Жалобы со стороны ЖКТ	1	23	8	36	8	35	8	36	78
	2	3	7	5	6	4	9	8	
Жалобы со стороны ОДА	1	29	5	49	7	48	7	94	60
	2	14	2	12	6	12	5	38	
Жалобы со стороны НС	1	13	6	34	6	21	8	42	76
	2	4	9	12	5	3	6	10	

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения

Улучшения клинического статуса проявлялось в купировании отеков, головной боли и боли в области сердца, исчезновении ощущения перебоев в работе сердца, уменьшении слабости и одышки при физической нагрузке, повышении толерантности к физической нагрузке у большинства больных

В тоже время следует обратить особое внимание на то, что у пациентов ГЛП с ожирением II и III степени изначально в большей степени были выявлены признаки недостаточности кровообращения (одышка при физической нагрузке и в покое и отеки голеней), а динамика их (Δ снижения) после лечения отмечена на общем уровне. На основании чего можно сделать вывод о несколько меньшей эффективности проведенного курса лечения, в плане динамики клинического статуса, у данной категории больных.

Анализ антропометрических данных и композиционного состава тела у всех групп пациентов показал заметную позитивную динамику снижения массы тела, обхвата талии и содержания жировой массы после проведенного курса диетотерапии, прямо пропорциональную степени выраженности ожирения (табл. 14).

В частности, у пациентов с избыточной массой тела обхват талии и соотношение ОТ/ОБ уменьшились в результате лечения на 2% и 1%, а у пациентов ГЛП с ожирением III степени статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшились на 6% и 4%.

Редукция жировой массы тела у пациентов без ожирения составила 2,3%, у пациентов с ожирением I степени – статистически значимо 3,1% ($p < 0,001$), у пациентов с ожирением II степени – статистически значимо 3,4% ($p < 0,01$), а у пациентов с ожирением III степени – статистически значимо 4% ($p < 0,001$).

Увеличение количества тощей массы тела статистически значимо составило 3,7% ($p < 0,05$), 7,5% ($p < 0,01$), 8,7% ($p < 0,001$) и 8,1% ($p < 0,001$), соответственно. Иными словами, антропометрические параметры и композиционный состав тела у пациентов с выраженным ожирением в результате проведенного традиционного курса лечения изменились (улучшились) в большей степени, пропорционально степени выраженности ожирения.

Уровень систолического АД (табл. 15) статистически значимо снизился в результате проведенного курса лечения на 18-19% ($p < 0,001$), диастолического АД статистически значимо снизился на 16-17% ($p < 0,001$), частота сердечных сокращений статистически значимо уменьшилась на 7-12% ($p < 0,001$).

Таблица 14. Динамика показателей состава тела при проведении диетотерапии (M±m)

Показатель		Избыт. масса тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	а t (p)	б t (p)	в t (p)
Масса тела, кг	1	76,5±1,10	90,0±0,92	104,5±0,97	131,8±1,6	9,41 p<0,001	19,1 p<0,001	28,8 p<0,001
	2	73,3±1,03 *	84,9±0,86 ***	97,7±1,03 ***	123,3±1,4 ***			
ИМТ, кг/м ²	1	27,8±0,18	32,8±0,11	37,4±0,11	47,0±0,38	23,7 p<0,001	45,5 p<0,001	45,7 p<0,001
	2	26,5±0,17 ***	31,0±0,12 ***	35,0±0,22 ***	44,0±0,36 ***			
ОТ, см	1	84,1±1,13	92,5±0,81	100,8±1,03	130,4±0,9	6,04 p<0,001	10,9 p<0,001	31,6 p<0,001
	2	82,3±1,09	89,5±0,78 ***	97,1±0,95 **	123,0±1,0 ***			
ОБ, см	1	90,3±1,45	95,6±1,00	101,3±0,99	120±0,65	3,01 p<0,01	6,27 p<0,001	18,6 p<0,001
	2	88,9±1,58	93,3±0,98	98,3±0,84 *	116±0,58 ***			
ОТ/ОБ	1	0,94±0,01	0,97±0,01	1,00±0,01	1,10±0,01	2,12 p<0,05	4,24 p<0,001	11,3 p<0,001
	2	0,93±0,01	0,96±0,01	0,99±0,01	1,06±0,01 **			
ЖМ, кг	1	34,7±0,48	38,2±0,31	43,9±0,31	54,3±0,24	6,13 p<0,001	16,1 p<0,001	36,5 p<0,001
	2	33,9±0,49	37,0±0,33 ***	42,4±0,33 **	52,1±0,23 ***			
ТМ, кг	1	40,9±0,63	51,8±0,91	60,6±1,02	77,5±1,16	9,8 p<0,001	16,4 p<0,001	27,7 p<0,001
	2	39,4±0,80*	47,9±0,90 **	55,3±0,95 ***	71,2±1,09 ***			

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

Таблица 15. Динамика показателей центральной гемодинамики при проведении диетотерапии (M±m)

Показатель		Избыт. масса тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	а t (p)	б t (p)	в t (p)
САД, мм рт.ст.	1	145,5±2,2	144,5±1,6	149,6±1,4	150,6±1,4	0,38	1,59	1,98
	2	117,4±1,2 ***	118,8±0,8 ***	121,3±0,6 ***	122,1±0,6 ***			
ДАД, мм рт.ст.	1	90,5±1,3	91,1±0,9	92,5±0,8	94,0±0,9	0,38	1,32	2,28 p<0,05
	2	76,2±0,8 ***	76,5±0,6 ***	77,4±0,5 ***	77,9±0,5 ***			
ЧСС, уд/мин.	1	75,4±1,2	72,3±0,8	74,9±0,8	78,8±0,9	2,12 p<0,05	0,34	2,28 p<0,05
	2	68,1±0,7 ***	67,4±0,5 ***	69,0±0,5 ***	69,1±0,5 ***			

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

Таблица 16. Динамика биохимических показателей при проведении диетотерапии (M±m)

Показатель		Избыт. масса тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	а t (p)	б t (p)	в t (p)
ОХС, ммоль/л	1	6,05±0,16	6,14±0,10	5,92±0,09	5,61±0,08	0,48	0,71	2,46 p<0,05
	2	5,08±0,13 ***	5,04±0,07 ***	4,86±0,07 ***	4,66±0,06 ***			
ТГ, ммоль/л	1	1,62±0,12	1,80±0,08	1,91±0,07	1,85±0,06	1,25	2,09 p<0,05	1,71
	2	1,37±0,12	1,46±0,05 **	1,52±0,04 ***	1,63±0,04 **			
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,50±0,05	1,34±0,03	1,26±0,03	1,21±0,02	2,74 p<0,01	4,12 p<0,001	5,39 p<0,001
	2	1,41±0,04	1,24±0,03 *	1,16±0,03 *	1,08±0,02 ***			
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	3,82±0,13	4,00±0,10	3,79±0,08	3,57±0,07	1,10	0,20	1,69
	2	3,05±0,09 ***	3,15±0,07 ***	3,04±0,06 ***	2,85±0,06 ***			
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,74±0,05	0,82±0,04	0,87±0,03	0,84±0,03	1,25	2,23 p<0,05	1,71
	2	0,62±0,05	0,66±0,02 **	0,69±0,02 ***	0,73±0,02 *			
КА, Ед	1	3,34±0,15	3,89±0,12	4,04±0,12	3,92±0,10	2,86 p<0,01	3,64 p<0,001	3,22 p<0,01
	2	2,80±0,12 *	3,30±0,10 **	3,52±0,10 **	3,57±0,09 **			
Мочевина, ммоль/л	1	5,59±0,19	5,64±0,15	5,45±0,13	5,58±0,15	0,21	0,61	0,04
	2	5,26±0,16 *	5,40±0,13	5,28±0,15	5,60±0,18			
Мочевая кислота, мкмоль/л	1	308,7±10,5	343,1±7,44	378,1±6,9	420,3±7,1	2,67 p<0,01	5,52 p<0,001	8,8 p<0,001
	2	276,4±8,2	323,1±7,05	364,4±8,2	421,9±8,7			
Креатинин, мкмоль/л	1	75,6±1,70	76,1±1,37	75,9±1,24	73,9±1,20	0,23	0,14	0,82
	2	77,7±1,57	78,4±1,63	79,2±1,43	77,4±1,28 *			
Глюкоза, ммоль/л	1	5,54±0,21	5,72±0,11	5,74±0,10	6,08±0,11	0,76	0,86	2,28 p<0,05
	2	5,35±0,13	5,36±0,08 **	5,40±0,07 **	5,58±0,06 ***			
Общий билирубин, ммоль/л	1	15,7±0,71	15,4±0,49	16,2±0,53	16,3±0,47	0,35	0,56	0,7
	2	14,2±0,53	19,9±0,78 ***	13,8±0,39 ***	14,3±0,41 **			
АСТ, Ед/л	1	22,7±1,09	24,3±0,94	30,4±1,53	34,1±1,91	1,11	4,1	5,18 p<0,001
	2	22,7±0,96	23,5±0,64	30,3±1,47	33,6±1,40			
АЛТ, Ед/л	1	27,6±1,83	28,7±1,44	37,6±2,03	41,7±2,37	0,47	3,66 p<0,001	4,71 p<0,001
	2	27,0±1,84	27,7±1,22	40,0±2,39	44,9±2,11			

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

Динамика клинико-биохимических показателей крови больных ГЛП и ожирением разной степени под влиянием проведенного курса лечения имела однонаправленные тенденции, независимо от степени выраженности заболевания (табл. 16).

В частности, уровень ХС ЛПНП статистически значимо снизился у пациентов ГЛП с избыточной массой тела на 20% ($p<0,001$), у пациентов с ожирением I степени – на 21% ($p<0,001$), при ожирении II степени – на 20% ($p<0,001$) и при III степени – на 20% ($p<0,001$).

Уровень ОХС статистически значимо снизился, соответственно, на 16% ($p<0,001$), 18% ($p<0,001$), 18% ($p<0,001$) и 17% ($p<0,001$).

Итоговая дельта снижения ТГ составила 15% в группе пациентов без ожирения, 19% ($p<0,01$) – при ожирении I ст., 20% ($p<0,001$) – при II ст. и 12% ($p<0,01$) – при III степени.

То есть у пациентов с ожирением III степени динамика уровня ТГ в результате проведенного курса диетотерапии была выражена в несколько меньшей степени, чем у других категорий больных.

Похожая тенденция отмечена в динамике уровня ХС ЛПВП, который у пациентов с избыточной массой тела снизился на 6%, у пациентов с ожирением I ст. – на 8% ($p<0,05$), с ожирением II ст. – на 8% ($p<0,05$) и III степени – на 11% ($p<0,001$).

Учитывая, что ХС ЛПВП оказывает антиатерогенное воздействие, снижение уровня ХС ЛПВП в результате проведенного курса лечения является некоторым нежелательным моментом.

Проведенный курс диетотерапии оказал позитивное влияние на углеводный обмен больных ГЛП с ожирением. Так, концентрация глюкозы крови статистически значимо снизилась у больных ожирением I и II ст. – на 6% ($p<0,01$), у больных ожирением III ст. – на 8% ($p<0,001$).

У пациентов с избыточной массой тела уровень глюкозы крови в результате проведенного курса лечения изменился незначительно.

Таким образом, у пациентов с ГЛП и ожирением III степени проведенный курс лечения сопровождался несколько большей эффективностью воздействия на углеводный обмен и способствовал нормализации исходного повышенного у них среднего уровня гликемии.

В результате проведенных исследований было установлено, что диетотерапия антиатерогенной направленности и пониженной калорийности у больных ожирением и ГЛП приводит к значительному улучшению клинического статуса, нормализации показателей центральной гемодинамики

(АД и ЧСС), улучшению антропометрических показателей и параметров композиционного состава тела, выраженному улучшению показателей биохимического анализа крови.

Ее применение способствует редукции в сыворотке крови уровня ОХС на 17%, ТГ на 16,5%, ХС ЛПНП на 20%, т.е. сопровождается хорошим гиполипидемическим эффектом, но недостаточным для достижения целевых уровней липидограммы у данной категории больных.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска дополнительных методов алиментарной коррекции имеющихся нарушений липидного обмена у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 7. Эффективность диетотерапии, обогащенной фитостеринами

Следующий этап выполнения работы заключался в изучении эффективности диетотерапии с включением компонентов направленного гипополипидемического воздействия. По принципам доказательной медицины и на основании многочисленных литературных данных к таковым были отнесены источники фитостеринов, пищевых волокон и ПНЖК $\omega 3$.

Вероятные эффекты коррекции в сыворотке крови уровней ОХС, ХС ЛПНП и ТГ от применения которых описаны в главе 1.

Цель данного раздела работы – доказать эффективность их применения в диетотерапии ГЛП ПА, ГЛП ПБ и ГЛП IV типов.

Изучение эффективности спреда, обогащенного ФС

С целью изучения эффективности диетотерапии, обогащенной ФС в составе спреда, у 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное исследование. Клиническая картина больных при поступлении в клинику была достаточно типичной в сравниваемых группах. Подробная характеристика пациентов, включенных в это и последующие исследования, критерии включения/невключения, характеристика химического состава БАД и СПП и сравнительная характеристика применяемых рационов представлены в главе 5.

Результаты данного исследования показали его хорошую переносимость. Хорошие органолептические свойства и переносимость обогащения диетотерапии ФС, отсутствие аллергических реакций, диспепсии или каких-либо других побочных явлений.

Отмечено заметное улучшение клинического статуса под влиянием проведенной диетотерапии. В частности, у большинства больных уменьшились или исчезли головная боль, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца. Динамика клинических симптомов, отмечаемых у больных ГЛП, представлена в табл. 17.

Как видно из таблицы, уровень систолического АД статистически значимо снизился в процессе лечения (в течение 3-х недель) у больных основной группы и группы сравнения на 20,0% ($p < 0,01$) и 18,0% ($p < 0,01$), диастолического – на 18,0% ($p < 0,01$) и 15,0% ($p < 0,05$). ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп.

Таблица 17. Динамика уровня АД, ЧСС, антропометрических показателей больных под влиянием НКД, обогащенной фитостеринами ($M \pm m$)

Клинические признаки		НКД	НКД + ФС
САД, мм рт. ст.	1	146,0 ± 2,12	150,0 ± 2,35
	2	121,1 ± 2,0**	120,4 ± 2,57**
ДАД, мм рт. ст.	1	96,8 ± 2,59	98,2 ± 2,52
	2	82,3 ± 1,8*	80,5 ± 2,67**
ЧСС, уд. в мин.	1	82,2 ± 2,50	89,2 ± 2,76
	2	69,3 ± 2,92	73,4 ± 2,93
ИМТ, кг/м ²	1	33,4 ± 2,51	34,9 ± 1,85
	2	31,7 ± 1,98	32,8 ± 2,07
Редукция массы тела, г/сутки	2	-184,3	-300,0

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Степень снижения избыточной массы тела и ИМТ в процессе лечения больных соответственно составляла 6% и 5%. Потеря массы тела равнялась 300,0 г и 184,3 г в день.

Анализ изменения показателей биохимических исследований представлен в табл. 18.

Таблица 18. Динамика биохимических показателей больных под влиянием проведенной диетотерапии, обогащенной фитостеринами ($M \pm m$)

Показатели		НКД	НКД + ФС
ОХС, ммоль/л	1	7,12 ± 0,22	6,48 ± 0,27
	2	5,96 ± 0,27*	4,73 ± 0,29*
ТГ, ммоль/л	1	1,92 ± 0,25	2,01 ± 0,20
	2	1,75 ± 0,27	1,67 ± 0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19 ± 0,13	1,37 ± 0,11
	2	1,09 ± 0,17	1,16 ± 0,10
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,87 ± 0,15	0,91 ± 0,12
	2	0,79 ± 0,15	0,80 ± 0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,06 ± 0,21	4,20 ± 0,25
	2	4,08 ± 0,14*	2,77 ± 0,19**
КА	1	4,98 ± 0,26	3,73 ± 0,20
	2	4,46 ± 0,21	3,07 ± 0,26*

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Показано, что включение источника фитостероидов в качестве дополнения к базисной диете способствовало статистически значимому ($p < 0,05$) снижению в сыворотке крови уровня общего холестерина на 27%, а в группе сравнения на 16%.

Снижение уровня ХС ЛПНП составляло соответственно на 32% и 19%. Концентрация в сыворотке крови триглицеридов и ХС ЛПОНП статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась (на 16%) только у больных основной группы, получавших источник фитостероидов, а у пациентов группы сравнения в процессе лечения практически не изменялась.

Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных всех группы имело тенденцию к снижению. Величина коэффициента атерогенности статистически значимо снизилась у больных основной группы на 18% ($p < 0,05$), а у пациентов группы сравнения – на 11%.

Таким образом, включение источника фитостероидов в антиатерогенную диету больных с ГЛП способствовало усилению ее гиполипидемического действия, что проявлялось более значительным, чем у пациентов группы сравнения, снижением в сыворотке параметров липидограммы крови, с преимущественной динамикой уровня в сыворотке крови ОХС (т.е. гипохолестеринным воздействием).

Изучение эффективности йогурта, обогащенного ФС

Наряду с этим изучали эффективность йогурта, обогащенного ФС, в диетотерапии 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Результаты исследования показали, что пациенты хорошо переносили диетотерапию. За весь период клинических испытаний не было отмечено ни одного случая непереносимости исследуемого продукта, диспепсических явлений, аллергических реакций и других побочных эффектов.

Уровень САД снизился в процессе лечения у больных основной группы и группы сравнения приблизительно одинаково – на 7,5% и 8,0%, ДАД – на 7,5% и 6,0%. ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп.

Степень снижения ИМТ в процессе лечения больных основных групп и группы сравнения была также идентична и составляла 6% от исходной величины. Среднесуточная потеря массы тела для больных основных групп и группы сравнения равнялась соответственно 276,7 г и 262,3 г.

Результаты биохимических исследований показаны в табл. 19.

Таблица 19. Динамика биохимических показателей у больных ССЗ под влиянием диеты, обогащенной фитостеринами ($M \pm m$)

Показатели		НКД	НКД + ФС
ОХС, ммоль/л	1	6,25 ± 0,14	6,48 ± 0,27
	2	5,54 ± 0,20*	4,73 ± 0,29*
ТГ, ммоль/л	1	1,81 ± 0,14	1,67 ± 0,15
	2	1,68 ± 0,12	1,47 ± 0,13
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,25 ± 0,06	1,40 ± 0,08
	2	1,20 ± 0,06	1,27 ± 0,07
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,82 ± 0,06	0,76 ± 0,07
	2	0,76 ± 0,05	0,67 ± 0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	4,18 ± 0,10	4,07 ± 0,08
	2	3,56 ± 0,17*	3,18 ± 0,12**
КА	1	4,31 ± 0,31	3,68 ± 0,26
	2	3,91 ± 0,34	3,23 ± 0,25
Общий билирубин, ммоль/л	1	16,8 ± 1,53	15,9 ± 1,24
	2	13,7 ± 1,32	13,8 ± 1,16
АСТ, Ед/л	1	23,2 ± 1,43	24,1 ± 2,71
	2	21,0 ± 0,81	23,4 ± 1,76
АЛТ, Ед/л	1	29,5 ± 3,54	31,8 ± 6,63
	2	26,0 ± 2,05	33,1 ± 4,62
Протромбиновая активность, %	1	88,6 ± 1,56	90,6 ± 3,83
	2	89,3 ± 3,00	82,8 ± 3,98
МНО	1	1,11 ± 0,01	1,12 ± 0,08
	2	1,12 ± 0,04	1,26 ± 0,11
Фибриноген, мг%	1	457,5 ± 21,2	466,0 ± 22,0
	2	443,2 ± 18,4	444,0 ± 18,7

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения,

* при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Как видно из этой таблицы, добавление ФС к базисной антиатерогенной диете способствовало статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС на 18% ($p < 0,01$), а в группе сравнения – на 11% ($p < 0,05$).

Снижение уровня ХС ЛПНП составляло, соответственно, 22% ($p < 0,01$) и 15% ($p < 0,05$).

Концентрация в сыворотке крови триглицеридов и ХС ЛПОНП снизилась (на 12%) только у больных основной группы, получавших продукт, обогащенный фитостеринами.

Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных всех группы имело тенденцию к снижению.

Величина коэффициента атерогенности снизилась у больных основной группы на 12%, а у пациентов группы сравнения – на 9%.

Существенной динамики остальных изучаемых показателей у пациентов всех групп отмечено не было.

Таким образом, общая динамика параметров липидограммы свидетельствует о том, что дополнительное применение фитостеринов на фоне базовой антиатерогенной диетотерапии способствовало ее позитивному воздействию на уровень ОХС и ЛПНП в сыворотке крови.

В результате проведенных исследований можно сделать вывод, что наиболее целесообразно применение источников фитостеринов у пациентов с ГЛП ПА и ПБ типов.

ГЛАВА 8. Эффективность диетотерапии, обогащенной пищевыми волокнами

В настоящем исследовании проводилось изучение эффективности растворимых и нерастворимых пищевых волокон.

8.1. Растворимые пищевые волокна

8.1.1. Альгинаты

С целью изучения эффективности применения **пищевое продукта – источника альгинатов**, в диетотерапии 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Результаты исследования показали значительное улучшение клинического статуса пациентов под влиянием проведенной диетотерапии.

Так, у большинства больных ГЛП уменьшились или исчезли головная боль, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца.

Однако процент больных, у которых отмечалась положительная динамика этих показателей в основных группах, был несколько выше по сравнению с группой сравнения (табл. 20).

Таблица 20. Динамика уровня АД, ЧСС, антропометрических показателей у больных под влиянием диеты, обогащенной альгинатами ($M \pm m$)

Клинические признаки		НКД	НКД + альгинаты
САД, мм рт. ст.	1	146,0 ± 2,14	142,3 ± 4,92
	2	121,0 ± 2,03**	115,7 ± 2,76**
ДАД, мм рт. ст.	1	96,8 ± 2,59	88,5 ± 2,32
	2	82,0 ± 1,8*	72,8 ± 1,48**
ЧСС, уд. в мин.	1	82,2 ± 2,50	86,4 ± 2,83
	2	69,3 ± 2,92	71,3 ± 2,34
ИМТ, кг/м ²	1	33,4 ± 2,51	34,9 ± 2,28
	2	31,7 ± 1,98	32,8 ± 2,22
Редукция массы тела, г/сутки	2	-184,3	-236,2

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Как видно из таблицы, уровень систолического АД статистически значимо снизился в процессе лечения (в течение 3-х недель) у больных основной группы на 19% а группы сравнения – на 18,0%, диастолического – на

18,0% и на 17,0%. ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп.

Степень снижения избыточной массы тела и ИМТ в процессе лечения больных ОГ и ГС составляла 6% и 5,0%. Среднесуточная редукция массы тела для больных ОГ и ГС равнялась, соответственно, 236 г и 184 г.

Анализ результатов биохимических исследований (табл. 21) показал, что включение продукта, источника альгинатов, в качестве дополнения к НКД, способствовало статистически значимому ($p < 0,05$) снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови на 21%, а в группе сравнения на 16%.

Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ХС ЛПНП составляло соответственно на 25% и 19%.

Таблица 21. Динамика биохимических показателей у больных под влиянием диеты, обогащенной альгинатами ($M \pm m$)

Показатели		НКД	НКД + альгинаты
ОХС, ммоль/л	1	7,12±0,22	7,46±0,24
	2	5,96±0,27*	5,89±0,17**
ТГ, ммоль/л	1	1,92±0,25	1,78±0,23
	2	1,75±0,27	1,54±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19±0,13	1,20±0,16
	2	1,09±0,17	1,10±0,12
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,87±0,15	0,81±0,11
	2	0,79±0,15	0,70±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,06±0,21	5,45±0,18
	2	4,08±0,14*	4,09±0,19**
КА	1	4,98±0,32	5,22±0,31
	2	4,46±0,29	4,35±0,18*

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Концентрация в сыворотке крови ТГ и ХС ЛПОНП снизилась (на 13%) только у больных ОГ.

Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных всех группы имело тенденцию к снижению. Величина КА снижалась у больных ОГ на 17%, а у пациентов ГС – на 11%.

Таким образом, включение источника альгинатов в антиатерогенную диету больных ИБС и ГБ с умеренной гиперлипидемией способствовало усилению гипополипидемического действия рациона.

Это проявлялось более выраженным и статистически значимым снижением в сыворотке крови уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов и величины коэффициента атерогенности, чем у пациентов группы сравнения.

В связи с комплексным оптимизирующим влиянием альгинатов на все параметры липидограммы целесообразно их применение в диетотерапии пациентов всех типов ГЛП (IIА, IIБ и IV типов).

С целью **оценки эффективности применения БАД – источника альгинатов** (бурых морских водорослей – ламинарии), в диетотерапии 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Результаты исследования показали, что практически у всех больных, получавших источник альгинатов, в процессе диетотерапии в условиях стационара наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики заболевания.

У большинства пациентов к моменту окончания госпитализации отмечалось снижение частоты, интенсивности и продолжительности кардиалгий. Доза нитратов пролонгированного действия в процессе лечения снизилась в среднем в 1,5-2 раза, прием нитроглицерина уменьшился с 4-6 до 1-2 (приблизительно в 3,5 раза) таблеток в день.

У большинства больных исчезли слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца; повысилась толерантность к физической нагрузке.

У всех больных под влиянием диетотерапии уменьшились эмоциональная лабильность, раздражительность, улучшился сон.

Положительная динамика на ЭКГ наблюдалась у больных всех групп и проявлялась нормализацией ритма (исчезновением синусовых тахи- и брадикардий, единичных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол), уменьшением выраженности признаков коронарной недостаточности (о чем судили на основании изменения интервала S-T и зубца T).

У больных группы сравнения положительная динамика клиническо-инструментальных показателей была выражена в меньшей степени.

На фоне улучшения общего состояния больных отмечено снижение АД. Как видно из табл. 22, уровень САД статистически значимо снизился в процессе лечения у больных, получавших модифицированную диету (ОГ – НКД + альгинаты), на 24%, а ДАД – на 20%, соответственно. У больных группы

сравнения (ГС) под влиянием НКД отмечалось снижение уровня этих показателей соответственно на 16% и 14%.

Редукция массы тела для больных основной группы и группы сравнения составляла соответственно 7% и 6%.

Таблица 22. Динамика объективных показателей больных под влиянием диеты с включением источника альгинатов ($M \pm m$)

Клинические признаки		НКД	НКД + альгинаты
Возраст, лет	1	55,3 ± 0,83	54,4 ± 0,95
Масса тела, кг	1	100,3 ± 5,28	101,8 ± 6,13
	2	94,4 ± 4,15	95,0 ± 5,24
САД, мм рт. ст.	1	150,9 ± 2,31	156,1 ± 2,52
	2	128,1 ± 1,97**	118,5 ± 2,28*
ДАД, мм рт. ст.	1	95,6 ± 2,85	96,7 ± 3,10
	2	82,4 ± 2,18*	77,0 ± 1,82**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Динамика липидного спектра сыворотки крови больных под влиянием базовой и модифицированной диет представлена в табл. 23.

Таблица 23. Динамика липидного спектра сыворотки крови больных под влиянием диеты с включением источника альгинатов ($M \pm m$)

Показатели		НКД	НКД + альгинаты
ОХС, ммоль/л	1	5,86 ± 0,39	6,33 ± 0,34
	2	5,06 ± 0,23	5,07 ± 0,31*
ТГ, ммоль/л	1	1,70 ± 0,34	1,65 ± 0,21
	2	1,53 ± 0,24	1,53 ± 0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,31 ± 0,13	1,23 ± 0,08
	2	1,25 ± 0,14	1,20 ± 0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	3,78 ± 0,34	4,84 ± 0,32
	2	3,12 ± 0,21	3,13 ± 0,28*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,77 ± 0,15	0,75 ± 0,09
	2	0,69 ± 0,10	0,69 ± 0,08
КА	1	3,47 ± 0,32	4,15 ± 0,30
	2	3,05 ± 0,23	3,23 ± 0,25*

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Из таблицы видно, что включение источника альгинатов в качестве дополнения к базисной диете способствовало достоверному ($p < 0,05$) снижению в сыворотке крови уровня ХС и ХС ЛПНП на 20% и 35%.

У больных группы сравнения уменьшение содержания этих показателей составило 14% и 15%.

Наряду с этим у больных ГЛП ОГ и ГС была выявлена тенденция к снижению в сыворотке крови уровня триглицеридов, который оставался в пределах нормальных величин.

Концентрация ХС ЛПВП в сыворотке крови имела тенденцию к снижению у больных ГС, что было связано с эффектом антиатерогенного рациона.

В то же время у больных ОГ величина этого показателя практически не изменилась. Коэффициент атерогенности (КА) у больных ОГ в процессе лечения статистически значимо ($p < 0,05$) снизился на 22%. А у больных ГС его величина уменьшалась на 12%.

Таким образом, результаты исследования показали, что использование источника альгинатов на фоне редуцированной по калорийности антиатерогенной диеты у больных ГЛП оказывает благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания и клинико-инструментальные показатели, усиливает ее гиполипидемическое действие (способствует более выраженному и статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП и величины коэффициента атерогенности), что подтверждает целесообразность их применения в диетотерапии всех типов ГЛП.

8.1.2. Растворимое волокно акации

С целью оценки эффективности включения растворимого волокна акации (РВА) в диету 48 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое исследование, рандомизированное двойным слепым методом, включающее 3 параллельные группы больных. Пациенты 1 группы включали в НКД мальтодекстрин, 2-й группы – РВА, а 3-й – смесь РПВ.

Результаты проведенного исследования показали значительное улучшение клинического статуса пациентов вследствие проведенного курса диетотерапии.

Так, у большинства больных ГЛП исчезли слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, одышка при физической

нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца; повысилась толерантность к физической нагрузке.

У всех больных под влиянием диетотерапии уменьшились эмоциональная лабильность, раздражительность, улучшился сон, наблюдалась положительная динамика на ЭКГ, которая проявлялась нормализацией ритма (исчезновением синусовых тахи- и брадикардий, единичных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол), уменьшением выраженности признаков коронарной недостаточности.

Таблица 24. Динамика объективных показателей больных под влиянием диеты с включением источников пищевых волокон ($M \pm m$)

Показатели		НКД + МД	НКД + РВА	НКД + смесь РПВ
Рост, см	1	166,8 ± 0,56	165,1 ± 0,38	164,9 ± 0,76
Возраст, годы	1	55,9 ± 0,63	57,9 ± 2,33	54,2 ± 0,63
ОТ, см	1	103,9 ± 1,01	103,5 ± 0,92	104,3 ± 1,08
	2	101,3 ± 1,11	99,3 ± 1,16*	101,4 ± 0,98
	3	100,5 ± 1,09*	97,8 ± 0,87*	100,1 ± 0,97*
Масса тела, кг	1	97,3 ± 0,96	92,9 ± 0,87	94,1 ± 0,96
	2	89,9 ± 1,03**	87,2 ± 1,14*	89,8 ± 0,87*
	3	88,8 ± 1,03**	85,7 ± 1,15**	87,8 ± 0,86*
ИМТ, кг/м ²	1	34,8 ± 0,59	34,3 ± 0,55	35,2 ± 0,47
	2	32,2 ± 0,57*	32,2 ± 0,65*	33,5 ± 0,56*
	3	31,8 ± 0,58*	31,4 ± 0,66*	32,6 ± 0,52*
ОБ, см	1	116,7 ± 0,89	116,0 ± 0,60	117,1 ± 0,87
	2	113,5 ± 0,81*	113,5 ± 0,87*	113,6 ± 0,82*
	3	112,5 ± 0,76*	112,0 ± 0,88*	112,3 ± 0,82*
ОП, см	1	40,6 ± 0,54	38,2 ± 0,59	37,9 ± 0,86
	2	39,4 ± 0,53	36,5 ± 0,59*	36,3 ± 0,75
	3	39,0 ± 0,53	35,0 ± 0,62*	35,5 ± 0,77*
САД, мм рт. ст.	1	150,9 ± 1,11	153,1 ± 1,06	151,9 ± 1,13
	2	118,1 ± 0,87**	119,0 ± 0,62**	119,7 ± 0,76**
	3	125,9 ± 0,79**	127,8 ± 0,89**	127,1 ± 0,72
ДАД, мм рт. ст.	1	95,6 ± 0,85	93,7 ± 0,78	94,7 ± 0,97
	2	76,2 ± 0,96**	75,0 ± 0,6**	80,0 ± 0,73**
	3	85,6 ± 0,55**	85,3 ± 0,48**	85,9 ± 0,54**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – через 3 недели (стационарное лечение), 3 – через 7 недель (амбулаторное наблюдение в течение 4 недель), * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Как видно из таблицы 24, у больных Ож под влиянием применения НКД с включением источников РПВ отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение МТ и ИМТ в равной степени – на 6%, 8% и 5%, окружности талии (ОТ) – на 6%, 3% и 4%, окружности бедер (ОБ) – на 2%, 3% и 2%, окружности плеча (ОБ) – на 4%, 3% и 4%.

На фоне улучшения общего состояния больных отмечено снижение артериального давления. Уровень САД статистически значимое ($p < 0,05$) снизился в процессе стационарного лечения у больных, получавших на фоне гипонатриевой диеты МД, РВА и смесь РПВ, на 21-22%, а ДАД – на 16-20%, соответственно. При этом в конце периода наблюдения уровень АД не изменялся.

Анализ результатов биохимических исследований показал, что включение источников ПВ в качестве дополнения к НКД способствовало усилению ее гиполипидемического действия (табл. 25).

Таблица 25. Динамика липидного спектра сыворотки крови больных под влиянием диеты с включением источников пищевых волокон ($M \pm m$)

Показатели		НКД + МД	НКД + РВА	НКД + смесь РПВ
ОХС, ммоль/л	1	7,23 ± 0,26	7,79 ± 0,29	7,42 ± 0,28
	2	6,09 ± 0,19*	6,71 ± 0,34*	5,88 ± 0,23***
	3	6,54 ± 0,30	6,79 ± 0,29*	6,49 ± 0,29*
ТГ, ммоль/л	1	1,52 ± 0,16	1,81 ± 0,15	2,02 ± 0,25
	2	1,42 ± 0,15	1,86 ± 0,18	1,58 ± 0,17
	3	1,52 ± 0,22	1,74 ± 0,21	1,61 ± 0,16
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,21 ± 0,21	5,71 ± 0,33	5,28 ± 0,18
	2	4,16 ± 0,19*	4,72 ± 0,28	3,95 ± 0,21**
	3	4,36 ± 0,28	4,71 ± 0,27	4,35 ± 0,23*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,69 ± 0,07	0,82 ± 0,06	0,91 ± 0,11
	2	0,64 ± 0,07	0,84 ± 0,08	0,72 ± 0,07
	3	0,69 ± 0,10	0,79 ± 0,09	0,73 ± 0,07
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,33 ± 0,13	1,25 ± 0,11	1,22 ± 0,15
	2	1,28 ± 0,15	1,15 ± 0,12	1,21 ± 0,14
	3	1,48 ± 0,15	1,28 ± 0,13	1,41 ± 0,15
КА	1	4,44 ± 0,21	5,23 ± 0,22	5,08 ± 1,08
	2	3,75 ± 0,34	4,83 ± 0,28*	3,85 ± 1,18**
	3	3,40 ± 0,37*	4,30 ± 0,24**	3,60 ± 1,04**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – через 3 недели (стационарное лечение), 3 – через 7 недель (амбулаторное наблюдение в течение 4 недель), * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Как видно из этой таблицы, у больных ГЛП под влиянием применения диеты с включением МД через 3 и 7 недель отмечалось статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 14% и 13%, ХС ЛПНП – на 17% и 17%, величины КА – на 8% и 18%.

Концентрация ТГ практически не изменялась, ХС ЛПВП – снижалась на 8% в стационарном периоде и повышался до исходного значения после окончания амбулаторного периода.

В результате применения диеты, обогащенной растворимыми ПВ, в стационарных и амбулаторных условиях было выявлено статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня ОХС соответственно на 16% и 9%, ХС ЛПНП – на 20% и 16%, величины коэффициента атерогенности – на 16% и 24%.

Содержание в сыворотке крови триглицеридов практически не изменялось, а уровень ХС ЛПВП – снижался на 8% в стационарном периоде и повышался до исходного значения после амбулаторного периода.

Под влиянием применения НКД с включением смеси ПВ в условиях стационара и в амбулаторных условиях отмечено статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 21% и 13%, ХС ЛПНП – на 25% и 18%, величины коэффициента атерогенности – на 24% и 20%, триглицеридов – на 21% и 20%.

Содержание ХС ЛПВП – практически не изменялась в стационарном периоде и повышалась на 15% после окончания амбулаторного периода.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что включение 15 г в день растворимых ПВ, особенно в виде смеси ПВ, в антиатерогенную диету у больных с ГЛП приводит к усилению ее гиполипидемического действия (более выраженному и статистически значимому снижению уровня в сыворотке крови ОХС, триглицеридов, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и величины коэффициента атерогенности), что обуславливает целесообразность их применение в диетотерапии пациентов всех типов ГЛП.

8.2. Нерастворимые пищевые волокнами

С целью оценки эффективности применения НПВ в диетотерапии 40 больных с Ож и ГЛП (женщины и мужчины в возрасте 65-70 лет), было проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Под влиянием проведенной диетотерапии у большинства больных уменьшились или исчезли головная боль, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца.

Однако процент больных, у которых отмечалась положительная динамика этих показателей в основных группах, был несколько выше, чем в группе сравнения.

Положительная динамика на ЭКГ наблюдалась у 50-60% больных обеих групп и проявлялась нормализацией ритма сердечной деятельности и уменьшением выраженности признаков коронарной недостаточности (о чем судили на основании изменения интервала S-T и зубца T).

Как видно из табл. 26, уровень САД статистически значимо снизился в процессе лечения (в течение 3-х недель) у больных ОГ на 20%, а ГС – на 18,0%, ДАД – на 19,0% и на 17,0%.

ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп.

Таблица 26. Динамика уровня АД, ЧСС, антропометрических показателей больных под влиянием диеты с включением нерастворимых ПВ ($M \pm m$)

Клинические признаки		НКД	НКД + НПВ
САД, мм рт. ст.	1	146,0 ± 2,14	152,3 ± 3,91
	2	121,0 ± 2,03**	122,2 ± 2,37**
ДАД, мм рт. ст.	1	96,8 ± 2,59	96,1 ± 2,32
	2	82,0 ± 1,8*	78,4 ± 1,61**
ЧСС, уд. в мин.	1	82,2 ± 2,50	86,4 ± 2,83
	2	69,3 ± 2,92	71,3 ± 2,34
ИМТ, кг/м ²	1	33,4 ± 2,51	36,6 ± 1,89
	2	31,7 ± 1,98	34,3 ± 1,83
Редукция массы тела, г/сутки	2	-184,3	-275,1

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$.

Степень снижения избыточной МТ и ИМТ в процессе лечения больных ОГ и ГС составила 6,3% и 5,0%.

Среднесуточная потеря массы тела для больных ОГ и ГС сравнения равнялась, соответственно, 275 г и 184 г.

Анализ результатов биохимических исследований представлен в табл. 27.

Таблица 27. Динамика биохимических показателей больных под влиянием диеты с включением источника нерастворимых пищевых волокон (M±m)

Показатели		НКД	НКД + НПВ
ОХС, ммоль/л	1	7,12±0,22	6,43±0,14
	2	5,96±0,27*	4,86±0,17**
ТГ, ммоль/л	1	1,92±0,25	1,61±0,23
	2	1,75±0,27	1,38±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19±0,13	1,58±0,15
	2	1,09±0,17	1,50±0,13
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,87±0,15	0,73±0,11
	2	0,79±0,15	0,62±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,06±0,21	4,12±0,18
	2	4,08±0,14*	2,73±0,19**
КА	1	4,98±0,32	3,43±0,37
	2	4,46±0,29	2,41±0,17*
Фибриноген, мг%	1	435,2±12,0	456,4±15,9
	2	442,6±23,7	367,6±12,9*
Время фибринолиза, мин.	1	198,5±8,40	236,7±7,81
	2	195,8±5,30	218,3±11,6
Протромбиновый индекс, %	1	99,8±3,54	99,9±3,43
	2	96,9±3,97	93,5±1,86

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Из данных, представленных в этой таблице, включение источника нерастворимых ПВ в качестве дополнения к базисной диете НКД способствовало статистически значимому ($p < 0,05$) снижению уровня ОХС в сыворотке крови на 24%, а в группе сравнения на 16%.

Снижение уровня ХС ЛПНП составляло соответственно на 33% и 19%.

Концентрация в сыворотке крови ТГ и ХС ЛПОНП снизилась (на 14%) только у больных ОГ, а у пациентов ГС в процессе лечения практически не изменилась.

Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных ГЛП всех группы имело тенденцию к снижению. Величина КА снизилась у больных ОГ на 29%, а у пациентов ГС – на 11%.

Наряду с этим у больных ОГ в процессе лечения было выявлено статистически значимое снижение (на 19%) уровня фибриногена в сыворотке крови, а также тенденция к снижению времени фибринолиза и величины протромбинового индекса.

Существенной динамики остальных изучаемых показателей у пациентов всех групп отмечено не было.

Таким образом, результаты исследования показали, что дополнительное включение нерастворимых ПВ в количестве 15 г в день в антиатерогенную диету больных с ГЛП оказывает благоприятное воздействие на клиническую картину заболеваний и динамику клинико-инструментальных показателей, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, способствует более значительной редукции массы тела и антропометрических показателей, потенцирует гипотензивного действия диеты, способствует усилению ее гиполипидемического действия (что проявлялось более значительным снижением в сыворотке крови уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и величины коэффициента атерогенности), оказывает позитивное воздействие на параметры коагулограммы.

В связи с этим, целесообразно их применение в диетотерапии пациентов с ГЛП, независимо от ее типа.

ГЛАВА 9. Эффективность диетотерапии, обогащенной источниками ПНЖК ω -3

9.1. ПНЖК ω -3 в дозе 300-1400 мг в сутки

С целью оценки эффективности применения ПНЖК ω -3 в количестве 300-1400 мг в сутки в диетотерапии 80 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Все больные, разделенные на 4 репрезентативные группы по 20 человек: 3 основные группы и группу сравнения, в течение 3-недельного периода исследований получали НКД.

Динамика клинических симптомов у больных под влиянием проведенной диетотерапии представлена в табл. 28.

Таблица 28. Динамика клинических показателей больных под влиянием диетотерапии с применением ПНЖК ω -3 (M \pm m)

Показатели		НКД	НКД + 1500 мг ПНЖК ω -3	НКД + 500 мг ПНЖК ω -3	НКД + 300 мг ПНЖК ω -3
САД, мм рт. ст.	1	138,0 \pm 2,4	175,0 \pm 2,9	162,5 \pm 6,7	137,5 \pm 3,2
	2	119,3 \pm 2,6*	125,0 \pm 5,8**	120,0 \pm 1,6**	120,4 \pm 4,7*
ДАД, мм рт. ст.	1	90,3 \pm 4,2	105,5 \pm 2,9	92,2 \pm 2,8	87,5 \pm 4,3
	2	76,5 \pm 4,7	80,0 \pm 2,8**	77,5 \pm 1,4**	75,0 \pm 2,7*
Масса тела, кг	1	95,1 \pm 7,2	81,8 \pm 2,7	103,0 \pm 1,73	91,7 \pm 3,1
	2	89,4 \pm 6,1	77,0 \pm 1,1	97,5 \pm 0,87*	86,6 \pm 3,4
Редукция МТ, г/сут.	2	- 271,0	- 229,0	- 262,0	- 243,0
Индекс массы тела, кг/м ²	1	35,3 \pm 3,3	34,8 \pm 1,8	36,5 \pm 0,3	35,6 \pm 2,08
	2	33,2 \pm 3,2	32,7 \pm 1,1	34,5 \pm 0,1*	33,6 \pm 1,2

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при p < 0,05, ** при p < 0,01

Как видно из этой таблицы, уровень систолического АД (p < 0,01) в процессе лечения (в течение 3-х недель) статистически значимо снизился у больных основных групп и группы сравнения на 29%, 26%, 13% и 14,0%, соответственно, а диастолического АД (p < 0,05 и p < 0,01) – на 24,0%, 19%, 14% и 15,0%.

То есть наибольшая динамика параметров АД выявлена у пациентов, получающих базовую диетотерапию, с дополнительным включением в нее ПНЖК ω -3 в количестве 1500 мг в сутки.

Редукция массы тела у больных основных групп и группы сравнения составляла 6,0%, 5,0%, 5,5% и 6,1%.

Среднесуточная потеря массы тела под влиянием НКД с включением ПНЖК ω -3 равнялась, соответственно, 229,0 г, 262,0 г, 243,0 и 271,0 г.

Анализ результатов биохимических исследований сыворотки крови представлен в табл. 29.

Таблица 29. Динамика биохимических показателей больных под влиянием диетотерапии с применением ПНЖК ω -3 ($M \pm m$)

Показатели		НКД	НКД + 1500 мг ПНЖК ω -3	НКД + 500 мг ПНЖК ω -3	НКД + 300 мг ПНЖК ω -3
ОХС, ммоль/л	1	7,02 \pm 0,22	6,25 \pm 0,29	6,48 \pm 0,30	6,81 \pm 0,24
	2	6,14 \pm 0,26*	5,37 \pm 0,17*	5,53 \pm 0,12*	5,45 \pm 0,16*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,35 \pm 0,24	1,31 \pm 0,08	1,24 \pm 0,11	1,27 \pm 0,06
	2	1,26 \pm 0,11	1,44 \pm 0,13	1,41 \pm 0,08*	1,18 \pm 0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,09 \pm 0,20	3,69 \pm 0,16	3,85 \pm 0,14	4,77 \pm 0,18
	2	4,35 \pm 0,26	3,17 \pm 0,12	3,42 \pm 0,11	3,68 \pm 0,10
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,61 \pm 0,09	1,25 \pm 0,07	1,39 \pm 0,08	0,77 \pm 0,03
	2	0,53 \pm 0,07	0,76 \pm 0,04	0,70 \pm 0,03**	0,59 \pm 0,01**
ТГ, ммоль/л	1	1,35 \pm 0,18	2,75 \pm 0,16	3,06 \pm 0,18	1,70 \pm 0,09
	2	1,18 \pm 0,15	1,69 \pm 0,09**	1,55 \pm 0,07**	1,31 \pm 0,06**
КА	1	4,20 \pm 0,21	3,77 \pm 0,17	4,23 \pm 0,15	4,36 \pm 0,14
	2	3,87 \pm 0,19	2,73 \pm 0,12*	2,92 \pm 0,09**	3,62 \pm 0,13**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

В данной таблице показано, что включение ПНЖК ω -3 в диету способствовало статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС (на 14%, 15% и 20%) и ХС ЛПНП (на 14,0%, 11% и 23,0%, соответственно).

У больных ГЛП группы сравнения величина этих показателей снизилась в процессе диетотерапии на 13% и 15%.

Содержание в сыворотке крови больных в ОГ 1 (1500 мг/с ПНЖК ω -3), ОГ 2 (500 мг/с) и ОГ 3 (300 мг/с) уровень ТГ и ХС ЛПОНП статистически значимо уменьшился на 39%, 49% и 23%.

Уровень ХС ЛПВП повысился только у пациентов 1-й и 2-й основных групп (на 10% и 14%).

Концентрация в сыворотке крови пациентов группы сравнения триглицеридов, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП имела тенденцию к снижению.

Величина коэффициента атерогенности в процессе лечения снизилась у больных основных групп, получавших на фоне диетотерапии ПНЖК ω -3, соответственно на 28%, 31% и 17%, а у пациентов группы сравнения на 8,0%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что включение в базовый антиатерогенный рацион пациентов с ГЛП источников ПНЖК ω -3 способствовало усилению гипотензивного эффекта диеты (проявляющееся большей динамикой уровней САД и ДАД), оказывало дополнительное антиатерогенное воздействие, проявляющееся более выраженной динамикой ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности.

Преимущественное воздействие на уровень ТГ и ХС ЛПОНП делает целесообразным применение источников ПНЖК ω -3 в диетотерапии пациентов с гиперлиппротеидемией 4 типа.

Также можно сделать вывод о выявленном дозозависимом эффекте ПНЖК ω -3 у пациентов с ГЛП, проявляющемся значительно большей динамикой вышеуказанных показателей у пациентов получающих рацион, обогащенный ПНЖК ω -3 в количестве 1500 мг в сутки.

9.2. ПНЖК ω -3 в дозе 3 г в сутки

С целью оценки эффективности применения источниками ПНЖК ω -3 в дозе 3 г в сутки в диетотерапии 146 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Результаты проведенного исследования показали хорошую переносимость БАД и ее высокий гиполипидемический эффект. У значительного большинства больных снизилась частота возникновения и продолжительность ангинозных приступов. Снижение степени выраженности коронарной недостаточности у 58% больных сопровождалась положительной динамикой на ЭКГ. Большинство больных также субъективно отмечали повышение толерантности к физической нагрузке. И у преобладающего большинства больных это подтверждалось при проведении в динамике велоэргометрической пробы.

Из табл. 30 видно, что редукции массы тела в процессе лечения в обеих группах больных отмечена примерно на одинаковом уровне и в среднем составила 2-2,5 кг за 4 недели. Уровень САД у больных получающих рацион, обогащенный ПНЖК в результате лечения статистически значимо снизился на 12 % ($p < 0,05$), а уровень ДАД – на 10% ($p < 0,05$). В группе сравнения динамика данных показателей составила, соответственно, 8% и 11% ($p < 0,01$).

Таблица 30. Динамика клинико-биохимических показателей больных под влиянием диеты, обогащенной ПНЖК ω -3 ($M \pm m$)

Показатели		НКД	НКД + ПНЖК ω -3 (3 г)
Возраст, лет	1	56,3 \pm 2,73	57,0 \pm 1,21
САД, мм рт. ст.	1	142,5 \pm 4,26	136,5 \pm 5,44
	2	130,7 \pm 4,62	121,1 \pm 3,72*
ДАД, мм рт. ст.	1	93,0 \pm 2,78	84,6 \pm 2,68
	2	82,5 \pm 2,27**	76,1 \pm 1,81*
Масса тела, кг	1	77,6 \pm 2,54	74,5 \pm 2,19
	2	75,8 \pm 2,35	72,0 \pm 1,89
ОХС, ммоль/л	1	7,64 \pm 0,28	7,55 \pm 0,20
	2	6,63 \pm 0,16**	5,88 \pm 0,34***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19 \pm 0,08	0,90 \pm 0,05
	2	1,06 \pm 0,12	1,03 \pm 0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,61 \pm 0,33	5,46 \pm 0,37
	2	4,80 \pm 0,28	4,05 \pm 0,25*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,84 \pm 0,06	1,19 \pm 0,09
	2	0,77 \pm 0,04	0,80 \pm 0,07***
ТГ, ммоль/л	1	1,92 \pm 0,09	2,70 \pm 0,35
	2	1,76 \pm 0,09	1,81 \pm 0,15***
КА	1	5,42 \pm 0,23	7,39 \pm 0,42
	2	5,25 \pm 0,21	4,71 \pm 6,23***

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$

Согласно результатам липидограммы, дополнительное применение ПНЖК ω -3 в количестве 3 г/сутки способствовало значительному усилению гиполипидемического воздействия базового рациона питания применяемого у данной категории пациентов.

В частности, уровень ОХС в сыворотке крови в результате лечения статистически значимо снизился на 22% ($p < 0,001$), уровни ТГ и ХС ЛПОНП – на 33% ($p < 0,001$), уровень ХС ЛПНП – на 26% ($p < 0,01$), а величина КА – 36% ($p < 0,01$). У пациентов ГС снижение уровня ОХС в сыворотке крови составило 13% ($p < 0,01$), ТГ и ХС ЛПОНП – 8%, ХС ЛПНП – 14%, КА – 3%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что включение в базовый антиатерогенный рацион источников ПНЖК ω -3 в количестве 3 г/сутки способствовало значительному улучшению

клинического статуса пациентов, усилению гипотензивного эффекта диеты, оказывало выраженное антиатерогенное воздействие (проявляющееся значительно большей динамикой в сыворотке крови содержания ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПОНП и КА).

При этом, воздействие на липидный спектр крови проявлялось преимущественным снижением в сыворотке крови уровня ТГ (выраженным гипотриглицеридемическим действием), что делает наиболее целесообразность применения высоких доз ПНЖК ω -3 у пациентов с ГЛП IV типа (рис. 3).

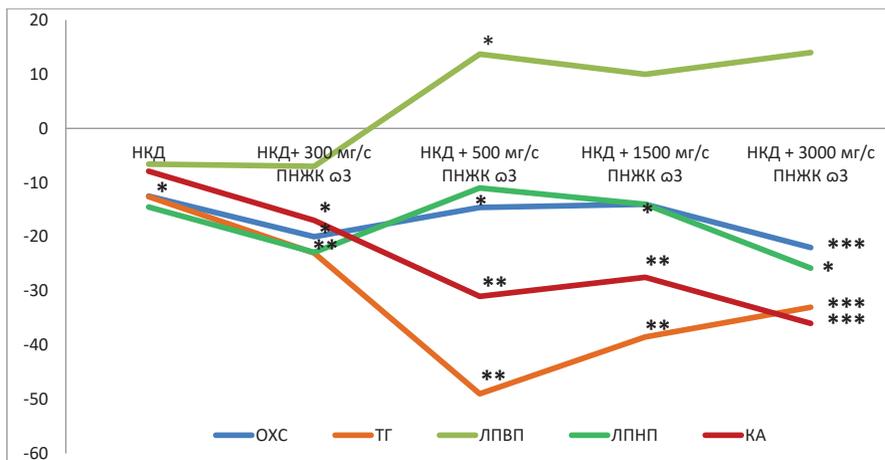


Рисунок 3. Дозозависимый эффект источников ПНЖК ω -3 (%) на параметры липидограммы. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Суммарный анализ оценки эффективности применения разных источников и дозировок ПНЖК ω -3 выявил их дозозависимое воздействие на параметры липидограммы, проявляющееся большей Δ снижения уровня в сыворотке крови ТГ, ХС ЛПНП, КА и повышением ХС ЛПВП на больших дозировках ПНЖК ω -3.

Резюмируя данный раздел работы можно заключить, что обогащение базового антиатерогенного рациона нутриентами гиполипидемического действия сопровождалось выраженным оптимизирующим воздействием на параметры липидограммы крови, т.е. способствовало существенному усилению эффективности диетотерапии, что актуализирует их применение при конкретном типе ГЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на литературных данных и полученных результатах проводимого исследования, выполнен его второй этап – применение диетотерапии гиполипидемической направленности.

В этом разделе исследования приняло участие 1232 пациента с ГЛП, к которым был применен тот или иной вариант диетологического воздействия.

На основании того, что у всех пациентов включенных в данный этап выполнения работы, помимо нарушения липидного обмена было диагностировано нарушение энергетического обмена (ожирение I-III степени или избыточная масса тела), прежде всего, была проведена оценка эффективности НКД.

Установлено, что диетотерапия рационом антиатерогенной направленности и пониженной калорийности у больных ожирением и ГЛП приводит к значительному улучшению клинического статуса, нормализации показателей центральной гемодинамики (АД и ЧСС), улучшению антропометрических показателей и параметров композиционного состава тела больных, выраженному улучшению показателей биохимического анализа крови. Ее применение способствует статистически значимой редукции в сыворотке крови уровня ОХС на 17%, ТГ на 16,5%, ХС ЛПНП на 20%, т.е. сопровождается хорошим гиполипидемическим эффектом. Однако, недостаточным для достижения целевых уровней липидограммы у данной категории пациентов. Это требует поиска методов дополнительной алиментарной коррекции имеющихся нарушений.

Для этого, проведена оценка эффективности НКД с включением компонентов направленного гиполипидемического воздействия, добавленных в рацион с целью усиления его эффективности у больных с ГЛП. НКД была модифицирована путем включения ФС, растворимых и нерастворимых ПВ и ПНЖК ω -3. Цель данного раздела работы – доказать эффективность их применения в диетотерапии ГЛП IА, IБ и IV типов.

Оценка эффективности гиполипидемического воздействия диеты, обогащенной фитостеринами (НКД + ФС) включала исследование двух продуктов: спреда и йогурта, с дозировкой ФС в количестве 1,5 г в сутки.

Оценка эффективности НКД, обогащенной РПВ, включала изучение гиполипидемического действия альгинатов (в виде СПП и БАД) и растворимого волокна акации (фибрегам). Доза альгинатов в виде СПП составила 6 г в сутки. Альгинатов в виде БАД – 2 г в сутки. РПВ (волокно

акации) и смесь РПВ добавлялись к диете в количестве 2 пакетиков в день (по 7,5 г каждый)

Оценка эффективности НКД, обогащенной НПВ (15 г в день), включала изучение гиполипидемического действия хлеба зернового.

Оценка эффективности НКД, обогащенной источниками ПНЖК ω -3, проводилась с включением ПНЖК ω -3 в малых (300 и 500 мг в сутки), средних (1500 мг в сутки) и больших (3 г в сутки) дозах.

Дозировки выбранных компонентов гиполипидемического действия были определены на основании результатов многоцентровых рандомизированных исследований и на основании принципов доказательной медицины.

Результаты исследований показали хорошую переносимость всех вариантов проведенного диетологического воздействия и выраженное воздействие на параметры клинического и пищевого статуса, особенно на компоненты липидограммы.

В частности, включение источников ФС в антиатерогенную диету больных с ГЛП способствовало усилению ее гиполипидемического действия, что проявлялось более значительным, чем у пациентов группы сравнения, снижением в сыворотке параметров липидограммы крови, с преимущественной динамикой уровня ОХС (т.е. гипохолестериновым действием).

Это делает наиболее целесообразным применение ФС в диетотерапии пациентов с ГЛП IIА и IIБ типов.

Включение источников альгинатов в антиатерогенную диету больных ИБС и ГБ с умеренной гиперлипидемией способствовало более выраженному и статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и величины КА, чем у пациентов группы сравнения.

В связи с комплексным оптимизирующим влиянием альгинатов на все параметры липидограммы целесообразно их применение в диетотерапии пациентов всех типов ГЛП (IIА, IIБ и IV типов).

Включение по 15 г в день РПВ, особенно в виде смеси РПВ, в антиатерогенную диету у больных с ГЛП также способствовало более выраженному и статистически значимому снижению уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и величины КА, что обуславливает целесообразно их применение в диетотерапии при всех типах ГЛП.

Дополнительное включение НПВ в количестве 15 г в день в антиатерогенную диету больных с ГЛП также проявлялось более значительным снижением в сыворотке крови уровня ОХС, ХС ЛПНП и величины КА,

оказывало позитивное воздействие на параметры коагулограммы. Это дает основание для их применения в диетотерапии пациентов с ГЛП, независимо от ее типа.

Включение в базовый антиатерогенный рацион источников ПНЖК ω -3 способствовало усилению гипотензивного эффекта диеты (проявляющееся бо́льшей динамикой уровней САД и ДАД), оказывало дополнительное гиполипидемическое воздействие (проявляющееся бо́льшей динамикой в сыворотке крови ОХС, ЛПНП, ТГ и КА).

Преимущественное воздействие на уровень ТГ и ХС ЛПОНП в сыворотке крови делает целесообразным применение источников ПНЖК ω -3 в диетотерапии пациентов с ГЛП IV типа.

Также можно сделать вывод о выявленном дозозависимом эффекте применения ПНЖК ω -3 у пациентов с ГЛП, проявляющемся значительно бо́льшей динамикой вышеуказанных показателей у пациентов, получающих рацион, обогащенный ПНЖК ω -3 в количестве 1500 мг в сутки.

Включение в базовый антиатерогенный рацион 3 г/день ПНЖК ω 3 способствовало значительному улучшению клинического статуса пациентов, усилению гипотензивного эффекта диеты, оказывало выраженное антиатерогенное воздействие (проявляющееся значительно бо́льшей динамикой в сыворотке крови уровня ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПОНП и КА).

При этом воздействие на липидный спектр крови характеризовалось преимущественным снижением в сыворотке крови уровня ТГ (выраженным гипотриглицеридемическим действием), что делает наиболее целесообразным применение высоких доз ПНЖК ω -3 у пациентов с ГЛП IV типа.

Резюмируя данный раздел работы, можно заключить, что обогащение базового антиатерогенного рациона нутриентами гиполипидемического действия сопровождалось выраженным оптимизирующим воздействием на параметры липидограммы крови, т.е. способствовало существенному усилению эффективности диетотерапии.

Направленность гиполипидемического действия изученных нутриентов актуализирует их применение при конкретном типе ГЛП.

На основании результатов исследования разработана схема приоритетности назначения компонентов диетотерапии у пациентов с ГЛП IА, IБ и IV типов с целью коррекции нарушений их пищевого статуса (рис. 4).



Рисунок 4. Приоритетность назначения компонентов диетотерапии у пациентов с ГЛП IIIA, IIIB и IV типов

Как видно из рисунка, у пациентов с ГЛП IIIA типа основным является – редукция в рационе доли НЖК до 8-10% СК, умеренное снижение калорийности рациона питания с целью снижения избыточной массы тела, включение в рацион ФС в количестве 1,5 г в день, увеличение потребления ПВ до 30 г в сутки.

Пациентам с ГЛП IV типа все лечебные мероприятия следует начинать со снижения калорийности рациона питания. На втором месте по значимости мероприятий является увеличение потребления ПНЖК ω -3 до 3-4 г в сутки. Затем – увеличение потребления ПВ до 30 г в сутки, снижение доли потребления углеводов до 45-55% СК, за счет снижения потребления моно- и дисахаридов до 5-10% СК. Также необходима частичная замена в рационе НЖК на МНЖК и ПНЖК.

В связи с тем, что нарушения ПС у пациентов с ГЛП IIIB типа наиболее выражены по сравнению с другими типами ДЛП и сочетают в себе изменения, свойственные ГХС и ГТГ, данной категории пациентов необходимо проведение мероприятий, назначаемых при ГЛП IIIA и ГЛП IV типов, что будет способствовать коррекции ПС и нормализации липидограммы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pirillo A. et al. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(10):689-700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4.
2. Santos Raul D. et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes & Endocrinology,* 2016;4(10):850-861. 10.1016/S2213-8587(16)30041-9.
3. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019.
4. Sulaiman RA. Inherited metabolic disorders and dyslipidaemia. *J Clin Pathol.* 2020;73(7):384-390. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205910.
5. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):823-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
6. He N, Ye H. Exercise and Hyperlipidemia. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:79-90. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_5.
7. Gonna H, Ray KK. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21 Suppl 1:6-16. doi: 10.1111/dom.13691.
8. Banderali G, Capra ME, Viggiano C, Biasucci G, Pederiva C. Nutraceuticals in Paediatric Patients with Dyslipidaemia. *Nutrients.* 2022;14(3):569. doi: 10.3390/nu14030569.
9. Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, Fararouei M, Dianatinasab M. Exercise and Type 2 Diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:91-105. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_6.
10. Jang AY, Lim S, Jo SH, Han SH, Koh KK. New Trends in Dyslipidemia Treatment. *Circ J.* 2021;85(6):759-768. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1037.
11. Muscoli S, Ifrim M, Russo M, Candido F, Sanseviero A, Milite M, Di Luozzo M, Marchei M, Sangiorgi GM. Current Options and Future Perspectives in the Treatment of Dyslipidemia. *J Clin Med.* 2022;11(16):4716. doi: 10.3390/jcm11164716.
12. Nishida S, Katsumi N, Matsumoto K. Prevention of the rise in plasma cholesterol and glucose levels by kaki-tannin and characterization of its bile acid binding capacity. *J Sci Food Agric.* 2021;101(5):2117-2124. doi: 10.1002/jsfa.10834.

13. Network, GBD Collaborative. Global burden of disease study 2017 (GBD 2017) results. Seattle, United States (2018).
14. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
15. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2499-2506. doi: 10.1001/jama.2012.6571.
16. Li Z, Zhu G, Chen G, Luo M, Liu X, Chen Z, Qian J. Distribution of lipid levels and prevalence of hyperlipidemia: data from the NHANES 2007-2018. *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):111. doi: 10.1186/s12944-022-01721-y.
17. Tsao CW, Aday AW, Almarazgoq ZI et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
18. Timmis A, Vardas P, Townsend N et al. European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022;43(8):716-799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.
19. Метельская В.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):1-23.
20. Мешков А.Н. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования эссеРФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):62-67.
21. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D, Cicero AFG. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(3):221-230. doi: 10.1007/s40292-022-00507-8.
22. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. И соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>

23. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2023;17(4):428-451. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.099.
24. Grundy, S.M.; Stone, N.J. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/P CNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139: e1082–e1143.
25. Aygun, S.; Tokgozoglu, L. Comparison of Current International Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *J. Clin. Med.* 2022;11:7249.
26. Ignarro L.J., Balestrieri M.L., Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res.* 2007;73(2):326-40. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.06.030.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Icosapent Ethyl with Statin Therapy for Reducing the Risk of Cardiovascular Events in People with Raised Triglycerides. Technology Appraisal Guidance. Published: 13 July 2022. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta805> (accessed on 11 August 2023).
28. Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J. et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can. J. Cardiol.* 2021;37: 1129-1150.
29. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr. Rev.* 2022;43: 611-653.
30. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020;41:111-188.
31. Sundjaja JH, Pandey S. Cholesterol Screening. [Updated 2023 May 1]. In *StatPearls* [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560894/> (accessed on 11 August 2023).
32. Scicali R, Di Pino A, Ferrara V et al. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2018;55: 209-218.
33. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the

- management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
34. Tsimikas SA. Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:692-711.
 35. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2022;387:1855-1864.
 36. Familial Hypercholesterolaemia: Identification and Management; NICE Clinical Guidelines, No. 71; National Institute for Health and Care Excellence (NICE): London, UK, 2019. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552672/> (accessed on 11 August 2023).
 37. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14:398-413.
 38. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol. Res.* 2014;88:3–11.
 39. Cai T, Abel L, Langford O et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: Systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021;374:n1537.
 40. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Corral P. New Therapies for Primary Hyperlipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107:1216-1224.
 41. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2387-2397.
 42. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS et al. Use of Lipid-Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Registry of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1060-1068.
 43. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24:1057–1066.
 44. Pang J, Chan DC, Watts GF. The Knowns and Unknowns of Contemporary Statin Therapy for Familial Hypercholesterolemia. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22:64.
 45. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. 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;41:4517.
46. Davidson MH, Voogt J, Luchoomun J et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption with ezetimibe increases components of reverse cholesterol transport in humans. *Atherosclerosis* 2013;230:322-329.
 47. Blom DJ, O’Dea L, Digenio A et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12:1234-1243.e5.
 48. Gallo A, Béliard S, D’Erasmo L, Bruckert E. Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Recent Data on Diagnosis and Treatment. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22:63.
 49. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262-268.
 50. Muscoli S, Ifrim M, Russo M. et al. Current Options and Future Perspectives in the Treatment of Dyslipidemia. *J. Clin. Med.* 2022;11:4716.
 51. Aguilar-Salinas C.A, Gómez-Díaz RA, Corral P. New Therapies for Primary Hyperlipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107:1216-1224.
 52. Roth EM. Alirocumab for low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Future Cardiol.* 2019;15:17-29.
 53. Farnier M. Alirocumab for the treatment of hyperlipidemia in high-risk patients: An updated review. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2017;15:923-932.
 54. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu ZM. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(5):633-643. doi: 10.1080/14712598.2017.1305354.
 55. Markham, A. Alirocumab: First Global Approval. *Drugs* 2015;75:1699-1705.
 56. Della Pepa G, Bozzetto L, Annuzzi G, Rivellese AA. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017;10:571-582.
 57. Greig SL, Deeks E.D. Alirocumab: A Review in Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2016;16:141-152.
 58. Alirocumab (Praluent) to Lower LDL-Cholesterol. *JAMA.* 2015;314:1284-1285.
 59. Roth EM. Alirocumab for low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Future Cardiol.* 2019;15:17-29.
 60. Markham A. Alirocumab: First Global Approval. *Drugs.* 2015;75:1699-1705.

61. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:2097-2107.
62. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372: 1489-1499.
63. Bays H, Gaudet D, Weiss R et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:3140-31484.
64. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin. Pharmacokinet.* 2018;57:769-779.
65. Keating GM. Evolocumab: A Review in Hyperlipidemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2016;16:67-78.
66. Wiggins BS, Senfield J, Kassahun H et al. Evolocumab: Considerations for the Management of Hyperlipidemia. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018;20:17.
67. Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:1022-1032.
68. Markham A. Bempedoic Acid: First Approval. *Drugs* 2020, 80, 747-753.
69. Marrs JC, Anderson SL. Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia. *Drugs Context.* 2020;9:2020-2065.
70. Westerink J. Bempedoic acid: Everything with a place and purpose. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;28:823-824.
71. Agarwala A, Goldberg AC. Bempedoic acid: A promising novel agent for LDL-C lowering. *Future Cardiol.* 2020;16:361-371.
72. Masana Marín L, Plana Gil N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic proper-ties. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2021;33(S1):53-57.
73. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203.
74. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2021;35:853-864,
75. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S et al. Bempedoic Acid: For Whom and When. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022;24:791-801.

76. Nguyen D, Du N, Sulaica EM, Wanat MA. Bempedoic Acid: A New Drug for an Old Problem. *Ann. Pharmacother.* 2021;55:246–251.
77. Aslesh T, Yokota T. Development of Antisense Oligonucleotide Gapmers for the Treatment of Dyslipidemia and Lipo-dystrophy. *Methods Mol. Biol.* 2020;2176:69-85.
78. Rinaldi C, Wood MJA. Antisense oligonucleotides: The next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14:9-21.
79. Chen R, Lin S, Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022;36:e24552.
80. Langsted A, Nordestgaard BG. Antisense Oligonucleotides Targeting Lipoprotein(a). *Curr. Atheroscler. Rep.* 2019;21:30.
81. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidemia. *Curr. Pharm. Des.* 2011;17:950-960.
82. Toth PP. Antisense therapy and emerging applications for the management of dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011;5:441-449.
83. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs* 2021;81:389-395
84. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiotensin-like protein inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiol. J.* 2023;30:131-142.
85. Kosmas CE, Bousvarou MD, Sourlas A et al. Angiotensin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Inhibitors in the Management of Refractory Hypercholesterolemia. *Clin. Pharmacol.* 2022;14:49-59.
86. Kim K, Ginsberg HN, Choi SH. New, Novel Lipid-Lowering Agents for Reducing Cardiovascular Risk: Beyond Statins. *Diabetes Metab. J.* 2022;46:517-532.
87. Kersten S. Role and mechanism of the action of angiotensin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism. *J. Lipid Res.* 2021;62:100150.
88. Tall AR, Thomas DG, Gonzalez-Cabodevilla AG, Goldberg IJ. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol. *J. Clin. Investig.* 2022;132:e148559.
89. Basu D, Goldberg IJ. Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides. *Curr. Opin. Lipidol.* 2020;31:154-160.
90. Mohamed F, Mansfield BS, Raal FJ. ANGPTL3 as a Drug Target in Hyperlipidemia and Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022;24:959-967.

91. Akoumianakis I, Zvintzou E, Kypreos K, Filippatos TD. ANGPTL3 and Apolipoprotein C-III as Novel Lipid-Lowering Targets. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021;23:20.
92. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:711-720.
93. Jang AY, Lim S, Jo SH et al. New Trends in Dyslipidemia Treatment. *Circ. J.* 2021;85:759-768.
94. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Emerging Evidence that ApoC-III Inhibitors Provide Novel Options to Reduce the Residual CVD. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2019;21:27.
95. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS et al. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat. Med.* 2017;23:1086-1094.
96. Based Therapies for Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020, 22, 10.
97. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Broadening the Scope of Dyslipidemia Therapy by Targeting APOC3 (Apolipoprotein C3) and ANGPTL3 (Angiopoietin-Like Protein 3). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2023;43:388-398.
98. Spagnuolo C.M, Hegele RA. Recent advances in treating hypertriglyceridemia in patients at high risk of cardiovascular disease with apolipoprotein C-III inhibitors. *Expert Opin. Pharmacother.* 2023;24:1013-1020.
99. Esan O, Wierzbicki AS. Volanesorsen in the Treatment of Familial Chylomicronemia Syndrome or Hypertriglyceridaemia: Design, Development and Place in Therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;14:2623-2636.
100. Tardif JC, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2022;43:1401-1412.
101. 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. Investig.* 2022;52:e13841.
102. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:531-542.
103. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-46.

104. Averna M, Cefalù AB, Stefanutt C; et al. Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with lomitapide: The Italian cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016;26:36-44.
105. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J. Clin. Lipidol.* 2020;14:807-817.
106. D'Erasmus L, Cefalù AB, Noto D et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv. Ther.* 2017;34:1200-1210.
107. D'Erasmus L, Gallo A, Cefalù AB et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): A cross-national retrospective survey. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021;16:381.
108. D'Erasmus L, Steward K, Cefalù AB et al. Italian and European Working Group on Lomitapide in HoFH. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: The pan-European retrospective observational study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022;29:832-841.
109. D'Erasmus L, Giammanco A, Suppressa P et al. Efficacy of Long-Term Treatment of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia With Lomitapide: A Subanalysis of the Pan-European Lomitapide Study. *Front. Genet.* 2022;13:937750.
110. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019;26:368-377.
111. Blom DJ, Gaudet D, Hegele RA et al. A Case Series Assessing the Effects of Lomitapide on Carotid Intima-Media Thickness in Adult Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia in a Real-World Setting. *Adv. Ther.* 2022;39:1857-1870.
112. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2018;13:96.
113. Larrey D, D'Erasmus L, O'Brien S, Arca M. Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver Int.* 2023;43:413-423.

114. Cefalù AB, D'Erasmus L, Iannuzzo G et al. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome. *Atherosclerosis* 2022;359:13-19.
115. Liu J, Shao PP, Guiadeen D et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors based on cyclic urea, bicyclic urea and bicyclic sulfa-mide cores. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021;32:127668.
116. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: From high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents? *Cardiovasc. Res.* 2022;118: 2919-2931.
117. Taheri H, Fillion KB, Windle SB et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology* 2020;145:236-250.
118. Banerjee S, De A. Pathophysiology and inhibition of cholesteryl ester transfer protein for prevention of cardiovascular diseases: An update. *Drug Discov. Today* 2021;26:1759-17641.
119. Dangas K, Navar AM, Kastelein JJP. The effect of CETP inhibitors on new-onset diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2022;8:622-632.
120. Masson W, Lobo M, Siniawski D et al. Therapy with cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and diabetes risk. *Diabetes Metab.* 2018;44:508-513.
121. Dybiec J, Baran W, Dąbek B et al. Advances in Treatment of Dyslipidemia. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(17):13288. <https://doi.org/10.3390/ijms241713288>
122. World Health Organization. World Report on the state of noncommunicable diseases; (No. WHO / NMH / NVI / 15.1); World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2014.
123. Roth GA, Mensa GA, Johnson KO et al. Global cardiovascular disease burden and risk factors, 1990-2019: updated information from the 2019 GBD study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2982-3021.
124. Mathers KD, Loncar D. Projections of global mortality and disease burden from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:442.
125. Akesson A, Weissmeier K, Newby K, Volk A. Combined effect of dietary behavior and low-risk lifestyle in the primary prevention of myocardial infarction in women. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:2122-2127.

126. Yusuf S, Hocken S, Ownpuu S et al. Impact of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
127. Ford ES, Bergmann MM, Kröger J et al. Healthy living – Better Revenge: Results of the European Prospective Study on Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:1355-1362.
128. Chiuve SE, McCullough ML, Sachs FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease in men: benefits among users and non-users of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation* 2006;114:160-167.
129. Kaleova H, Levin S, Barnard ND. Vegetarian diet and cardiovascular diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018;61:54-61.
130. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guide to Primary prevention of Cardiovascular Diseases: report of the American College of Cardiology Task Force/American Heart Association's Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:596-646.
131. Tusoulis D, Oikonomou E, Economou EK et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: modern therapeutic approaches. *Eur. Heart J.* 2016;37:1723-1732.
132. Grosso G, Laudisio D, Frias-Toral E et al. Anti-inflammatory nutrients and obesity-related metabolic inflammation: current state and future direction. *Food substances* 2022;14:1137.
133. Tyrovolas S, Haro JM, Foscolu A et al. Anti-inflammatory nutrition and successful aging in older adults: a multinational MEDIS study. *Gerontology* 2018;64:3-10.
134. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: Results from the NIH–AARP diet and health study. *Arch. Intern. Med.* 2007;67:2461-2468.
135. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS et al. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009;119:1093-1100.
136. Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A et al. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: A prospective cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2007;36:600-609.
137. Huang T, Yang B, Zheng J et al. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: A meta-analysis and systematic review. *Ann. Nutr. Metab.* 2012;60:233-240.

138. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA* 2009;302:394-400.
139. Juul F, Vaidean G, Lin Y et al. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77:1520-1531.
140. Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study (NutriNet-Santé). Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ.* 2019;365:l1451.
141. Juul F, Vaidean G, Parekh N. Ultra-processed Foods and Cardiovascular Diseases: Potential Mechanisms of Action. *Adv. Nutr.* 2021;12:1673-1680.
142. Astrup A, Bertram HC, Bonjour JP et al. WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: Time for a new approach? *BMJ.* 2019;366:l4137.
143. Kobylińska M, Antosik K, Decyk A, Kurowska K. Malnutrition in Obesity: Is It Possible? *Obes. Facts.* 2022;15:19-25.
144. Gómez G, Kovalskys I, Leme ACB et al. Socioeconomic Status Impact on Diet Quality and Body Mass Index in Eight Latin American Countries: ELANS Study Results. *Nutrients.* 2021;13:2404.
145. Ramôa Castro A, Oliveira NL, Ribeiro F, Oliveira J. Impact of educational interventions on primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review with a focus on physical activity. *Eur. J. Gen. Pract.* 2017;23:59-68.
146. Greco A, Brugnera A, Adorni R et al. Protein Intake and Physical Activity in Newly Diagnosed Patients with Acute Coronary Syndrome: A 5-Year Longitudinal Study. *Nutrients.* 2021;13:634.
147. Jia J, Zhao T, Liu Z et al. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study. *BMJ.* 2023;380:072691.
148. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis, *Cardiovascular Research.* 2022;118(5):1188-1204. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab173>.
149. Key Timothy J et al. "Meat, fish, dairy, and egg intake and coronary heart disease risk: a prospective study of 7,198 cases among 409,885 participants in the pan-European EPIC cohort." *Circulation.* 2019;139(25): 2835-2845.
150. Al-Shaar L, Satija A, Wang DD et al. Red meat intake and risk of coronary heart disease among US men: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m4141. doi: 10.1136/bmj.m4141.

151. Fan S et al. Dietary Heme Iron Intake and Cardiovascular Disease Risk: A Meta-Analysis of the Dose-Response Relationship in Prospective Cohort Studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*.2015;25(1): 24-35.
152. Mija Renata, Georgios Mijas, Dariusz Mozaffarian. Unprocessed red and processed meat and the risk of coronary heart disease and type 2 diabetes – an updated review of the evidence. *Current atherosclerosis reports* 2012; 14: 515-524.
153. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ*. 2018;361:k2139. doi: 10.1136/bmj.k2139.
154. Katz DL, Karlsen MC, Chung M et al. Hierarchies of evidence applied to lifestyle Medicine (HEALM): introduction of a strength-of-evidence approach based on a methodological systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):178. doi: 10.1186/s12874-019-0811-z.
155. Fernandez M.L. Effect of eggs on plasma lipoprotein levels in healthy people. *Food Funct*. 2010;1(2):156-60. doi: 10.1039/c0fo00088d.
156. Zhuang P, Wu F, Mao et al. Egg and cholesterol consumption and mortality from cardiovascular disease and other causes in the United States: A cohort study based on population data. *PLoS Med*. 2021;18(2): e1003508. doi: 10.1371/journal.pmed.1003508.
157. Jayedi A, Zargar MS, Shab-Bidar S. Fish consumption and risk of myocardial infarction: a systematic review and dose-response meta-analysis suggests a regional difference. *Nutr Res*. 2019;62:1-12. doi: 10.1016/j.nutres.2018.10.009
158. Zhang Bo et al. Fish consumption and coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutrients*.2020;12(8): 2278.
159. Goel Akshay et al. Fish, fish oils and cardioprotection: promise or fish tale?. *International journal of molecular sciences*.2018;19(12): 3703.
160. Tacon AGJ, Hasan MR, Metian M. Demand and supply of feed ingredients for farmed fish and crustaceans: trends and prospects. *FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper No. 564*. FAO.2011;87.
161. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):158-171. doi: 10.3945/ajcn.2010.29866.
162. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA et al. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis

- of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(4):269-287. doi: 10.1007/s10654-017-0243-1.
163. Zhang K, Chen X, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(7):1189-1194. doi: 10.1080/10408398.2018.1564019.
164. Koskinen TT, Virtanen HEK, Voutilainen S et al. Intake of fermented and non-fermented dairy products and risk of incident CHD: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr.* 2018;120(11):1288-1297. doi: 10.1017/S0007114518002830.
165. Johansson, Ingegerd, et al. "airy product intake and cardiometabolic diseases in Northern Sweden: a 33-year prospective cohort study. *Nutrients.*2019;11(2):284.
166. Mozaffarian D, Wu JHY. Flavonoids, Dairy Foods, and Cardiovascular and Metabolic Health: A Review of Emerging Biologic Pathways. *Circ Res.* 2018;122(2):369-384. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309008.
167. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules.* 2021;26(4):1172. doi: 10.3390/molecules26041172.
168. Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):464S-474S. doi: 10.1093/ajcn/70.3.464s.
169. Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А.В. и соавт. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952.
170. Bozzetto Lutgarda et al. Dietary fibre as a unifying remedy for the whole spectrum of obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients.*2018;10(7): 943.
171. Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia.* 2015;58(7):1551-60. doi: 10.1007/s00125-015-3592-x.
172. Annuzzi G, Bozzetto L, Costabile G et al. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a

- randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):463-71. doi: 10.3945/ajcn.113.073445.
173. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(9):795-815. doi: 10.1016/j.numecd.2015.05.005.
174. Livesey G, Livesey H. Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3(1):52-69. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.007.
175. Marshall S, Petocz P, Duve E et al. The Effect of Replacing Refined Grains with Whole Grains on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with GRADE Clinical Recommendation. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(11):1859-1883.e31. doi: 10.1016/j.jand.2020.06.021
176. Vetrani C, Costabile G, Luongo D et al. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition.* 2016;32(2):217-21. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.006
177. Goldbohm RA, Chorus AM, Galindo Garre et al. Dairy consumption and 10-y total and cardiovascular mortality: a prospective cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(3):615-27. doi: 10.3945/ajcn.110.000430.
178. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
179. Li J, Guasch-Ferré M, Li Y, Hu FB. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(1):150-167. doi: 10.1093/ajcn/nqz349.
180. Marklund M, Wu JHY, Imamura F et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Circulation.* 2019;139(21):2422-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908.
181. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ.* 2018;361:k2139. doi: 10.1136/bmj.k2139.

182. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585.
183. Hooper L, Martin N, Jimoh OF et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD011737. doi: 10.1002/14651858.CD011737.pub3.
184. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010;7(3):e1000252. doi: 10.1371/journal.pmed.1000252.
185. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 2024;385:q1450. doi: 10.1136/bmj.q1450.
186. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(10):e195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000529.
187. Guasch-Ferré M, Liu G, Li Y, Sampson L et al. Olive Oil Consumption and Cardiovascular Risk in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1729-1739. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.036.
188. Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*. 2014;12:78. doi: 10.1186/1741-7015-12-78.
189. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
190. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(8):911-9. doi: 10.1161/01.atv.12.8.911.
191. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2004;23(4):447-56. doi: 10.1016/j.clnu.2004.02.006.
192. Tokgozoglu Lale et al. Diet, lifestyle, smoking. Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets.2020:3-24.

193. Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia*. 2015;58(7):1551-60. doi: 10.1007/s00125-015-3592-x.
194. Annuzzi G, Bozzetto L, Costabile G et al. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):463-71. doi: 10.3945/ajcn.113.073445.
195. Covas MI, Konstantinidou V, Fitó M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54(6):477-82. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181c5e7fd.
196. Cappuccio FP, Beer M, Strazzullo P. Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease. A scientific statement from the European Salt Action Network. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.2019;29(2): 107-114.
197. Wang Yi-Jie et al. Dietary sodium intake and risk of cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrients*.2020;12(10): 2934.
198. Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB. The Influence of Dietary Salt Beyond Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):42. doi: 10.1007/s11906-019-0948-5.
199. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334(7599):885-8. doi: 10.1136/bmj.39147.604896.55.
200. Taskinen M-R, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients*.2019;11(9):1987.
201. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD et al. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation*. 2012;125(14):1735-1741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067017.
202. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625-631. doi: 10.1152/ajprenal.00140.2005.
203. Green E, Murphy C. Altered processing of sweet taste in the brain of diet soda drinkers. *Physiol Behav*. 2012;107(4):560-567. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.05.006.

204. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB et al. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(11):833-850. doi: 10.1007/s10654-011-9631-0.
205. Mathews MJ, Liebenberg L, Mathews EH. The mechanism by which moderate alcohol consumption influences coronary heart disease. *Nutr J.* 2015;14:33. doi: 10.1186/s12937-015-0011-6.
206. O'Keefe EL, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(1):68-75. doi: 10.1016/j.pcad.2018.02.001.
207. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2005;294(1):97-104. doi: 10.1001/jama.294.1.97.
208. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(6):1212-9. doi: 10.3945/ajcn.110.004044.
209. Verhoef P, Pasma WJ, Van Vliet T et al. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1244-1248. doi: 10.1093/ajcn/76.6.1244.
210. Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, Katan MB. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(3):532-538. doi: 10.1093/ajcn/73.3.532.
211. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:305-324. doi: 10.1146/annurev.nutr.17.1.305.
212. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(1):31-40. doi: 10.1080/07315724.2010.10719814.
213. Morze J, Schwedhelm C, Bencic A et al. Chocolate and risk of chronic disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2020;59(1):389-397. doi: 10.1007/s00394-019-01914-9.
214. Ren Y, Liu Y, Sun XZ et al. Chocolate consumption and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Heart.* 2019 Jan;105(1):49-55. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313131
215. Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised

- intervention trial. *Diabetologia*. 2015;58(7):1551-1560. doi: 10.1007/s00125-015-3592-x.
216. Annuzzi G, Bozzetto L, Costabile G et al. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):463-471. doi: 10.3945/ajcn.113.073445
 217. Lin X, Zhang I, Li A et al. Cocoa Flavanol Intake and Biomarkers for Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Nutr*. 2016;146(11):2325-2333. doi: 10.3945/jn.116.237644.
 218. Han J, Zhao C, Cai J, Liang Y. Comparative efficacy of vitamin supplements on prevention of major cardiovascular disease: Systematic review with network meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101142. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101142.
 219. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(22):2570-2584. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.020.
 220. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M et al. Dietary Supplements and Risk of Cause-Specific Death, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Primary Prevention Trials. *Adv Nutr*. 2017;8(1):27-39. doi: 10.3945/an.116.013516.
 221. Kim J, Choi J, Kwon SY et al. Association of Multivitamin and Mineral Supplementation and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(7):e004224. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004224.
 222. Huo Yong et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *Jama*.2015;313(13):1325-1335.
 223. Dong, Hongli, et al. Efficacy of supplementation with B vitamins for stroke prevention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*.2015;10(9): e0137533.
 224. Klein Eric A et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*.2011;306(14):1549-1556.
 225. Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporosis International*.2013;24:2167-2180.

226. 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(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826
227. Van Horn, Linda, et al. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*.2016;134(22):e505-e529.
228. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/P CNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
229. De Vries, Marion, Imke JM de Boer. Comparing environmental impacts for livestock products: A review of life cycle assessments. *Livestock science*.2010;128(1-3):1-11.
230. Parnell Laurence D et al. CardioGxE, a catalog of gene-environment interactions for cardiometabolic traits. *BioData mining*.2014;7:1-20.
231. Singh RK, Chang HW, Yan D et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
232. Ferguson JF et al. Nutrigenomics, the microbiome, and gene-environment interactions: new directions in cardiovascular disease research, prevention, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation: Cardiovascular Genetics*.2016;9(3):291-313.
233. Mozaffarian Dariush. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*.2016;133(2):187-225.
234. Fischer NM, Pallazola VA, Xun H, Cainzos-Achirica M, Michos ED. The evolution of the heart-healthy diet for vascular health: a walk through time. *Vasc Med*. 2020;25(2):184-193.
235. Belardo D, Michos ED, Blankstein R, et al. Practical, Evidence-Based Approaches to Nutritional Modifications to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease: an American Society For Preventive Cardiology Clinical Practice Statement. *Am J Prev Cardiol*. 2022;10:100323.

236. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Mediterranean Diet as an Antioxidant: the Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing. *Nutrients*. 2021;13(6):65.
237. de la Torre-Moral A, Fabregues S, Bach-Faig A, et al. Family Meals, Conviviality, and the Mediterranean Diet among Families with Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):47.
238. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50-60.
239. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Int Med*. 2006;145(1):1-11.
240. Richardson LA, Izuora K, Basu A. Mediterranean Diet and Its Association with Cardiovascular Disease Risk Factors: a Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):45.
241. Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R-, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S-336S.
242. Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):442-450.
243. Menotti A, Puddu PE. How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: a 50-year journey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(3):245-252.
244. Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The seven countries study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13(2):141-154.
245. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599-2608.
246. Stewart RA, Wallentin L, Benatar J, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1993-2001.
247. Minhas AS, Hong X, Wang G et al. Mediterranean-Style Diet and Risk of Preeclampsia by Race in the Boston Birth Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(9):e022589.
248. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular

- complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-785.
249. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV et al. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2001;103(13):1823-1825.
250. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
251. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14-19.
252. Fito M, Estruch R, Salas-Salvado J et al. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):543-550.
253. Xia M, Zhong Y, Peng Y, Qian C. Olive oil consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Nutr*. 2022;9:1041203.
254. Cronin P, Joyce SA, O'Toole PW, O'Connor EM. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(5):97.
255. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;127(4):553-570.
256. Koeth RA, Levison BS, Culley MK et al. gamma-Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab*. 2014;20(5):799-812.
257. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-1124.
258. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47(2):296-308.
259. Wickman BE, Enkhmaa B, Ridberg R et al. Dietary Management of Heart Failure: DASH Diet and Precision Nutrition Perspectives. *Nutrients*. 2021;13(12):4378.
260. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension

- (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
261. Kucharska A, Gajewska D, Kiedrowski M et al. The impact of individualised nutritional therapy according to DASH diet on blood pressure, body mass, and selected biochemical parameters in overweight/obese patients with primary arterial hypertension: a prospective randomised study. *Kardiol Pol.* 2018;76(1):158-165.
262. Filippou C, Tatakis F, Polyzos D et al. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(1):36.
263. Chiavaroli L, Viguliouk E, Nishi SK et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: an Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients.* 2019;11(2):209.
264. Campos CL, Wood A, Burke GL, Bahrami H, Bertoni AG. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet Concordance and Incident Heart Failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Prev Med.* 2019;56(6):819-826.
265. Henzel J, Kepka C, Kruk M et al. High-Risk Coronary Plaque Regression After Intensive Lifestyle Intervention in Nonobstructive Coronary Disease: a Randomized Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(6):1192-1202.
266. Satija A, Hu FB. Plant-based diets and cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(7):437-441.
267. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D et al. Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and the Risk of Coronary Heart Disease in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):411-422.
268. Jabri A, Kumar A, Verghese E et al. Meta-analysis of Effect of Vegetarian Diet on Ischemic Heart Disease and All-cause Mortality. *Am J Prev Cardiol.* 2021;7:100182.
269. Gomez-Donoso C, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA et al. A Provegetarian Food Pattern Emphasizing Preference for Healthy Plant-Derived Foods Reduces the Risk of Overweight/Obesity in the SUN Cohort. *Nutrients.* 2019;11(7):97.
270. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J et al. Vegetarian dietary patterns and mortality in Adventist Health Study 2. *JAMA Intern Med.* 2013;173(13):1230-1238.
271. Matsumoto S, Beeson WL, Shavlik DJ et al. Association between vegetarian diets and cardiovascular risk factors in non-Hispanic white participants of the Adventist Health Study-2. *J Nutr Sci.* 2019;8:e6.

272. Smith CE, Tucker KL. Health benefits of cereal fibre: a review of clinical trials. *Nutr Res Rev.* 2011;24(1):118-131.
273. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev.* 2001;59(5):129-139.
274. Najjar RS, Feresin RG. Plant-Based Diets in the Reduction of Body Fat: physiological Effects and Biochemical Insights. *Nutrients.* 2019;11(11):64.
275. Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Tainta A, Corella D et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100 Suppl 1:320S-328S.
276. Choi Y, Larson N, Steffen LM et al. Plant-Centered Diet and Risk of Incident Cardiovascular Disease During Young to Middle Adulthood. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e020718.
277. Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND et al. Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):577-587.
278. Shah B, Newman JD, Woolf K et al. Anti-Inflammatory Effects of a Vegan Diet Versus the American Heart Association-Recommended Diet in Coronary Artery Disease Trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e011367.
279. Rizzo NS, Sabate J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. Vegetarian dietary patterns are associated with a lower risk of metabolic syndrome: the adventist health study 2. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1225–1227.
280. Craig WJ, Mangels AR, Fresan U et al. The Safe and Effective Use of Plant-Based Diets with Guidelines for Health Professionals. *Nutrients.* 2021;13(11):453.
281. Miller V, Mente A, Dehghan M et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390(10107):2037-2049.
282. Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality: results From 2 Prospective Cohort Studies of US Men and Women and a Meta-Analysis of 26 Cohort Studies. *Circulation.* 2021;143(17):1642-1654.
283. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2016;353:i2716.
284. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a

- systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2016;14(1):207.
285. Juul F, Deierlein AL, Vaidean G, Quatromoni PA, Parekh N. Ultra-processed Foods and Cardiometabolic Health Outcomes: from Evidence to Practice. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(11):849-860.
 286. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018;21(1):5-17.
 287. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-Processed Foods and Incident Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1520-1531.
 288. Rico-Campa A, Martinez-Gonzalez MA, Alvarez-Alvarez I et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ.* 2019;365:l1949.
 289. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: an Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 2019;30(1):67-77 e63.
 290. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol.* 2019;13(5):689-711.
 291. Kirkpatrick CF, Willard KE, Maki KC. Keto is Trending: implications for Body Weight and Lipid Management. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(9):1093-1100.
 292. O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: pros and cons. *Atherosclerosis.* 2020;292:119-126.
 293. D'Andrea Meira I, Romao TT. Ketogenic Diet and Epilepsy: what We Know So Far. *Front Neurosci.* 2019;13:5.
 294. Pinto A, Bonucci A, Maggi E, Corsi M, Businaro R. Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activity of Ketogenic Diet: new Perspectives for Neuroprotection in Alzheimer's Disease. *Antioxidants.* 2018;7(5):w365.
 295. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: an Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):583-612.

296. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep.* 2021;21(9):32.
297. Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12(7):r45.
298. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110(7):1178-1187.
299. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115(3):466-479.
300. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139817.
301. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, Bremner DM, Lobley GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):44–55.
302. Buren J, Ericsson M, Damasceno NRT, Sjodin A. Ketogenic Low-Carbohydrate A. High-Fat Diet Increases LDL Cholesterol in Healthy, Young, Normal-Weight Women: a Randomized Controlled Feeding Trial. *Nutrients.* 2021;13(3):45645.
303. Retterstol K, Svendsen M, Narverud I, Holven KB. Effect of low carbohydrate high fat diet on LDL cholesterol and gene expression in normal-weight, young adults: a randomized controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;279:52-61.
304. Goldberg IJ, Ibrahim N, Bredefeld C et al. Ketogenic diets, not for everyone. *J Clin Lipidol.* 2021;15(1):61-67.
305. Joo M, Moon S, Lee YS, Kim MG. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diets on lipid profiles in normal-weight (body mass index < 25 kg/m²) adults: a meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023;nuad017. doi:10.1093/nutrit/nuad017.
306. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS et al. Intermittent Fasting: a Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med.* 2020;133(8):901-907.
307. Tinsley GM, Horne BD. Intermittent fasting and cardiovascular disease: current evidence and unresolved questions. *Future Cardiol.* 2018;14(1):47–54.
308. Crupi AN, Haase J, Brandhorst S, Longo VD. Periodic and Intermittent Fasting in Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep.* 2020;20(12):83.

309. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2021;41:333-361.
310. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD013496.
311. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46-58.
312. Wegman MP, Guo MH, Bennion DM et al. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation Res.* 2015;18(2):162-172.
313. Park J, Seo YG, Paek YJ, Song HJ, Park KH, Noh HM. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2020;111:154336.
314. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):930-938.
315. Liu D, Huang Y, Huang C et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1495-1504.
316. Moro T, Tinsley G, Bianco A et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med.* 2016;14(1):290.
317. Schroder JD, Falqueto H, Manica A et al. Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *J Transl Med.* 2021;19(1):3.
318. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* 2020;31(1):92-104.
319. Manoogian ENC, Zadourian A, Lo HC et al. Feasibility of time-restricted eating and impacts on cardiometabolic health in 24-h shift workers: the Healthy Heroes randomized control trial. *Cell Metab.* 2022;34(10):1442-1456.
320. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048-1059.
321. Hayley EB, Carbone S, Lavie CJ. Dietary Fats and Chronic Noncommunicable Diseases. *Nutrients.* 2018;10:1385. doi: 10.3390/nu10101385.

322. Pett KD, Willett WC, Vartiainen E et al. The seven countries study. *Eur. HeartJ.* 2017;38:3119-3121.
323. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F et al. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA.* 2017;317(9):912-924. doi: 10.1001/jama.2017.0947.
324. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification. *JACC Health Promotion Series. J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:914-926. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.085.
325. Mancini A, Imperlini E, Nigro E et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health. *Molecules.* 2015; 20;17339-17361.
326. Wang DD, Hu FB. Dietary fat and risk of cardiovascular disease: Recent controversies and advances. *Annu. Rev. Nutr.* 2017;37:423-446. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064614.
327. Ghebreyesus TA, Frieden TR. REPLACE: a roadmap to make the world trans fat free by 2023. *Lancet.* 2018;391(10134):1978-1980. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31083-3.
328. Prentice RL, Aragaki AK, Horn L et al. Low-fat dietary pattern and cardiovascular disease: Results from the women's health initiative randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2017;106(1):35-43. doi: 10.3945/ajcn.117.153270.
329. Howard BV, Aragaki AK, Tinker LF et al. A low-fat dietary pattern and diabetes: A secondary analysis from the women's health initiative dietary modification trial. *Diabetes Care.* 2018;41:680-687. doi: 10.2337/dc17-0534.
330. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC et al. Effect of low-fat vs. low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:667-679. doi: 10.1001/jama.2018.0245
331. Tobias DK, Chen M, Manson JE et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2015;3:968-979.
332. Bartelt A, Koehne T, Tödter K et al. Quantification of bone fatty acid metabolism and its regulation by adipocyte lipoprotein lipase. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1264. doi: 10.3390/ijms18061264.

333. Penson PE, Banach M. Nutraceuticals for the Control of Dyslipidaemias in Clinical Practice. *Nutrients*. 2021;13(9):2957. doi: 10.3390/nu13092957.
334. Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutrition reviews*. 2017;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
335. Banach M. The international lipid expert panel (ilep)-the role of 'optimal' collaboration in the effective diagnosis and treatment of lipid disorders. *Eur Heart J*. 2020;42(37):3817-3820. doi: 10.1093/eurheartj/ehab204.
336. Ruscica M, Simonelli S, Botta M et al. Plasma PCSK9 levels and lipoprotein distribution are preserved in carriers of genetic HDL disorders. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Boil. Lipids*. 2018;1863:991-997. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbaliip.2018.05.015>.
337. Cicero AF, Colletti A, Von Haehling S et al. Nutraceutical support in heart failure: A position paper of the international lipid expert panel (ilep). *Nutr.Res.Rev*. 2020;33:155-179. doi: 10.1017/S0954422420000049
338. Fiolet AT, Opstal TS, Mosterd A et al. Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2021;42(28):2765-2775. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115>.
339. Banach M, Mikhailidis DP. Statin intolerance: Some practical hints. *Cardiol. Clin*. 2018;36:225-231. doi: 10.1016/j.ccl.2017.12.004.
340. Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4787-4788. doi: 10.1093/eurheartj/ehab358
341. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk. *BMC Med*. 2020;18(1):320. doi: 10.1186/s12916-020-01792-7.
342. Penson P, Toth P, Mikhailidis D et al. P705step by step diagnosis and management of statin intolerance: Position paper from an international lipid expert panel. *Eur. Heart J*. 2019;40(1):ehz747.0310. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0310>.
343. Banach M, Penson PE. Drucebo effect-the challenge we should all definitely face! *Arch. Med. Sci*. 2021;17:542-543. doi: 10.5114/aoms/132304.
344. Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP et al. Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions & Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group &

- International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023-1033. doi: 10.1002/jcsm.12344.
345. Ruscica M, Penson PE, Ferri N et al. Impact of nutraceuticals on markers of systemic inflammation: Potential relevance to cardiovascular diseases—a position paper from the international lipid expert panel (ilep). *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2021;67:40-52. doi: 10.1016/j.pcad.2021.06.010.
346. Santos HO, Price JC, Bueno AA. Beyond Fish Oil Supplementation: The Effects of Alternative Plant Sources of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids upon Lipid Indexes and Cardiometabolic Biomarkers—An Overview. *Nutrients*. 2020;12(10):3159. doi: 10.3390/nu12103159.
347. Back M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. *Future Sci OA*. 2017;3(4):FSO236. doi: 10.4155/fsoa-2017-0067.
348. Stark KD, Van Elswyk ME, Higgins MR et al. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res*. 2016;63:132-52. doi: 10.1016/j.plipres.2016.05.001.
349. Stark KD, Aristizabal Henao JJ, Metherel AH et al. Translating plasma and whole blood fatty acid compositional data into the sum of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid in erythrocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;104:1-10. doi: 10.1016/j.plefa.2015.11.002.
350. Mason RP. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2019;21(1):2. doi: 10.1007/s11883-019-0762-1.
351. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 2018;379:1540-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1804989.
352. Manson JE, Cook NR, Lee I-M et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N. Engl. J. Med*. 2019;380: 23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403.
353. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The strength randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:2268-2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258.
354. Budoff MJ, Bhatt DL, Kunninger A et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: Final results of the evaporate trial. *Eur. Heart J*. 2020;41:3925-3932. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa652.

355. Innes J, Calder PC. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1362. doi: 10.3390/ijms21041362.
356. Saber H, Yakoob MY, Shi P et al. Omega-3 Fatty Acids and Incident Ischemic Stroke and Its Atherothrombotic and Cardioembolic Subtypes in 3 US Cohorts. *Stroke.* 2017;48:2678-2685.
357. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arter. Thromb. Vasc. Boil.* 2020;40:1135-1147. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313286.
358. Pizzini A, Lunger L, Demetz E et al. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients.* 2017;9:10.
359. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol. Asp. Med.* 2018;64:135-146. doi: 10.1016/j.mam.2018.03.001.
360. Sorokin AV, Yang Z-H, Vaisman B et al. Addition of aspirin to a fish oil-rich diet decreases inflammation and atherosclerosis in ApoE-null mice. *J. Nutr. Biochem.* 2016;35:58-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.05.012.
361. Yuan F, Wang H, Tian Y et al. Fish oil alleviated high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids metabolism and metaflammation: a transcriptomic study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:20. doi: 10.1186/s12944-016-0190-y.
362. Pu S, Rodriguez-Perez C, Ramprasath VR et al. Dietary higholeic canola oil supplemented with docosahexaenoic acid attenuates plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels in participants with cardiovascular disease risk: A randomized control trial. *Vasc. Pharmacol.* 2016;87:60-65.
363. Gravensen CB, Lundbye-Christensen S, Thomsen B et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids lower plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels in pre- and postmenopausal women: A randomised study. *Vasc. Pharmacol.* 2016;37-41. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.001.
364. Allaire J, Vors C, Tremblay AJ et al. High-Dose DHA as More Profound Effects on LDL-Related Features Than High-Dose EPA: The ComparED Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103:2909-2917. doi: 10.1210/je.2017-02745.
365. Allaire J, Vors C, Harris WS et al. Comparing the serum TAG response to high-dose supplementation of either DHA or EPA among individuals with increased cardiovascular risk: The ComparED study. *Br. J. Nutr.* 2019;121:1223-1234. doi: 10.1017/S0007114519000552.

366. Maki KC, Palacios OM, Bell M et al. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *J Clin Lipidol.* 2017;11(5):1152-1160.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2017.07.010.
367. Cuenoud B, Rochat I, Gosoni M et al. Monoacylglycerol Form of Omega-3s Improves Its Bioavailability in Humans Compared to Other Forms. *Nutrients.* 2020;12:1014. doi: 10.3390/nu12041014.
368. Burke MF, Burke FM, Soffer DE. Review of cardiometabolic effects of prescription Omega-3 fatty acids. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017;19:6. doi: 10.1007/s11883-017-0700-z.
369. Leslie MA, Cohen DJA, Liddle DM et al. A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *LipidsHealthDis.* 2015;14:53. doi: 10.1186/s12944-015-0049-7.
370. Yagi S, Aihara KI, Fukuda D et al. Effects of Docosahexaenoic Acid on the Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015;22:447-454. doi: 10.5551/jat.26914.
371. Cawood AL, Ding R, Napper FL et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 2010; 212:252-259. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.022.
372. Weintraub H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis.* 2013; 230:381-389.
373. Khan SU, Lone AN, Khan MS et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;38:100997. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997
374. Mazidi M, Mikhailidis DP, Banach M. Omega-3 fatty acids and risk of cardiovascular disease: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials with 127,447 individuals and mendelian randomization study. *Circulation.* 2019;140:e965-e101. doi:10.1161/CIR.0000000000000742.
375. Ryan AS, Keske MA, Hoffman JP et al. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors. *Am J Ther.* 2009;16(2):183-92. doi: 10.1097/MJT.0b013e31817fe2be.

376. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME et al. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):15-29. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.018.
377. Innes J, Calder PC. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):532. doi: 10.3390/ijms19020532.
378. Mancini A, Imperlini E, Nigro E et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health. *Molecules.* 2015; 20:17339-17361.
379. Santos HO, Earnest CP, Tinsley GM et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(4):503-509. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.009.
380. Santos HO, Genario R, Gomes GK et al. Cherry intake as a dietary strategy in sport and diseases: A review of clinical applicability and mechanisms of action. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61(3):417-430. doi: 10.1080/10408398.2020.1734912.
381. Santos HO, Kones R, Rumana U et al. Lipoprotein(a): Current Evidence for a Physiologic Role and the Effects of Nutraceutical Strategies. *Clin Ther.* 2019;41(9):1780-1797. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.06.002.
382. Wang P, Zhang Q, Hou H et al. The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review. *Complement. Ther. Med.* 2020;49:102358. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102358.
383. Marklund M, Wu JH, Imamura F et al. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Circulation.* 2019;139:2422-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908.
384. Hilborn R, Amoroso RO, Anderson CM et al. Effective fisheries management instrumental in improving fish stock status. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117:2218-2224. doi: 10.1073/pnas.1909726116.
385. Stark KD, Van Elswyk ME, Higgins MR et al. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res.* 2016;63:132-52. doi: 10.1016/j.plipres.2016.05.001.

386. Bird JK, Calder PC, Eggersdorfer M. The Role of n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins. *Nutrients*. 2018;10(6):775. doi: 10.3390/nu10060775.
387. Ballantyne CM, Braeckman RA, Bays HE et al. Effects of icosapent ethyl on lipoprotein particle concentration and size in statin-treated patients with persistent high triglycerides (the ANCHOR Study). *J. Clin. Lipidol*. 2015;9:377-383.
388. Sethi A, Bajaj A, Khosla S et al. Statin Use Mitigate the Benefit of Omega-3 Fatty Acids Supplementation-A Meta-Regression of Randomized Trials. *Am. J. Ther*. 2016;23:e737-e748.
389. Grundy SM. Primary prevention of cardiovascular disease with statins: Assessing the evidence based behind clinical guidance. *Clin. Pharm*. 2016;8:57.
390. Бойцов СА, Шальнова СА, Деев АД и соавт. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):49. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
391. Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed caresetting. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(8 Suppl):S3-28; quiz S30-1.
392. Nishikido T, Oyama J, Keida T et al. High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and MDA-LDL: The Standard versus high-dose therapy with Rosuvastatin for lipiD lowering (SARD) trial. *J. Cardiol*. 2016;67:340-346.
393. Shirai N, Suzuki H. Effect of docosahexaenoic acid on brain 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity in male ICR mice. *J Nutr Biochem*. 2007;18(7):488-94. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.10.001.
394. Al Mamun A, Hashimoto M, Katakura M et al. Effect of dietary n-3 fatty acids supplementation on fatty acid metabolism in atorvastatin-administered SHR. *Cg-Leprecp/NDmcr rats, a metabolic syndrome model*. *Biomed. Pharmacother*. 2017;85:372-379. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.038.
395. Nozue T, Michishita I. Statin treatment alters serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio in patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis*. 2015;14:67.
396. Takahashi M, Ando J, Shimada K. et al. The ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids is associated with diabetes mellitus in patients with

- prior myocardial infarction: a multicenter cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):41. doi: 10.1186/s12872-017-0479-4.
397. Banach M, Serban C, Ursoniu S et al. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations-A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2015;99:329-336. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.008.
398. Schunck WH, Konkel A, Fischer R et al. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacol Ther.* 2018;183:177-204. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.016.
399. Jamieson KL, Endo T, Darwesh AM et al. Cytochrome P450-derived eicosanoids and heart function. *Pharmacol Ther.* 2017;179:47-83. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.005.
- 399a. Schunck, W.H. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases / W.H. Schunck, A. Konkel, R. Fischer et al. // *Pharmacol Ther.* 2018;183:177-204. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.016
400. Kiage JN, Sampson UK, Lipworth L et al. Intake of polyunsaturated fat in relation to mortality among statin users and non-users in the Southern Community Cohort Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015;25:1016-1024.
401. Greene SJ, Temporelli PL, Campia U et al. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Postdischarge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2016;117:340-346. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.050.
402. Watanabe T, Ando K, Daidoji H et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J. Cardiol.* 2017;70:537-544. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.07.007.
403. Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M et al. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. *Int. J. Cardiol.* 2017;228:173-179. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.105.
404. Chan DC, Pang J, Barrett PH et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on arterial elasticity in patients with familial hypercholesterolaemia on statin therapy. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26:1140-1145. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.012.

405. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaque H et al. Effect of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Added to Statin Therapy on Coronary Artery Plaque in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;46(12):e006981. doi: 10.1161/JAHA.117.006981.
406. Allaire J, Vors C, Tremblay AJ et al. High-Dose DHAH as More Profound Effects on LDL-Related Features Than High-Dose EPA: The ComparED Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103:2909-2917. doi: 10.1210/jc.2017-02745.
407. Sclaro B, Nogueira MS, Paiva A et al. Statin dose reduction with complementary diet therapy: A pilot study of personalized medicine. *Mol. Metab.* 2018;11:137-144. doi: 10.1016/j.molmet.2018.02.005.
408. Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Тарасов В.И. и соавт. Гендерные различия в характере питания взрослого населения Российской Федерации. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал.* 2019;6:66-72. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-66-72>
409. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine.* 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
410. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
411. Mach F, Müller O. ARN: du prix Nobel au traitement, la cardiologie au devant de la scène. *Rev Med Suisse.* 2021;17(740):1007-1008.
412. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и соавт. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/ Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;2:6-29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
413. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;79(17):e263-421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012
414. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):311-374. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

415. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ et al. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Up-dated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *MayoClinicProceedings*. 2021;96(2):304-313. doi:10.1016/j.mayocp.2020.08.034.
416. Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European prospective investigation into cancer and nutrition-the Netherlands (epic-nl) population. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2015;22:1067-1075.
417. Trautwein EA, Vermeer MA, Hiemstra H et al. LDL-Cholesterol Lowering of Plant Sterols and Stanols-Which Factors Influence Their Efficacy? *Nutrients*. 2018410(9):1262. doi: 10.3390/nu10091262.
418. Jaceldo-Siegl K, Lutjohann D, Sirirat R et al. Variation in dietary intake and plasma concentration of plant sterols across plant-based diets among north American adults. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(8):10.1002/mnfr.201600828. doi: 10.1002/mnfr.201600828.
419. Al-Hassan Y, Fabella E, Estrella E et al. Prevalence and Determinants of Dyslipidemia: Data from a Saudi University Clinic. *Open Public Health J*. 2018;11:416-424. doi:10.2174/1874944501811010416.
420. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005;81:380-387.
421. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br. J. Nutr*. 2014;112:214-219. doi: 10.1017/S0007114514000750.
422. Ghaedi E, Kord-Varkaneh H, Mohammadi H et al. Phytosterol Supplementation Could Improve Atherogenic and Anti-Atherogenic Apolipoproteins: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Coll. Nutr*. 2020;39:82-92. doi: 10.1080/07315724.2019.1605313.
423. Plat J, Mackay D, Baumgartner S et al. Progress and prospective of plant sterol and plant stanol research: Report of the Maastricht meeting. *Atherosclerosis*. 2012;225:521-533.
424. Trautwein EA, Koppenol WP, de Jong A et al. Plant sterols lower LDL-cholesterol and triglycerides in dyslipidemic individuals with or at risk of developing type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):30. doi: 10.1038/s41387-018-0039-8.

425. De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56(7):1058-1072. doi: 10.1002/mnfr.201100722.
426. Cabra CE, Simas-Torres Klein MR. Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases. *Arq. Brasil. Cardiol.* 2017;109:475-482. doi: 10.5935/abc.20170158.
427. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R et al. Nutrition and Cardiovascular Health. *IntJMolSci.* 2018;12:3988. doi: 10.3390/ijms19123988.
428. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J. Nutr.* 2009;139:271-284. doi: 10.3945/jn.108.095125.
429. Ferri N, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and metabolic syndrome: insights on insulin resistance, inflammation, and atherogenic dyslipidemia. *Endocrine.* 2016;54(3):588-601. doi: 10.1007/s12020-016-0939-0.
430. Macchi C, Banach M, Corsini A et al. Changes in circulating pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 levels – experimental and clinical approaches with lipid-lowering agents. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(9):930-949. doi: 10.1177/2047487319831500.
431. Ruscica M, Simonelli S, Botta M et al. Plasma PCSK9 levels and lipoprotein distribution are preserved in carriers of genetic HDL disorders. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Boil. Lipids.* 2018;1863: 991-997. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbailip.2018.05.015>.
432. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(3):928-933. doi: 10.1073/pnas.0335507100.
433. Tavori H, Christian DC, Minnier J et al. PCSK9 Association with Lipoprotein(a). *Circ. Res.* 2016;119:29-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308811>.
434. Horton JD, Shah NA, Warrington JA et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100:12027-12032.
435. Adorni MP, Zimetti F, Lupo MG et al. Naturally Occurring PCSK9 Inhibitors. *Nutrients.* 2020;12(5):1440. doi:10.3390/nu12051440.

436. Ferri N, Corsini A, Macchi C et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and high-density lipoprotein metabolism: experimental animal models and clinical evidence. *Transl Res.* 2016;173:19-29. doi: 10.1016/j.trsl.2015.10.004.
437. Momtazi AA, Banach M, Pirro M et al. Regulation of PCSK9 by nutraceuticals. *Pharmacol. Res.* 2017;120:157-169. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.023.
438. Simonen P, Stenman U-H, Gylling H. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentration is not increased by plant stanol ester consumption in normo – to moderately hypercholesterolaemic non-obese subjects. The BLOOD FLOW intervention study. *Clin. Sci.* 2015;129:439-446.
439. De Smet E, Mensink RP, Konings M et al. Acute intake of plant stanol esters induces changes in lipid and lipoprotein metabolism-related gene expression in the liver and intestines of mice. *Lipids.* 2015;50:529-541.
440. Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC et al. Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016;48:76-83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.035.
441. Ras RT, Fuchs D, Koppenol WP et al. Effect of a plant sterol-enriched spread on biomarkers of endothelial dysfunction and low grade inflammation in hypercholesterolaemic subjects. *J. Nutr. Sci.* 2016;5:e44. doi: 10.1017/jns.2016.40.
442. Heggen E, Kirkhus B, Pedersen JI et al. Effects of margarine enriched with plant sterol esters from rapeseed and tall oils on markers of endothelial function, inflammation and hemostasis. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 2015;75:189-192. doi: 10.3109/00365513.2014.992040.
443. Devaraj S, Jialal I, Rockwood J et al. Effect of orange juice and beverage with phytosterols on cytokines and PAI1 activity. *Clin. Nutr.* 2011;30:668-671. doi: 10.1016/j.clnu.2011.03.009.
444. Gylling H, Plat J, Turley S et al. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;232:346-360.
445. Han S, Jiao J, Xu J et al. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: Systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016;6:31337. doi: 10.1038/srep31337.
446. Gomes GB, Zazula AD, Shigueoka LS et al. A Randomized Open-Label Trial to Assess the Effect of Plant Sterols Associated with Ezetimibe in Low-Density

- Lipoprotein Levels in Patients with Coronary Artery Disease on Statin Therapy. *J. Med. Food.* 2017;20:30-36. doi: 10.1089/jmf.2016.0042.
447. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ et al. Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia or the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* 2016;32:1263-1282. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510.
448. Wong ND, Zhao Y, Quek RG et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol.* 2017;11:1223-1233. doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.015.
449. Trautwein EA, McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2020;12(9):2671. doi: 10.3390/nu12092671.
450. Evans CEL. Dietary fibre and cardiovascular health: A review of current evidence and policy. *Proc. Nutr. Soc.* 2020;79:61-67. doi: 10.1017/S0029665119000673.
451. Anderson JW, Baird P, Davis RHJ et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr. Rev.* 2009;67(4):188-205.
452. Veronese N, Solmi M, Caruso MG et al. Dietary fiber and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018;107:436-444. doi: 10.1093/ajcn/nqx082.
453. Stephen AM, Champ MM, Cloran SJ et al. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr. Res. Rev.* 2017;30:149-190. doi: 10.1017/S095442241700004X.
454. Brown L, Rosner B, Willett WW et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):30-42.
455. Harley L, May MD, Loveman E et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *CochraneDatabaseSyst. Rev.* 2016;1:CD011472.
456. Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(1):39-54. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.005.
457. McRae MP. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: An umbrella review of Meta-analyses. *J. Chiropr. Med.* 2017;16:289-299. doi: 10.1016/j.jcm.2017.05.005.
458. Partula V, Deschasaux M, Druesne-Pecollo N et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers,

- type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;112:195-207. doi: 10.1093/ajcn/nqaa063.
459. Kopf JC, Suhr MJ, Clarke J et al. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2018;17(1):72. doi: 10.1186/s12937-018-0381-7.
460. Erguson JJ, Stojanovski E, MacDonald-Wicks L et al. High molecular weight oat beta-glucan enhances lipid-lowering effects of phytosterols. A randomised controlled trial. *Clin. Nutr.* 2020;39:80-89. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.007.
461. Shrestha S, Volek JS, Udani J et al. A combination therapy including psyllium and plant sterols lowers LDL cholesterol by modifying lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic individuals. *J. Nutr.* 2006;136:2492-2497.
462. Chen SC, Judd JT, Kramer M et al. Phytosterol intake and dietary fat reduction are independent and additive in their ability to reduce plasma LDL cholesterol. *N Lipids.* 2009;44:273-281.
463. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA et al. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018;61:43-53. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.004.
464. Blom WA, Koppenol WP, Hiemstra H et al. A low-fat spread with added plant sterols and fish omega-3 fatty acids lowers serum triglyceride and LDL-cholesterol concentrations in individuals with modest hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia. *A Eur. J. Nutr.* 2019;58:1615-1624. doi: 10.1007/s00394-018-1706-1.

Научное издание

Дербенева Светлана Анатольевна
Погожева Алла Владимировна

Диетотерапия дислипидемий. Реалии и перспективы

Монография

Издательство «Наукоемкие технологии»
ООО «Корпорация «Интел Групп»
<https://publishing.intelgr.com>
E-mail: publishing@intelgr.com
Тел.: +7 (812) 945-50-63
Интернет-магазин издательства
<https://shop.intelgr.com/>

Подписано в печать 28.05.2025.

Формат 60×84/16

Объем 12,5 п.л.

Тираж 500 экз.

ISBN 978-5-907946-73-6



9 785907 946736 >