

Дербенева С. А.

---

**НУТРИМЕТАБОЛОМЕТРИЯ  
ДИСЛИПИДЕМИЙ.  
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД  
НА ПРОБЛЕМУ**

2024

С. А. Дербенева

**НУТРИМЕТАБОЛОМЕТРИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ.  
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

Под редакцией  
профессора А. В. Погожевой

Санкт-Петербург  
Наукоемкие технологии  
2024

УДК 616.1:615.874  
ББК 54.10  
Д36

Рецензенты:

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

Д36 Дербенева С. А. Нутриметаболометрия дислипидемий. Современный взгляд на проблему: монография / С. А. Дербенева. – СПб.: Научное издательство «Лань», 2024. – 190 с.

ISBN 978-5-907946-04-0

В монографии изложены современные представления об обмене липидов и липопротеидов, механизмах развития дислипидемии, формирования и прогрессирования атеросклеротического процесса. Подробно рассмотрены основные факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза. Представлены результаты детального изучения пищевого статуса у пациентов с наиболее атерогенными типами гиперлипидемии и с разной степенью выраженности атерогенеза.

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

УДК 616.1:615.874  
ББК 54.10

ISBN 978-5-907946-04-0

© Дербенева С. А., 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|   |     |
|---|-----|
| ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ   | 4   |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ   | 8   |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  | 64  |
| 2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов   | 64  |
| 2.2. Методы обследования  | 68  |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.   | 77  |
| 3.1. Особенности пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типа  | 77  |
| 3.1.1. Изучение клинического статуса пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов                                    | 77  |
| 3.1.2. Изучение параметров антропометрии и композиционного состава тела пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов | 96  |
| 3.1.3. Изучение энергетического обмена пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов                                  | 100 |
| 3.1.4. Изучение фактического питания пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов                                    | 102 |
| 3.1.5. Изучение биомаркеров пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов                            | 110 |
| 3.2. Особенности пищевого статуса пациентов с разной степенью выраженности атеросклеротического процесса                    | 123 |
| 3.3. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров пищевого статуса  | 140 |
| 3.4. Однофакторное прогнозирование рисков развития заболеваний  | 150 |
| Заключение  | 159 |
| Список использованных источников  | 169 |

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЗЗ – алиментарно-зависимые заболевания  
АЗФР – алиментарно-зависимые факторы риска  
АК – арахидоновая кислота  
АКШ – аорто-коронарное шунтирование  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АО – антиоксиданты  
АОЗ – антиоксидантная защита  
Апо (Аро) – апопротеин  
АСБ – атеросклеротическая болезнь  
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
БАВ – биологически активные вещества  
БАД – биологически активные добавки к пище  
ВЖД – высокожировая диета  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГЛП – гиперлипопротеидемия  
ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А  
ГП – глутатионпероксидаза  
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  
ЛТ – лейкотриены  
МДА (MDA) – малоновый диальдегид  
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  
НЛП — нормолипидемия  
НМТ – нормальная масса тела  
НПВ – нерастворимые ПВ  
НУД – низкоуглеводная диета  
ОБ – объем бедер  
ОГ – основная группа  
Ож – ожирение  
ОЖ – общая жидкость  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОМ – оливковое масло  
ОО – основной обмен  
ОТ – объем талии  
ОХС – общий холестерин  
ОШ – окружность шеи  
окЛПНП – окисленные ЛПНП  
ПВ – пищевые волокна  
ПГ – простагландины

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПО – пуриновый обмен  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
РКИ – рандомизированные клинические испытания  
РКО – Российское кардиологическое общество  
РПВ – растворимые ПВ  
САД – систолическое артериальное давление  
СГ – сосудистый генез  
СД – сахарный диабет  
СОБ – скорость окисления белка  
СОЖ – скорость окисления жиров  
СОУ – скорость окисления углеводов  
СОД – супероксиддисмутаза  
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  
ТИМ – толщина интима-медиа  
ТМ – тощая масса  
УО – углеводный обмен  
ФЛ – фосфолипиды  
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  
ЦОГ – циклооксигеназа  
ЭП – энерготраты покоя  
ЭПК –эйкозапентаеновая кислота

ЭЦ – энергетическая ценность  
ACC – Американский колледж кардиологов  
AHA – Американская кардиологическая ассоциация  
СЕТР – белок – переносчик эфиров ХС  
СЕР – церамид  
DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – диета, блокирующая гипертонию  
EAS – Европейское общество по атеросклерозу  
EFSA (European Food Safety Authority) – Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов  
ESC – Европейское общество кардиологов  
FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США  
ILEP – Международная группа экспертов по липидам  
IL – интерлейкины  
MedDiet – средиземноморская диета  
NO – оксид азота  
SCORE – Systemic Coronary Risk Evaluation  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
Tx – тромбоксан



## Глава1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

По данным Европейской кардиологической сети и Европейского общества кардиологов, около 4 миллионов человек в Европе и около 1,5 миллиона человек в Европейском союзе ежегодно умирают от ССЗ [1,2]. Хотя общие показатели смертности от инсульта и ИБС снижаются, ССЗ остаются ведущей причиной смерти в Европейском Союзе (37%), особенно в Центральной и Восточной Европе [3,4].

Следует отметить, что Россия входит в число мировых лидеров по показателям заболеваемости и смертности от данной патологии. Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, что практически в 2 раза выше, чем в США [5].

Благодаря современным методам диагностики и лечения последние годы в Российской Федерации наметилась тенденция к постепенному снижению смертности от ИБС [6]. При этом, несмотря на некоторые положительные тенденции по отдельным нозологическим формам, за последние 25 лет в РФ продолжает отмечаться общий рост ССЗ. В связи с чем особенно большое внимание уделяется вопросам профилактики сердечно-сосудистых (СС) событий посредством изменения образа жизни.

В частности, 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 [7]. По результатам которого, распространенность гиперхолестеринемии (при уровне ОХС  $>5,0$  ммоль/л) в среднем составила 58,4%. Причем, существенных различий уровня ОХС у мужчин и женщин не выявлено. Однако, выявлено увеличение практически в 2 раза распространенности гиперхолестеринемии (ГХС) с возрастом — от 37,7% в возрастной группе 25-34 года до 74,5% среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет ( $p < 0,01$ ) [8].

Результаты исследования ЭССЕ-РФ выявили также в популяции выраженное повышение уровня ОХС ( $> 6,2$  ммоль/л) у 23% лиц, и выраженное повышение уровня ХС ЛНП ( $> 4,2$  ммоль/л) у 20,6% лиц [9].

Результаты других исследований показывают, что происходящие изменения в фактическом питании населения сопровождаются увеличением потребления продуктов животного происхождения, насыщенных и транс-изомеров жирных кислот, снижением потребления цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей [10,11]. Следствием этих изменений и явился

наблюдаемый в последнее время рост алиментарно-зависимых заболеваний (АЗЗ), особенно Ож, СД2, ССЗ и некоторых видов онкологических заболеваний, которые становятся все более важными причинами инвалидности и преждевременной смерти, способствуют увеличению бремени экономического ущерба и нагрузки на систему здравоохранения [7,12-14].

С клинической и практической точки зрения, из множественных АЗЗ наиболее значимыми являюся атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), представляющие собой клинические проявления и/или осложнения процессов атерогенеза в организме человека. К АССЗ относятся ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации [15,16].

По определению ВОЗ атеросклероз представляет собой переменную комбинацию изменений интимы (внутренней оболочки артерий), включающую накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани и компонентов крови, с последующей кальцификацией и сопутствующими изменениями меди (средней оболочке артерии). Протекать АС в течение длительного времени может бессимптомно, лишь со временем приводя к появлению клинических проявлений АСБ в виде стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающейся хромоты или же к непосредственной манифестации в виде инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной смерти. Часто инфаркт миокарда или внезапная смерть вследствие разрыва атеросклеротической бляшки, не обтурирующей просвет артерии становится первым проявлением ИБС [17].

Главными причинно-связанными и модифицируемыми ФР АССЗ являются аполипопротеин-В (апоВ)-содержащие липопротеины в крови (среди них самыми распространенными являются ЛПНП), высокое АД, курение, ожирение и СД2, которые представляют собой 5 из 10 самых серьезных ФР смертности от всех причин во всем мире [18,19].

Вероятность их развития связана с нарушением структуры питания (чрезмерным потреблением натрия и обработанных пищевых продуктов; добавленным сахаром; нездоровыми жирами; низким потреблением фруктов и овощей, цельного зерна, клетчатки, бобовых, рыбы и орехов), а также с недостатком физических упражнений, избыточной массой тела и ожирением, стрессом, употреблением алкоголя или курением [6,20-23].

## **АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Атеросклероз является результатом гиперлипидемии и окисления липидов и всегда был основной причиной смертности в развитых странах. Это заболевание сосудистой интимы, при котором может быть поражена вся сосудистая система от аорты до коронарных артерий, и которое характеризуется формированием бляшек в интимае [24].

Термин «атеросклероз» имеет греческое происхождение и означает утолщение интимального слоя артерий и накопление жира. Жировой материал находится в центральном ядре бляшки, покрытой фиброзным колпачком. Термин «атеросклероз» состоит из двух частей: атероз (накопление жира, сопровождающееся скоплением макрофагов) и склероз (фиброзный слой, состоящий из гладкомышечных клеток, лейкоцитов и соединительной ткани) [25-27].

Образование атеросклеротических бляшек начинается с отложения мелких кристаллов холестерина в интимае и лежащей в её основе гладкой мускулатуре. Затем бляшки разрастаются за счёт фиброзной ткани и окружающих гладких мышц, разрастаются внутрь артерий и, следовательно, нарушают гемодинамику сосуда. Продукция соединительной ткани фибробластами и отложение кальция в очаге поражения вызывают склероз или повышение плотности артериальной стенки. Наконец, неровная поверхность артерий приводит к образованию тромбов и тромбозу, что вызывает внезапное затруднение кровотока и развитие острых сосудистых катастроф [28-31].

### **Процесс атеросклероза**

- Образование жировых прожилок
- Образование атером
- Образование атеросклеротических бляшек.

Исследования на животных и людях показывают, что первым признаком атеросклероза являются жировые полоски. Начальные поражения обычно обусловлены очаговым увеличением количества липопротеинов в интимальном слое артерий [32].

Частицы липопротеинов состоят из белков, фосфолипидов, а также таких липидов, как холестерин и триглицериды. Одним из наиболее важных атерогенных липопротеинов является богатый холестерином липопротеин низкой плотности (ЛПНП). Этот липопротеин может накапливаться в интимае

сосудов благодаря своей способности проникать в эндотелий или прилипать к компонентам внеклеточного матрикса, таким как протеогликаны.

В месте поражения может быть нарушен баланс между различными компонентами матрикса. Например, среди трех основных групп протеогликанов относительное увеличение молекул гепаринсульфата по сравнению с кератансульфатом и хондроитинсульфатом может вызывать адгезию липопротеидов, что замедляет процесс их выхода из интимы и приводит к их ускоренному накоплению [33, 34].

### **Формирование жировых полосок происходит в четыре этапа**

- Улавливание липопротеинов-холестерина низкой плотности (ХС ЛПНП)
- Активация эндотелиальных клеток
- Активация лейкоцитов
- Образование пенопластовых ячеек.

Первым этапом атерогенеза является захват липопротеинов в месте поражения. Несмотря на то, что ЛПНП-холестерин не может проходить через плотные эндотелиальные соединения, он может быстро проникать в эндотелиальные клетки посредством эндоцитоза.

В норме существует равновесие между ЛПНП в плазме крови и внутриклеточной концентрацией ЛПНП в стенках артерий. Наряду с увеличением количества липидов в плазме многие из этих частиц задерживаются в интимае (из-за повышенного содержания внеклеточных протеогликанов, которые имеют высокое сродство к ЛПНП) [32]. Из-за прямой корреляции между концентрацией ЛПНП в сыворотке крови и количеством липопротеинов, захваченных в очаге поражения, его уровень в крови можно рассматривать как показатель атерогенеза.

Захват липопротеинов низкой плотности приводит к повышению концентрации ЛПНП в интимае, а также к увеличению продолжительности их пребывания в очаге поражения. Оба этих фактора приводят к спонтанному окислению и окислению клеток захваченных частиц [32].

### **Активация эндотелиальных клеток**

Важную роль в активации эндотелиальных клеток играют цитокины и окисленные липиды. На ранних стадиях атеросклероза моноциты и Т-лимфоциты проникают в сосудистую интиму [35]. Дифференцировка

моноцитов в макрофаги заставляет их принимать окисленные липиды, такие как окисленные ЛПНП (Ох-LDL), для формирования пенистых клеток. Этот процесс зависит от экспрессии рецепторов, секреции ферментов и различных цитокинов. Ох-LDL играет важную роль в активации Т-клеток и действует как антиген для Т-клеток [36].

Для проникновения в неповреждённый эндотелий через стенки сосудов мононуклеарных лейкоцитов, моноцитов и Т-клеток требуется экспрессия молекул адгезии лейкоцитов и хемокинов, транскрипция которых осуществляется с помощью фактора NF- $\alpha\beta$ . Который является транскрипционным фактором и активируется, когда провоспалительные цитокины связываются со своими рецепторами на поверхности эндотелия.

Важными источниками молекул адгезии на лейкоцитах являются эндотелиальные клетки. Рецепторы молекул адгезии экспрессируются на специфических лейкоцитах, гладкомышечных клетках сосудов или эндотелиальных клетках. Было показано, что молекулы адгезии играют важную роль в производстве и высвобождении молекул аттрактанта и/или хемокинов. Хемокины представляют собой белки или аттрактантные цитокины с низкой молекулярной массой (8-10 кДа), которые играют ключевую роль в активации и миграции лейкоцитов [37].

Кроме того, специфические хемокины вызывают миграцию эндотелия и гладкомышечных клеток. Ряд исследований показал, что на ранних стадиях атеросклероза ингибирующий моноцитарный хемокиновый белок (MCP-1) в значительной степени экспрессируется макрофагами и в меньшей степени гладкомышечными клетками и эндотелием. Это происходит в результате повышенного уровня холестерина в пище и заставляет моноциты перемещаться к стенкам сосудов и проникать в очаг поражения. MCP-1 экспрессируется на всех стадиях атеросклероза [38].

В настоящее время показано, что Ох-LDL регулирует молекулы адгезии, экспрессирует матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) MCP в эндотелии и гладкомышечных клетках с помощью лизофосфатидилхолина, образующегося в результате действия фосфолипазы A2 на ЛПНП [39].

Мононуклеарные фагоциты дифференцируются в макрофаги после проникновения в интиму. Фагоциты могут участвовать в профилактике атеросклероза, поглощая липиды из внеклеточного пространства. Некоторые накопленные макрофагами липиды могут покидать стенку артерии и выводить липиды из артерии. Если уровень поступления липидов в стенку артерии превышает уровень их выведения (фагоцитами или другими путями), это

приведет к накоплению липидов и, как следствие, усилит склонность к образованию атером.

Макрофаги осуществляют поглощение и накопление Ox-LDL своими рецепторами-мусорщиками, которые преобразуются в пенопластовые клетки [40]. Экспрессия этих рецепторов на поверхности макрофагов, эндотелиальных клеток, фибробластов и SMC была описана Nayer и Asif [41].

Экспрессия этих рецепторов-поглотителей увеличивается при дифференцировке моноцитов в макрофаги под воздействием цитокинов и окисленных липидов. Этому также способствует колониестимулирующий фактор макрофагов [40].

Поверхностный лиганд Ox-ЛПНП, который вызывает его поглощение рецепторами-поглотителями макрофагов, представляет собой фосфолипиды в структуре Ox-ЛПНП, которые окисляются на втором месте и образуют альдегиды, способные атаковать остатки лизина ApoB [41,42]. Накопление жёлтых пенистых клеток на стенках артерий приводит к образованию липидных полос [43].

Некоторые пенистые клетки в развивающемся поражении интимы погибают в результате апоптоза. При этом образуется богатое липидами некротическое ядро в центре более развитой атеросклеротической бляшки. Моноциты, помимо образования пенистых клеток, могут продуцировать цитотоксические вещества, такие как фактор некроза опухоли (ФНО), фактор роста, вещества, способствующие коагуляции (включая тканевые факторы), и свободные радикалы. Эти вещества могут вызывать большее повреждение эндотелия, а также большее окисление ЛПНП, что приводит к большим метаболическим изменениям. [43]

Значимое повреждение сосудистой ткани происходит, когда соседние гладкомышечные клетки и эндотелиальные клетки выделяют небольшие пептиды, такие как цитокины и факторы роста, например интерлейкин 1 (IL-1) и TNF (который вызывает рост клеток). Эти факторы заставляют гладкомышечные клетки мигрировать в просвет сосуда. В этом состоянии миграция гладкомышечных клеток и синтезированный внеклеточный матрикс образуют фиброзную шапку. Фиброзный колпачок состоит из богатых коллагеном волокнистых тканей, гладкомышечных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов. Все они образуют зрелую атеросклеротическую бляшку, которая выпячивается в канал и уменьшает кровоток в сосудах [40.]

Макрофаги и Т-лимфоциты обнаруживаются в границах сформировавшейся бляшки. Макрофаги секретируют метапротеиназы,

которые способствуют лизису внеклеточного матрикса. Т-клетки вырабатывают TNF- $\alpha$ , который препятствует синтезу коллагена в SMC.

Эти процессы ослабляют образовавшуюся бляшку в форме фиброзного колпачка и могут разрушать её. Разрушение фиброзной крышки подвергает коллаген и липиды воздействию кровотока, что способствует накоплению и адгезии тромбоцитов и образованию тромбов, которые могут внезапно блокировать кровоток [40-43].

Составляющие атеросклеротических бляшек следующие:

- Сосудистый эпителий: вступает в реакцию с макромолекулами и компонентами крови для увеличения переноса белка в плазме
- Гладкая мускулатура артерий: поддержание восстановления сосудов и метаболизма продуктов крови, включая липиды, а также секреция различных цитокинов имеют важное значение для контроля тонуса сосудистой стенки
- Лимфоциты: как компонент иммунных реакций. Ядро бляшки состоит из клеточных поражений, пенистых клеток, кальция, сложных эфиров холестерина и массы жировых веществ. Липидное ядро представляет собой бледно-жёлтую массу, цвет которой обусловлен каротиноидными пигментами [25].

### **Факторы риска и показатели атеросклероза**

Точные причины и факторы риска развития атеросклероза неизвестны; однако определенные условия, даже черты характера или привычки могут повышать риск развития атеросклероза. Большинство факторов риска, включая высокий уровень холестерина и ЛПНП, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови, артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет, ожирение, неактивный образ жизни, возраст, можно контролировать, а атеросклероз можно отсрочить или предотвратить [30,31, 42].

Холестерин — это гидрофильный липид, который является предшественником стероидных гормонов, таких как кортикостероиды, половые гормоны, желчные кислоты и витамин D. Холестерин является основным компонентом клеточной мембраны. Он имеет два источника: синтетический и пищевой. Половина холестерина в организме вырабатывается в основном в печени млекопитающих, в то время как способны синтезировать холестерин все ткани, содержащие ядродержащие клетки [43-45].

К липопротеинам, вызывающим атерому, относятся ЛПНП, ЛПВП и липопротеины промежуточной плотности. Эфиры холестерина обнаружены в клетках атеромы и во внеклеточном матриксе. Они могут стимулировать выработку коллагена фибробластами.

На сегодняшний день известно шесть основных категорий и различных подкатегорий аполипопротеинов. Аполипопротеины В, или ApoB, отвечают за образование ЛПНП, которые также известны как «плохой» холестерин. «Хороший» холестерин, или ЛПВП, — это ещё одна форма аполипопротеинов, которые состоят из альфа-спиралей. В отличие от ЛПНП, ЛПВП обратимо связаны с липидными каплями. Трёхмерная структура этих белков изменяется при связывании с липидами [46].

В последнее время вызывает споры концепция о том, что повышенная концентрация холестерина ЛПВП снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, Onat и соавт. показали, что высокие концентрации холестерина ЛПВП не защищают от риска развития ишемической болезни сердца или диабета в будущем [47,48,49].

Наряду с предоставлением достаточных доказательств того, что высокие концентрации ApoA-1 в сыворотке крови также могут утрачивать антиоксидантные и атеропротекторные функции по отношению к кардиометаболическому риску, Onat и Hergenç разработали концепцию дисфункции частиц ApoA-1 и ЛПВП в условиях усиленного воспаления низкой степени у населения [50]. Они также в большом систематическом обзоре рандомизированных исследований [51] выявили отсутствие связи между вызванными лечением изменениями уровня холестерина ЛПВП и соотношением рисков заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, когда изменения уровня холестерина ЛПНП корректировались. Кроме того, начинают появляться доказательства того, что антиоксидантные и атеропротекторные функции ApoA-1 нарушаются в процессе аутоиммунной активации. Такое нарушение может быть связано с избытком циркулирующего липопротеина (а) и его окисленных фосфолипидов и может представлять собой общий знаменатель, лежащий в основе различных хронических заболеваний [49-51].

Таким образом, пришло время признать, что клиническое значение концентрации холестерина ЛПВП в общей популяции заметно неоднородно, и высокие концентрации не обязательно подразумевают снижение кардиометаболического риска. Представлены доказательства того, что усиленное системное воспаление или окислительный стресс, связанный с



повышенным содержанием богатых триглицеридами липопротеинов в плазме и их остатков, а также избыток окисленных фосфолипидов липоА лежат в основе этого риска. Профиль неблагоприятного риска дополняется потерей противовоспалительных, антиоксидантных и атеропротекторных свойств ЛПВП и его апопротеина. Общими клиническими проявлениями являются атерогенная дислипидемия и гипертриглицеридемия с повышенным уровнем ApoB или гипертриглицеридемических отходов. Эти проявления сопровождаются такими медиаторами/маркерами воспаления, как повышенный уровень ApoB, С-реактивного белка (СРБ), компонента С3 и мочевой кислоты. Необходимо провести множество исследований по этой теме, чтобы ещё больше прояснить влияние дисфункции ApoA-1, выяснить генетические и физиологические механизмы, а также определить профилактические меры и оптимальное лечение [49-52].

### **Окисление липидов**

Во время окисления ЛПНП превращается в Ox-LDL. Ox-LDL активирует Т-клетки и макрофаги, стимулирует экспрессию молекул адгезии, привлекает макрофаги к саркоплазматическому ретикулуму и образует пенные клетки. Окисление ЛПНП и содержащегося в нем холестерина играет важную роль в образовании атеросклеротических бляшек. Исходным пунктом этого процесса является повреждение, вызванное соединением ненасыщенных липидов плазмы или артериальной мембраны с кислородом или побочными продуктами их окисления. Макрофаги имеют рецепторы для ЛПНП, однако проксифицированный ЛПНП может быть идентифицирован другим рецептором, называемым ацетил ЛПНП или собирающим ЛПНП. Эти рецепторы притягивают их сильнее таким же образом, как холестерин накапливается в макрофагах, образуя пенные клетки. Реакции, вызывающие изменение ЛПНП, связаны с изменениями аминокислот в белковой части ЛПНП [27].

Липопротеины низкой плотности состоят из эфирного холестеринового ядра, окруженного липофильными антиоксидантами и фосфолипидами. Липофильные антиоксиданты изначально сохраняют частицы ЛПНП от деформации, однако после снижения уровня антиоксидантов ненасыщенные жирные кислоты окисляются. На этой стадии окисления, связанной с малым количеством окисленных липидных продуктов и неизменным белком ApoB-100, частица ЛПНП претерпевает некоторые незначительные изменения.

Если эти этапы продолжаются и продукты окисления липидов в значительной степени накапливаются в частицах ЛПНП, эти вещества начинают вступать в реакцию с аминокислотами белка ApoB-100 и изменять их путём образования ковалентных связей, что приводит к увеличению отрицательного заряда ЛПНП и деградации их белковой части. Окислительные изменения в ApoB-100 способствуют потере связи лиганда с рецептором, что свидетельствует о неспособности окисленного ЛПНП прикрепляться к рецептору ЛПНП. В результате создаются новые сайты связывания с рецептором. Окисление ЛПНП — это процесс со свободными радикалами, при котором ненасыщенные липиды превращаются в перекиси липидов путём перекисного окисления липидов, а затем в альдегидные продукты, такие как малоновый диальдегид (МДА), гексанон и другие соединения. Образующиеся альдегиды связываются с аминокислотными группами ApoB-100.

Малоновый диальдегид-ЛПНП притягивается к моноцитарным макрофагам и образует пенные клетки. Это одно из соединений, которое образуется при перекисном окислении липидов. Окисленный ЛПНП влияет на высвобождение NO и гладкую мускулатуру сосудов. Одним из побочных эффектов образования окисленного ЛПНП является сокращение сосудов [27].

Между тем, перекиси липидов ускоряют образование бляшек, подавляя синтез простаглицина, который является сильным ингибитором агрегации тромбоцитов. Окисление также превращает фосфатидилхолин в лизофосфатидилхолин и производит стеролы из эфиров холестерина в липидном ядре ЛПНП.

Таким образом, окислительные изменения ЛПНП изменяют липидные и белковые компоненты ЛПНП. Окисленный ЛПНП обладает многими эффектами, такими как хемотаксис моноцитов, ингибирование движения макрофагов, образование жировых клеток, повышенная экспрессия эндотелиальных молекул адгезии, стимуляция фактора роста, экспрессия хемокинов, пролиферация моноцитов, образование жировых прожилок и утолщение интимы, что эффективно при начальном прогрессировании атеросклероза [53].

Малоновый диальдегид является конечным продуктом перекисного окисления липидов (особенно ЛПНП). Это соединение является активным альдегидом, а также активным типом электрофилов, которые могут вызывать токсический стресс в клетках и конечные продукты гликирования. Продукт этого альдегида является биомаркером для измерения уровня окислительного

стресса. При окислении ЛПНП большая часть МДА состоит из линолевой, арахидоновой и докозагексаеновой кислот. При физиологическом рН свободный МДА относится к анионному типу и способен реагировать с  $\text{NH}_2$  группы аминокислот и белков [54].

### **Артериальная гипертензия**

Артериальная гипертензия является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в целом, и инсульта, в частности. Эти осложнения обычно вызваны высоким диастолическим артериальным давлением. Что повреждает эндотелий, увеличивая гемодинамическое давление на эндотелий и повышая проницаемость стенок артерий для липопротеинов. Повышенная концентрация ангиотензина II стимулирует рост гладкомышечных клеток, усиливает воспаление и, наконец, ускоряет окисление ЛПНП у таких пациентов [55,56].

Артериальная гипертензия коррелирует также с повышенным риском инфаркта миокарда. Несмотря на то, что осложнения гипертензии ранее связывали с диастолическим артериальным давлением, существует множество доказательств того, что систолическое артериальное давление также играет определенную роль. Механизм, с помощью которого гипертензии может ускорять развитие атеросклероза, до сих пор неизвестен; однако у животных, которых кормили пищей с высоким содержанием жира, артериальная гипертензия приводила к накоплению жировых веществ внутри стенок артерий [55-59].

### **Дефект в производстве или функции оксида азота**

Оксид азота образуется в результате превращения L-аргинина в L-цитрулин за счет ферментативной активности NADH, связанной с синтазой оксида азота (NOS). Для этого процесса необходимы флавиномононуклеотид, флавинадениндинуклеотид,  $\text{Ca}^{+2}$ /кальмодолин и тетрагидробиоптерин ( $\text{BH}_4$ ) в качестве кофакторов [60]. NO вырабатывается в сосудах изоформной эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS) после стресса и стимуляции агонистами, такими как брадикинин и ацетилхолин. NO выполняет различные функции, но наиболее важной из них является его «эндотелиальная, производная от сосудорасширяющей функции для гомеостаза» [61,62].

Существует связанная с эндотелием вазодилатация в атеросклеротических сосудах еще до изменения структуры сосудов, что свидетельствует о снижении уровня eNOS. Было продемонстрировано, что при особых патологических состояниях, таких как тяжелая гиперхолестеринемия, вместо NO вырабатывается неправильно функционирующий eNOS, а также пероксинитрит.

Дисфункция eNOS вызывает сосудистые дисфункции, такие как атеросклероз. Все эффективные факторы риска атеросклероза, такие как гиперлипидемия, сахарный диабет, гипертония и курение сигарет, связаны с повреждением эндотелия. Несмотря на то, что эффективные механизмы в эндотелии являются многофакторными, наиболее важным из них является дисфункция пути eNOS/NO, которая включает в себя снижение активности и экспрессии eNOS, снижение чувствительности к NO и увеличение разрушения NO в результате реакции на супероксид [61,62].

Из-за экспрессии eNOS в стенках сосудов уровень eNOS снижается при прогрессирующем атеросклерозе, что, вероятно, связано со сниженной трансляцией или повышенной нестабильностью мРНК eNOS [63,64]. Ферментативная активность eNOS может подавляться различными механизмами, связанными с атеросклерозом и гиперлипидемией. Проатерогенные липиды, такие как окисленный ЛПНП и лизофосфатидилхолин, препятствуют передаче сигнала от активированного рецептора к eNOS [61-65].

Есть сообщения о регенерации эндотелия антиоксидантами и супероксиддисмутазой, что показывает важность супероксида в поврежденном эндотелии. Антиоксиданты могут лечить поврежденный эндотелий у людей и животных моделей атеросклероза [66]. Витамин С особенно эффективен в регенерации эндотелия, поврежденного большинством факторов риска атеросклероза [67].

Существуют некоторые данные, свидетельствующие о том, что eNOS является антиатерогенным фактором [68]. Эндотелиальная и лейкоцитарная адгезия, миграция SMC в сосудах и агрегация тромбоцитов, которые являются важными атерогенными стадиями, могут подавляться NO, а подавление eNOS приводит к развитию атеросклероза. Кроме того, хроническое потребление L-аргинина (субстрата eNOS) может предотвратить развитие атеросклероза у животных [69].

Оксид азота образуется в эндотелии и быстро проникает в молекулярные мишени в стенках сосудов и сосудистых каналах. Он может взаимодействовать

с факторами транскрипции, такими как активатор белка (I) и ядерный фактор KB [70]. NO активирует гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках сосудов и приводит к увеличению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), активации опосредованной цГМФ протеинкиназы G и вазодилатации [71]. NO обладает антиатерогенным действием в дополнение к способности регулировать тонус сосудов [62]. NO обладает антитромбоцитарным действием и ингибирует адгезию и миграцию тромбоцитов. Он также подавляет экспрессию индуцирующего тромбин фактора, активирующего тромбоциты [72].

Оксид азота также обладает антипролиферативным действием и потенциально может ингибировать пролиферацию, миграцию и синтез внеклеточного матрикса. Он также обладает противовоспалительным действием [73].

Оксид азота предотвращает транслокацию фактора KB, блокирует стимулированную цитокинами экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и снижает активность нейтрофилов и моноцитов [74].

## **Воспаление**

Многочисленные маркеры, такие как цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-18), C-реактивный белок, молекулы адгезии (Intercellular Adhesion Molecule-1), повышаются в плазме после хронического воспаления [75]. Матриксная металлопротеиназа (ММП-9 или желатиназа В) секретируется макрофагами и другими воспалительными клетками и обнаруживается при различных патологических процессах, таких как метастазирование опухоли, общее воспаление, респираторные заболевания, сосудистые аневризмы, повреждение миокарда или ремоделирование. Он также повышен у пациентов с нестабильной стенокардией [76]. Независимо от IL-18, существует сильная связь между исходным уровнем ММП-9 и будущим риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [77-79]. Наличие IL-18 и ММП-9 указывает на пациентов с очень высоким риском.

Провоспалительные цитокины, полученные из моноцитов, макрофагов и/или жировых тканей, вызывают СРБ в печени. СРБ, маркер острой фазы воспаления, предсказывает раннюю и позднюю смертность у пациентов с острыми коронарными синдромами. СРБ сам по себе способствует воспалению [78-80] и атерогенезу за счет воздействия на моноциты и эндотелиальные клетки, а также повышает активность и концентрацию ингибитора активатора

плазминогена-1 (РАI-1) [77-80]. С-реактивный белок — маркер сердечно-сосудистых заболеваний; тем не менее, вопрос о том, следует ли использовать его в рутинном скрининге, все еще остается предметом споров.

Существуют некоторые данные, свидетельствующие о том, что маркеры воспаления также связаны с ишемической болезнью сердца. Например, С-реактивный белок даёт больше прогностической информации, чем другие задокументированные факторы риска (такие как холестерин). Повышенный уровень реагентов острой фазы, таких как фибриноген и С-реактивный белок, может отражать внесосудистое воспаление, которое может усиливать атеросклероз и его осложнения. Тем не менее, оба фактора эффективны в повышении уровня маркеров воспаления у пациентов, склонных к ишемической болезни сердца [42].

С-реактивный белок входит в семейство белков пентраксинов. Это реагент острой фазы, который высвобождается после инфекции, острой травмы или других воспалительных процессов [81,82]. Уровень СРБ повышается во время воспаления из-за увеличения концентрации ИЛ-6 в плазме крови, который преимущественно продуцируется макрофагами [81,82] и адипоцитами [80].

С-реактивный белок может связываться с «фосфохолином» микроорганизма. В этом процессе система комплемента может связываться с повреждёнными чужеродными клетками и усиливать фагоцитоз макрофагами, которые экспрессируют рецептор СРБ [80-82]. Недавние исследования показывают, что пациенты с высоким исходным уровнем СРБ более склонны к сахарному диабету [83], гипертонии [84] и сердечно-сосудистым заболеваниям [85]. Клетки, участвующие в образовании атеросклеротических бляшек (моноциты, гладкомышечные клетки и Т-клетки), стимулируют выработку ИЛ-6, факторов комплемента (С19-С3-С5-С9), цитокинов, С-реактивного белка и NO [85-87].

С-реактивный белок — это белок плазмы, который очень похож у позвоночных и беспозвоночных [88]. Большая его часть вырабатывается в печени и регулируется ИЛ-6 [61]. Небольшое количество СРБ также вырабатывается локально на лимфоцитах крови [89]. Воспалительные механизмы играют ключевую роль на всех этапах атеросклероза. СРБ может играть роль на любом из этих этапов посредством эффективных прямых процессов, таких как активация системы комплемента, абсорбция, активность и клеточная модуляция, накопление липидов и тромбоз [61]. СРБ напрямую влияет на эндотелиальные клетки артерий, снижая экспрессию ингибирующих факторов комплемента на эндотелиальных клетках [90].

Тромбоз также эффективен для развития атеросклеротических повреждений и ускорения сердечно-сосудистых событий. К непосредственным мероприятиям СРБ по проведению протромботического этапа относятся: усиление прекоагулятивной активности [91] или уменьшение фибринолиза [92].

С-реактивный белок индуцирует связывание тромбоцитов с эндотелиальными клетками [93] и стимулирует всасывание моноцитов и лимфоцитов в эндотелиальные стенки. СРБ опосредует пролиферацию и активность сосудистого гладкомышечного слоя, что приводит к накоплению этих клеток в сосудистой интиме, что является ключевым фактором прогрессирующего повреждения сосудистой стенки.

С-реактивный белок является фактором, связанным с отложением липопротеинов и активностью системы комплемента в атеросклеротических бляшках. Он усиливает активность комплементарной системы, что, особенно на ранних стадиях атеросклероза, может привести к развитию и прогрессированию атеросклеротического повреждения [94].

### **Иммунный и инфекционный атеросклероз**

Медиаторы приобретенного и врожденного иммунитета участвуют в развитии атеросклероза, как и следовало ожидать при хроническом воспалительном процессе [95]. В хроническом состоянии атеромы содержат активированные макрофаги, Т-лимфоциты и тучные клетки, которые также присутствуют в воспалительных инфильтратах. Врожденные иммунные реакции против вирусов и бактерий включены в список патогенных факторов атеросклероза [96].

Острая респираторная инфекция может быть фактором риска развития инфаркта миокарда. Увеличение числа острых коронарных заболеваний во время зимних инфекций и эпидемий гриппа было связано с сезонными колебаниями фактора VIIa и фибриногена, вероятно, индуцированными активацией острой фазы ответа [97]. В этих обстоятельствах иммунный ответ может поддерживать воспалительный процесс и может быть связан с увеличением трафика макрофагов в стенку артерии, вызывая увеличение заболеваемости атеросклерозом [98].

Гуморальный иммунный ответ может быть фактором риска ишемической болезни сердца, вызывая воспаление, которое связывает иммунитет с ишемической болезнью сердца.

Иммунная реакция и инфекция вызывают дисфункцию эндотелия, повреждение клеток и провоспалительную среду [99]. Эндотоксины, секретируемые бактериями, считаются мощными активаторами различных воспалительных реакций, стимулируя циркулирующие моноциты и вызывая выработку нескольких цитокинов [100].

Экспрессия гена IL-18 стимулируется липополисахаридами и провоспалительными цитокинами. Инфекция также является триггером для IL-18. Установлена взаимосвязь между патофизиологией ишемической болезни сердца и инфекцией, а также тяжестью атеросклероза [101]. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и цитомегаловирус связаны с атеросклеротическими поражениями.

Кроме того, вирусные и бактериальные белки могут вызывать выработку антифосфолипидных антител у человека, что может быть дополнительным фактором, атакующим эндотелий [102]. *S. pneumoniae* должна быть более тесно связана с ишемической болезнью сердца посредством различных механизмов. *S. pneumoniae* может реплицироваться и поддерживаться в макрофагах человека и в эндотелиальных клетках. Он может участвовать в остром коронарном процессе, оказывая прямое воздействие на атерому и инициируя воспалительный процесс, который впоследствии усиливается при воспалении и обостряет ответную реакцию.

*S. pneumoniae* может колонизировать атерому, вызывая воспаление бляшек и способствуя их разрушению. Противоречивая роль *S. pneumoniae* в коронарных заболеваниях подтверждается и эффектом лечения антибиотиками. *S. pneumoniae* чувствителен к макролидам (кларитромицину, рокситромицину и азитромицину) [103], но их противоинфекционная активность была объяснена альтернативным механизмом действия макролидов. Они могут подавлять активность макрофагов, что означает, что они могут оказывать противовоспалительное действие, различное для каждого препарата. Противоречивые результаты могут быть связаны с этими различными противовоспалительными эффектами.

### **Гемостатические факторы**

В настоящее время фибриноген и фактор VII (гомеостатические факторы) известны как смешанные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Существует взаимосвязь между уровнем фибриногена в плазме крови или PAI-1 в качестве ингибитора фибринолиза и риском развития ишемической болезни сердца. Фибриноген — это циркулирующий гликопротеин, который



проявляет активность на этапах свертывания, реагируя на повреждение тканей и сосудов [104].

Помимо тромботической функции, фибриноген вызывает клеточную пролиферацию, сокращение поврежденных клеточных стенок, стимулирует агрегацию тромбоцитов и регулирует клеточную адгезию [105]. Фибриноген является реагентом острой фазы, аналогичным С-реактивному белку, и его синтез может усиливаться в ответ на воспаление или инфекцию [106]. Эпидемиологические данные подтверждают корреляцию между уровнем фибриногена и сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфарктом и ишемией. Фибриноген участвует в воспалении и тромбозе. Фибриноген, вероятно, в меньшей степени подвержен влиянию воспалительной стимуляции по сравнению с С-реактивным белком и, следовательно, является специфическим маркером. Повышение уровня фибриногена у пациентов с атеросклерозом может быть вторичным явлением, хотя и участвует в образовании поражений и тромбозах [107].

Фактор VII также является коагуляционным белком, который играет важную роль в тромбогенезе. Несколько исследований демонстрируют корреляцию между фактором VII и воспалительными факторами, такими как IL-6 и С-реактивный белок, у пациентов с гиперхолестеринемией, что указывает на их патофизиологическую взаимосвязь. Есть также некоторые сообщения, показывающие корреляцию между компонентами системы свертывания (фибриноген и фактор VII) или фибринолитическими факторами (активатор тканевого плазминогена, PAI) и атеросклерозом [108].

Кроме того, было показано, что некоторые растения с антиоксидантной активностью снижают уровень фибриногена и фактора VII даже сильнее, чем статины [109-111].

## **Гомоцистеин**

Хотя гомоцистеин, по-видимому, не является надёжным предиктором атеросклероза, Cavalca *и соавт.* [112] в своём исследовании сообщили, что уровень гомоцистеина в плазме может быть индикатором сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение метаболизма гомоцистеина может привести к окислительному стрессу, который может играть роль в структурно-функциональных нарушениях сосудов, опосредованных гипергомоцистеинемией [113,114]. Гомоцистеин увеличивает экспрессию TNF,

что усиливает окислительный стресс, вызывает воспалительный процесс в сосудах и может способствовать развитию коронарного атеросклероза [115].

### **Антиоксиданты**

Следовые количества антиоксидантов способны защищать клеточные мембраны и другие отделы организма от окислителей [116,117]. Установление баланса между про- и антиоксидантами помогает клеткам восстановить свою нормальную физиологическую функцию [118].

Антиоксиданты способны предотвращать такие заболевания, как болезнь Альцгеймера [119], судороги, рак [120,121], старение [116] и атеросклероз [122], уменьшая воздействие свободных радикалов. Образование активных форм кислорода (АФК) в клетках является естественным процессом. Эта продукция может усиливаться при различных патофизиологических состояниях, таких как воспаление, иммунологические заболевания, метаболизм лекарств и алкоголя, ультрафиолетовое излучение или лучевая терапия, а также дефицит антиоксидантных витаминов. Неконтролируемое высвобождение АФК обычно повреждает клеточные макромолекулы, такие как дезоксирибонуклеиновая кислота, белок и липиды [123,124].

Антиоксиданты могут функционировать через эти механизмы:

- Снижение концентрации активного кислорода
- Ингибирование окисления липидной цепи за счет абсорбции свободных радикалов
- Ингибирование образования свободных радикалов хелатирующими агентами металлов при распаде перекиси
- Прерывание реакционной цепи для ингибирования поглощения водорода активированным радикалом [125].

На перекисное окисление *in vitro* влияет активность ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. Ионы, такие как  $Mn^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Se^{+2}$  и  $Fe^{+2}$  действуют как кофакторы антиоксидантных ферментов. Поскольку перекисное окисление липидов считается ключевым событием при атеросклерозе, антиоксидантная защита часто связана с предотвращением перекисного окисления липидов. Таким образом, снижение окислительных изменений липопротеидов в организме с помощью природных и синтетических антиоксидантов является эффективным способом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Быстрый прогресс в понимании молекулярных

механизмов атеросклероза привёл к открытию и предложению механизмов, позволяющих замедлить развитие ишемической болезни сердца [126].

Окисление липидов в форме Ох-ЛПНП демонстрирует первую стадию атеросклероза. MDA показывает уровень перекисного окисления липидов и является маркером повышенного окислительного стресса. С-реактивный белок является показательным маркером реакции организма на воспалительные процессы. Он является одним из важнейших факторов патогенеза наряду с фибриногеном в атерогенных процессах. Оксид азота известен как сосудорасширяющий фактор и фактор выживания эндотелия, который усиливает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. При особых патологических состояниях, таких как тяжёлая гиперхолестеринемия, концентрация пероксинитрата увеличивается, что приводит к выраженному атеросклеротическому поражению. Учитывая роль окислительного стресса и окисления липидов в формировании и прогрессировании атеросклероза и повреждении эндотелия, использование антиоксидантов, особенно растительного происхождения, может быть полезным.

### **Обмен липидов и липопротеидов**

Поскольку липиды, такие как холестерин и триглицериды, нерастворимы в воде, эти липиды должны транспортироваться в связи с белками (липопротеинами) в циркуляции. Большое количество жирных кислот из пищи необходимо транспортировать в виде триглицеридов, чтобы избежать токсичности. Эти липопротеины играют ключевую роль в абсорбции и транспортировке пищевых липидов тонкой кишкой, в транспортировке липидов из печени в периферические ткани, а также в транспортировке липидов из периферических тканей в печень и кишечник (обратный транспорт холестерина). Вторичной функцией является транспортировка токсичных чужеродных гидрофобных и амфипатических соединений, таких как бактериальные токсины, из зон инвазии и инфекции [127]. Например, липопротеины связывают эндотоксин (ЛПС) грамотрицательных бактерий и липотейхоевую кислоту из грамположительных бактерий, тем самым снижая их токсическое действие. Кроме того, аполипопротеин L1, ассоциированный с частицами ЛПВП, обладает литической активностью в отношении паразита *Trypanosoma brucei brucei*, а липопротеины могут нейтрализовать вирусы [128,129].

Липопротеины представляют собой сложные частицы, которые имеют центральное гидрофобное ядро из неполярных липидов, в первую очередь

эфиров холестерина и триглицеридов. Это гидрофобное ядро окружено гидрофильной мембраной, состоящей из фосфолипидов, свободного холестерина и аполипопротеинов. Липопротеины плазмы делятся на семь классов в зависимости от размера, липидного состава и аполипопротеинов.

### Хиломикроны

Это крупные богатые триглицеридами частицы, вырабатываемые кишечником, которые участвуют в транспортировке пищевых триглицеридов и холестерина к периферическим тканям и печени. Эти частицы содержат аполипопротеины А-I, А-II, А-IV, А-V, В-48, С-II, С-III и Е. Апо В-48 является основным структурным белком, и каждая частица хиломикрона содержит одну молекулу Апо В-48. Размер хиломикронов варьируется в зависимости от количества потребляемого жира. Пища с высоким содержанием жира приводит к образованию крупных частиц хиломикрона из-за повышенного количества транспортируемых триглицеридов, тогда как в состоянии натощак частицы хиломикрона малы, перенося уменьшенное количество триглицеридов. Количество холестерина, переносимого хиломикронами, также может варьироваться в зависимости от рациона питания [130].

### Остатки хиломикрона

Удаление триглицеридов из хиломикронов липопротеинлипазой в периферических тканях приводит к образованию более мелких частиц, называемых остатками хиломикрона. По сравнению с хиломикронами эти частицы обогащены холестерином и являются проатерогенными [130-132].

### Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)

Эти частицы вырабатываются печенью и богаты триглицеридами. Они содержат аполипопротеины В-100, С-I, С-II, С-III и Е. Апо В-100 является основным структурным белком, и каждая частица ЛПОНП содержит одну молекулу Апо В-100. Как и в случае с хиломикронами, размер частиц ЛПОНП может варьироваться в зависимости от количества триглицеридов, содержащихся в частице. Когда выработка триглицеридов в печени увеличивается, выделяемые частицы ЛПОНП становятся крупными. Однако частицы ЛПОНП меньше, чем у хиломикронов.

### Лipopотеины промежуточной плотности (IDL; Остатки ЛПОНП)

Удаление триглицеридов из ЛПОНП мышечной и жировой тканью приводит к образованию частиц ЛПОНП, обогащенных холестерином. Эти частицы содержат аполиipopотеины В-100 и Е. Эти частицы IDL являются проатерогенными [131,132].

### Лipopотеины низкой плотности (ЛПНП)

Эти частицы получают из частиц ЛПОНП и ЛВНП и еще больше обогащают их холестерином. ЛПНП переносят большую часть холестерина, который находится в циркуляции. Преобладающим аполиipopотеином является В-100, и каждая частица ЛПНП содержит одну молекулу Apo В-100. ЛПНП состоит из спектра частиц, различающихся по размеру и плотности. Обилие мелких плотных частиц ЛПНП наблюдается в связи с гипертриглицеридемией, низким уровнем ЛПВП, ожирением, сахарным диабетом 2 типа (т.е. у пациентов с метаболическим синдромом) и инфекционно-воспалительными состояниями. Эти маленькие плотные частицы ЛПНП считаются более проатерогенными, чем крупные частицы ЛПНП по ряду причин [133]. Мелкие плотные частицы ЛПНП имеют пониженное сродство к рецептору ЛПНП, что приводит к увеличению времени удержания в кровотоке. Кроме того, они легче проникают в артериальную стенку и более жадно связываются с внутриартериальными протеогликанами, которые захватывают их в артериальной стенке. Наконец, мелкие плотные частицы ЛПНП более восприимчивы к окислению, что может привести к усиленному поглощению макрофагами.

### Лipopотеины высокой плотности (ЛПВП)

Эти частицы играют важную роль в обратном транспорте холестерина из периферических тканей в печень, что является одним из потенциальных механизмов, с помощью которых ЛПВП может быть антиатерогенным. Кроме того, частицы ЛПВП обладают антиоксидантными, противовоспалительными, антитромботическими и антиапоптотическими свойствами, что также может способствовать их способности подавлять атеросклероз. Частицы ЛПВП обогащены холестерином и фосфолипидами. С этими частицами связаны аполиipopотеины А-I, А-II, А-IV, С-I, С-II, С-III и Е. Apo А-I является основным структурным белком, и каждая частица ЛПВП может содержать несколько молекул Apo А-I [134-136]. Кроме того, с помощью масс-

спектрометрии было обнаружено, что белки, участвующие в ингибировании протеиназ, активации комплемента и острофазовом ответе, связаны с частицами ЛПВП [137]. Частицы ЛПВП очень неоднородны и могут быть классифицированы на основе плотности, размера, заряда или состава аполипопротеинов.

#### Липопротеины (а) (Lp (a))

Lp (a) представляет собой частицу ЛПНП, которая имеет аполипопротеин (а), присоединенный к Apo B-100 через дисульфидную связь. Lp (a) содержат Apo (a) и Apo B-100 в молярном соотношении 1:1. Размер частиц Lp(a) может сильно варьироваться в зависимости от размера аполипопротеина (а). Эта частица является проатерогенной [138-141].

#### Аполипопротеиды

Аполипопротеины выполняют четыре основные функции, в том числе: 1) выполняют структурную роль, 2) действуют как лиганды для рецепторов липопротеинов, 3) направляют образование липопротеинов и 4) служат активаторами или ингибиторами ферментов, участвующих в метаболизме липопротеинов. Таким образом, аполипопротеины играют решающую роль в метаболизме липопротеинов [142,143].

#### Аполипопротеин А-I

Apo A-I синтезируется в печени и кишечнике и является основным структурным белком ЛПВП, на долю которого приходится около 70% белка ЛПВП. Он также играет роль во взаимодействии ЛПВП с АТФ-связывающим кассетным белком А1 (ABCA1), ABCG1 и рецептором-мусорщиком класса В, типа I (SR-B1). Apo A-I является активатором лецитина: холестеринацилтрансферазы (LCAT), фермента, который превращает свободный холестерин в холестерилэфир. Высокие уровни Apo A-I связаны со снижением риска развития атеросклероза [144].

#### Аполипопротеин А-II

Apo A-II синтезируется в печени и является вторым по распространенности белком ЛПВП, составляя примерно 20% белка ЛПВП.

Роль Аро А-II в липидном обмене неясна. Аро А-II является сильным предиктором риска развития ССЗ [145].

#### Аполипопротеин А-IV

Апо А-IV синтезируется в кишечнике во время всасывания жиров. Аро А-IV связан с хиломикронами и липопротеинами высокой плотности, но также содержится в фракции, не содержащей липопротеинов. Его точная роль в метаболизме липопротеинов еще предстоит определить, но исследования показали роль Аро А-IV в регулировании потребления пищи [146].

#### Аполипопротеин А-V

Аро А-V синтезируется в печени и связывается с липопротеинами, богатыми триглицеридами. Он является активатором липолиза, опосредованного LPL, и тем самым играет важную роль в метаболизме богатых триглицеридами липопротеидов [147,148].

#### Аполипопротеин В-48

Аро В-48 синтезируется в кишечнике и является основным структурным белком хиломикронов и остатков хиломикронов. В каждой частице хиломикрона содержится одна молекула апо В-48. Существует один ген аполипопротеина В, который экспрессируется как в печени, так и в кишечнике. Кишечник экспрессирует белок, который составляет примерно 1/2 размера печени из-за редактирования мРНК. Редакционный комплекс аробес-1 экспрессируется в кишечнике и преобразует специфический цитидин в урацил в мРНК аро В в кишечнике, создавая стоп-кодон, который приводит к прекращению трансляции белка и более короткому Аро В (Аро В-48). Часть Апо-В, которая распознается рецептором ЛПНП, не содержится в Апо-В48, и поэтому Апо В-48 не распознается рецептором ЛПНП [149].

#### Аполипопротеин В-100

Аро В-100 синтезируется в печени и является основным структурным компонентом ЛПОНП, ЛПНП и ЛПНП. Существует одна молекула Аро В-100 на частицу ЛПОНП, ЛПНП, ЛПНП и Лп(а). Аро В-100 является лигандом для рецептора ЛПНП и поэтому играет важную роль в выведении частиц липопротеинов. Определенные мутации в Аро В-100 приводят к снижению связывания с рецептором ЛПНП и семейной гиперхолестеринемии [150].

Высокий уровень Apo B-100 связан с повышенным риском развития атеросклероза.

### Аполипопротеин С

Аполипопротеины С синтезируются в основном в печени и свободно обмениваются между частицами липопротеинов и поэтому обнаруживаются в ассоциации с хиломикронами, ЛПОНП и ЛПВП.

Apo C-II является кофактором для липопротеинлипазы (LPL) и, таким образом, стимулирует гидролиз триглицеридов и клиренс богатых триглицеридами липопротеинов [151,152]. Потеря функциональных мутаций в Apo C-II приводит к выраженной гипертриглицеридемии из-за неспособности метаболизировать богатые триглицеридами липопротеины [153].

Apo C-III является ингибитором LPL [154]. Кроме того, Apo C-III ингибирует взаимодействие богатых триглицеридами липопротеинов с их рецепторами. Недавние исследования показали, что потеря функциональных мутаций в Apo C-III приводит к снижению уровня триглицеридов в сыворотке крови и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что ингибирование экспрессии Apo C-III приводит к снижению уровня триглицеридов в сыворотке крови даже у пациентов с дефицитом липопротеинлипазы, что указывает на то, что способность Apo C-III модулировать уровни триглицеридов в сыворотке крови не зависит исключительно от регуляции активности липопротеинлипазы.

### Аполипопротеин Е

Аполипопротеин Е синтезируется во многих тканях, но печень и кишечник являются основными источниками циркулирующего Apo E. Apo E обменивается между частицами липопротеинов и связан с хиломикронами, остатками хиломикронов, ЛПОНП, IDL и подгруппой частиц ЛПВП. Существует три распространенных генетических варианта Apo E (Apo E2, E3 и E4). Apo E2 отличается от наиболее распространенной изоформы, Apo E3, одной аминокислотной заменой, в которой цистеин заменяет аргинин в остатке 158. Apo E4 отличается от Apo E3 остатком 112, где аргинин заменяет цистеин. Apo E3 и E4 являются лигандами для рецептора ЛПНП, в то время как Apo E2 плохо распознается рецептором ЛПНП. У пациентов, гомозиготных по Apo E2, может развиваться семейная дисбеталипопротеинемия. Apo E4 связан с



повышенным риском болезни Альцгеймера и повышенным риском атеросклероза [155].

### Аполипопротеин (а)

Апо(а) синтезируется в печени. Этот белок является гомологом плазминогена и его молекулярная масса колеблется от 300 000 до 800 000. Он прикреплен к Аро В-100 с помощью дисульфидной связи. Высокий уровень Апо(а) связан с повышенным риском развития атеросклероза. Аро (а) является ингибитором фибринолиза, а также может усиливать поглощение липопротеинов макрофагами, оба из которых могут увеличить риск развития атеросклероза. Физиологическая функция Апо (а) неизвестна. Интересно, что этот аполипопротеин обнаружен у приматов, но не у других видов [139,141].

### **Липопротеиды рецепторы и переносчики липидов**

Существует несколько рецепторов и транспортеров, которые играют решающую роль в метаболизме липопротеинов.

#### Рецептор ЛПНП

Рецептор ЛПНП присутствует в печени и большинстве других тканей. Он распознает Аро В-100 и Аро Е и, следовательно, опосредует поглощение ЛПНП, остатков хиломикрона и IDL, которое происходит посредством эндоцитоза [156]. После интернализации частица липопротеина разрушается в лизосомах, и холестерин высвобождается. Доставка холестерина в клетку снижает активность HMGCoA-редуктазы и других ферментов, необходимых для биосинтеза холестерина, а также экспрессию рецепторов ЛПНП. Рецепторы ЛПНП в печени играют важную роль в определении уровня ЛПНП в плазме крови (низкое количество рецепторов связано с высоким уровнем ЛПНП в плазме, в то время как большое количество печеночных рецепторов ЛПНП связано с низким уровнем ЛПНП в плазме). Количество рецепторов ЛПНП регулируется содержанием холестерина в клетке [157]. Когда уровень холестерина в клетках снижается, транскрипционный фактор SREBP транспортируется из эндоплазматического ретикулума в Гольджи, где протеазы расщепляются и активируют SREBP, которые затем мигрируют в ядро и стимулируют экспрессию рецепторов ЛПНП. И наоборот, когда уровень холестерина в клетках высок, SREBP остается в эндоплазматическом ретикулуме в неактивной форме, а экспрессия рецепторов ЛПНП низкая. Как

будет рассмотрено ниже, PCSK9 регулирует скорость деградации рецепторов ЛПНП.

#### Белок, связанный с рецептором ЛПНП 1 (LRP-1)

LRP-1 входит в семейство рецепторов ЛПНП. Он экспрессируется во многих тканях, включая печень. LRP-1 распознает Apo E и опосредует поглощение остатков хиломикрона и IDL (остатков ЛПОНП) [158].

#### Рецептор ЛПОНП

Рецептор ЛПОНП является членом семейства рецепторов ЛПНП. VLDLR экспрессируется в сердце, скелетных мышцах, жировой ткани, эндотелии, мозге, макрофагах и других тканях. Интересно, что он обычно не экспрессируется в печени, но печеночная экспрессия может быть индуцирована стрессом эндоплазматического ретикулума и активацией PPAR альфа. Apo E, но не Apo B, связываются с рецептором ЛПОНП, тем самым обеспечивая поглощение богатых триглицеридами частиц липопротеинов (ЛПОНП и хиломикронов) [159].

#### Рецептор поглотителя класса В В1 (SR-B1)

SR-B1 экспрессируется в печени, надпочечниках, яичниках, яйцках, макрофагах и других клетках. В печени и стероид-продуцирующих клетках он опосредует селективное поглощение эфиров холестерина из частиц ЛПВП. В макрофагах и других клетках он способствует оттоку холестерина из клетки к частицам ЛПВП.

#### Кассетный транспортер АТФ А1 (ABCA1)

ABCA1 экспрессируется во многих клетках, включая гепатоциты, энтероциты и макрофаги. Он опосредует транспорт холестерина и фосфолипидов из клетки к бедным липидами частицам ЛПВП (пре-бета-ЛПВП) [160].

#### Кассетный транспортер АТФ G1 (ABCG1)

ABCG1 экспрессируется во многих различных типах клеток и опосредует отток холестерина из клетки в частицы ЛПВП [161].

### АТФ-связывающий кассетный транспортер G5 и G8 (ABCG5/ABCG8)

ABCG5 и ABCG8 экспрессируются в печени и кишечнике и образуют гетеродимер. В кишечнике эти транспортеры опосредуют движение растительных стероидов и холестерина изнутри энтероцита в просвет кишечника, тем самым уменьшая абсорбцию холестерина и ограничивая усвоение диетических растительных стероидов. В печени эти транспортеры играют роль в перемещении холестерина и растительных стероидов в желчь, способствуя выведению стероидов [162,163].

### Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)

NPC1L1 экспрессируется в кишечнике и опосредует поглощение холестерина и растительных стероидов из просвета кишечника в энтероциты. NPC1L1 также экспрессируется в печени, где он опосредует движение холестерина из гепатоцитов в желчь [162].

## **Ферменты и транспортные белки, участвующие в метаболизме липопротеидов**

Существует несколько ферментов и транспортных белков, которые играют ключевую роль в метаболизме липопротеинов.

### Липопротеинлипаза (LPL)

ЛПЛ синтезируется в мышечной, сердечной и жировой ткани, затем секретируется и присоединяется к эндотелию прилегающих кровеносных капилляров [164]. Этот фермент гидролизует триглицериды, содержащиеся в хиломикронах и ЛПОНП, до жирных кислот, которые могут поглощаться клетками. Катаболизм триглицеридов приводит к превращению хиломикронов в остатки хиломикронов, а ЛПОНП в ЛПОНП (остатки ЛПОНП). Этот фермент требует Apo C-II в качестве кофактора. Apo A-V также играет ключевую роль в активации этого фермента. Напротив, Apo C-III и Apo A-II ингибируют активность LPL. Инсулин стимулирует экспрессию LPL, и активность LPL снижается у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом, что может нарушить метаболизм богатых триглицеридами липопротеинов, что приводит к гипертриглицеридемии.

### Печеночная липаза

Липаза печени локализуется на синусоидальной поверхности клеток печени. Он опосредует гидролиз триглицеридов и фосфолипидов в ЛПНП и ЛПНП, что приводит к образованию более мелких частиц (ЛПНП преобразуется в ЛПНП; ЛПНП преобразуется из больших ЛПНП в малые ЛПНП). Он также опосредует гидролиз триглицеридов и фосфолипидов в ЛПВП, что приводит к уменьшению размера частиц ЛПВП [165].

### Эндотелиальная липаза

Эндотелиальная липаза играет важную роль в гидролизе фосфолипидов в ЛПВП [166].

### Лецитин: холестерин-ацилтрансфераза (LCAT)

LCAT вырабатывается в печени. В плазме он катализирует синтез эфиров холестерина в ЛПВП, способствуя переносу жирной кислоты из положения 2 лецитина в холестерин. Это позволяет переносить холестерин с поверхности частицы ЛПВП (свободного холестерина) к ядру частицы ЛПВП (сложному эфиру холестерина), что способствует дальнейшему поглощению свободного холестерина частицами ЛПВП за счет снижения концентрации холестерина на поверхности ЛПВП [167].

### Белок переноса холестерилового эфира (СЕТР)

Этот белок синтезируется в печени и в плазме опосредует перенос эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПОНП, хиломикроны и ЛПНП и перенос триглицеридов из ЛПОНП и хиломикронов в ЛПВП. Угнетение активности СЕТР приводит к повышению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП [168,169].

### Микросомальный триглицеридный транспортный белок (МТТР)

МТТР экспрессируется в первую очередь в печени и тонком кишечнике и играет решающую роль в синтезе липопротеидов в этих тканях. МТТР опосредует перенос триглицеридов к аполипопротеину В-100 в печени с образованием ЛПОНП и к аполипопротеину В-48 в кишечнике с образованием хиломикронов [170].

## Усвоение жиров

Экзогенный липопротеиновый путь начинается в кишечнике. Диетические триглицериды (примерно 100 граммов в день) гидролизуются до свободных жирных кислот и моноацилглицерина кишечными липазами и эмульгируются желчными кислотами, холестерином, растительными стеролами и жирорастворимыми витаминами с образованием мицелл. В то время как жирные кислоты в кишечнике в подавляющем большинстве случаев приходятся на организм с пищей, холестерин в просвете кишечника в основном поступает из желчи (примерно 800-1200 мг холестерина из желчи по сравнению с 200-500 мг из пищи). Растительные стеролы составляют примерно 25% потребления стеринов с пищей (примерно 100-150 мг/день). Холестерин, растительные стеролы, жирные кислоты, моноацилглицерин и жирорастворимые витамины, содержащиеся в мицеллах, затем транспортируются в клетки кишечника. Поглощение холестерина и растительных стеринов из просвета кишечника в клетки кишечника облегчается стероловым транспортером, С1-подобным белком Ниманна-Пика (NPC1L1). Попадая в кишечную клетку, холестерин и растительные стеролы могут транспортироваться обратно в просвет кишечника (процесс, опосредованный ABCG5 и ABCG8), или превращаться в стероловые эфиры ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазой (ACAT), которая присоединяет жирную кислоту к стерину [171-174]. По сравнению с холестерином, растительные стеролы являются плохими субстратами для ACAT, и поэтому образование сложных эфиров растительных стеринов происходит не так эффективно, как образование эфиров холестерина. У человека <5% растительных стеринов из рациона всасываются и подавляющее большинство транспортируется из клеток кишечника, этот процесс опосредован ABCG5 и ABCG8, которые очень эффективны при выведении растительных стеринов из клеток кишечника в просвет кишечника. Пациенты с сидостеролиемией имеют мутации в ABCG5 или ABCG8, и чистая абсорбция растительных стеринов с пищей увеличена (20-30% абсорбции по сравнению с < 5% у здоровых пациентов) [175]. Таким образом, ABCG5 и ABCG8 вместе с ACAT служат в качестве привратников и блокируют поглощение растительных стеринов и, вероятно, также играют важную роль в определении эффективности абсорбции холестерина (люди обычно поглощают только около 50% пищевого холестерина в диапазоне 25-75%).

Путь абсорбции свободных жирных кислот не совсем понятен, но вполне вероятно, что как пассивная диффузия, так и специфические транспортеры

играют определенную роль. Транспортёр жирных кислот CD36 сильно экспрессируется в проксимальном отделе трети кишечника и локализован в ворсинках. В то время как этот транспортёр, вероятно, играет роль в поглощении жирных кислот клетками кишечника, он не является необходимым, поскольку люди и мыши с дефицитом этого белка не имеют мальабсорбции жира. Тем не менее, у мышей с дефицитом CD36 наблюдается сдвиг в абсорбции липидов в дистальный отдел кишечника, что позволяет предположить пути, которые могут компенсировать отсутствие CD36. Транспортный белок жирных кислот 4 (FATP4) также высоко экспрессируется в кишечнике. Тем не менее, мыши с дефицитом FATP4 не имеют аномалий в абсорбции жиров. Вполне вероятно, что существует несколько путей всасывания жирных кислот в клетки кишечника. Пути, по которым моноацилглицерины всасываются клетками кишечника, ещё предстоит определить.

#### Образование хиломикронов

Абсорбированные жирные кислоты и моноацилглицерины используются для синтеза триглицеридов. Ключевыми ферментами, необходимыми для синтеза триглицеридов, являются моноацилглицеринацилтрансфераза (MGAT) и диацилглицеролтрансфераза (DGAT) [171-174]. MGAT катализирует добавление жирной кислоты к моноацилглицерину, в то время как DGAT катализирует добавление жирной кислоты к диацилглицерину, что приводит к образованию триглицеридов. Как отмечалось выше, большая часть холестерина, поглощаемого кишечником, этерифицируется до эфиров холестерина с помощью ACAT. Триглицериды и эфиры холестерина упаковываются в хиломикроны в эндоплазматическом ретикулуме. Размер и состав хиломикронов, образующихся в кишечнике, зависят от количества жира, поглощенного и абсорбированного кишечником, и типа абсорбированного жира. Повышенное всасывание жира приводит к увеличению размера хиломикронов. Образование хиломикронов в эндоплазматическом ретикулуме требует синтеза Apo B-48 клетками кишечника. Микросомальный транспортный белок триглицеридов (MTP) необходим для перемещения липидов из эндоплазматического ретикулума в Apo B-48. Отсутствие MTP приводит к неспособности к образованию хиломикронов (абетапопротеинемия). Ломитапид ингибирует функцию MTP и используется для лечения пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [176].

## Метаболизм хиломикронов

Хиломикроны секретируются в лимфу и доставляются по грудному протоку в кровоток. Следует отметить, что это приводит к тому, что новообразованные хиломикроны доставляются в системный кровоток, а не доставляются непосредственно в печень через портальный кровоток. Это облегчает доставку питательных веществ, содержащихся в хиломикронах, в мышечную и жировую ткань. В мышечной и жировой ткани липопротеинлипазы (ЛПЛ) экспрессируется на высоких уровнях. ЛПЛ синтезируется в мышцах и адипоцитах и транспортируется к просветной поверхности капилляров. Фактор созревания липазы 1 играет ключевую роль в стабилизации и перемещении ЛПЛ из мышечных клеток и адипоцитов на поверхность капиллярных эндотелиальных клеток [151, 177-183].

Гликозилфосфатидилинозитол связывающий липопротеин-связывающий белок высокой плотности 1 (GPIHBP1) связывает LPL и транспортирует его в просвет капилляра и закрепляет LPL в эндотелии капилляров. Активация LPL Apo C-II, переносимых на хиломикронах, приводит к гидролизу триглицеридов, которые переносятся в хиломикронах, что приводит к образованию свободных жирных кислот, которые могут поглощаться соседними мышечными клетками и адипоцитами для производства или хранения энергии. Транспортные белки жирных кислот (FATP) и CD36 способствуют усвоению жирных кислот адипоцитами и мышечными клетками. Некоторые из свободных жирных кислот, высвобождаемых из хиломикронов, связываются с альбумином и могут транспортироваться в другие ткани. Apo A-V также играет важную роль в активации активности LPL. Потеря функциональных мутаций в LPL, Apo C-II, GPIHBP1, факторе созревания липазы 1 и Apo A-V может привести к выраженной гипертриглицеридемии (синдром семейной хиломикронемии) [184]. Кроме того, существуют белки, которые подавляют активность LPL. Apo C-III ингибирует активность LPL и потерю функциональных мутаций в этом гене связаны с повышением активности LPL и снижением уровня триглицеридов в плазме. Аналогичным образом, ангиопоэтин, как и белки 3 и 4, которые нацелены на ЛПЛ для инактивации, регулируют активность ЛПЛ. Потеря функциональных мутаций в этих белках также связана со снижением уровня триглицеридов в плазме крови. Наконец, экспрессия LPL мышечными клетками и адипоцитами регулируется гормонами (в частности, инсулином), пищевым статусом и воспалением.

Метаболизм триглицеридов, содержащихся в хиломикронах, приводит к заметному уменьшению размера этих частиц, что приводит к образованию остатков хиломикронов, которые обогащаются эфирами холестерина и приобретают Apo E. По мере уменьшения этих частиц фосфолипиды и аполипопротеины (Apo A и C) на поверхности хиломикронов переносятся на другие липопротеиды, в основном на ЛПВП. Перенос Apo C-II из хиломикронов в ЛПВП снижает способность ЛПЛ к дальнейшему расщеплению триглицеридов. Эти остатки хиломикрона выводятся из циркуляции печенью. Apo E на остатках хиломикрона связывается с рецептором ЛПНП и другими печеночными рецепторами, такими как LRP и синдекан-4, и вся частица поглощается гепатоцитами. Apo E имеет решающее значение для этого процесса, и мутации в Apo E (например, гомозиготность по изоформе Apo E2) могут привести к снижению клиренса хиломикрона и повышению уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови (семейная дисбеталипопротеинемия) [184].

Экзогенный липопротеиновый путь приводит к эффективному переносу пищевых жирных кислот в мышечную и жировую ткань для использования и хранения энергии. Холестерин доставляется в печень, где он может быть использован для образования ЛПОНП, желчных кислот или секретироваться обратно в кишечник через секрецию в желчь. У здоровых людей этот путь может обрабатывать большое количество жира (100 граммов или более в день), не приводя к заметному повышению уровня триглицеридов в плазме. На самом деле, у нормального человека пища, содержащая 75 граммов жира, приводит лишь к очень незначительному повышению уровня триглицеридов после приема пищи.

### Формирование ЛПОНП

В печени триглицериды и эфиры холестерина переносятся в эндоплазматический ретикулум во вновь синтезированный Apo B-100. Как и в случае с кишечником, этот перенос опосредован МТТР. Доступность триглицеридов является основным фактором, определяющим скорость синтеза ЛПОНП. Если поступление триглицеридов ограничено, вновь синтезированный Apo B быстро разрушается. Таким образом, в отличие от многих белков, скорость синтеза Apo B-100 не является основным фактором, определяющим скорость секреции. Скорее, количество доступных липидов определяет, разлагается ли Apo B-100 или выделяется. МТТР требуется для раннего добавления липидов к частицам Apo B-100, но дополнительные



липиды добавляются по путям, которые не требуют МТТР. Кроме того, размер частиц ЛПОНП определяется наличием триглицеридов. Когда триглицеридов много, частицы ЛПОНП имеют большие размеры [185-187].

Количество жирных кислот, доступных для синтеза триглицеридов, является основным фактором, определяющим синтез триглицеридов в печени. Основными источниками жирных кислот являются: а) синтез жирных кислот *de novo*, б) усвоение печенью богатых триглицеридами липопротеинов и в) поток жирных кислот из жировой ткани в печень. Сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром являются распространенными причинами повышения уровня триглицеридов в печени и повышенной секреции ЛПОНП [188].

Потеря функциональных мутаций в Apo B-100 или МТТР приводит к неспособности вырабатывать ЛПОНП и заметному снижению уровня триглицеридов и холестерина в плазме крови (семейная гипобеталипопротеинемия или абеталипопротеинемия) [188]. Точный путь, по которому вновь синтезированные частицы ЛПОНП секретируются из гепатоцита в кровотоки, не выяснен.

### Метаболизм ЛПОНП

Частицы ЛПОНП транспортируются к периферическим тканям, где триглицериды гидролизуются ЛПЛ и высвобождаются жирные кислоты. Этот процесс очень похож на описанный выше для хиломикрон, и существует конкуренция между метаболизмом хиломикрон и ЛПОНП. Высокий уровень хиломикрон может подавлять клиренс ЛПОНП. Удаление триглицеридов из ЛПОНП приводит к образованию остатков ЛПОНП (липопротеидов промежуточной плотности (ЛПО)). Эти частицы IDL относительно обогащены эфирами холестерина и получают ApoE из частиц ЛПВП. Путем, аналогичным удалению остатков хиломикрона, эти частицы IDL могут быть удалены из кровообращения печенью путем связывания Apo E с рецепторами LDL и LRP. Однако, в то время как подавляющее большинство остатков хиломикрона быстро выводится из циркуляции печенью, только часть частиц IDL очищается (примерно 50%, но варьируется). Оставшиеся триглицериды в частицах IDL гидролизуются печеночной липазой, что приводит к дальнейшему снижению содержания триглицеридов, а обменные аполипопротеины переносятся из частиц IDL в другие липопротеины, что приводит к образованию ЛПНП. Эти частицы ЛПНП преимущественно содержат эфиры холестерина и Apo B-100. Таким образом, ЛПНП является продуктом метаболизма ЛПОНП [189,190].

## Метаболизм ЛПНП

Уровни ЛПНП в плазме определяются скоростью производства ЛПНП и скоростью клиренса ЛПНП, оба из которых регулируются количеством рецепторов ЛПНП в печени. Скорость продукции ЛПНП из ЛПОНП частично определяется активностью рецептора ЛПНП в печени с высокой активностью рецептора ЛПНП, что приводит к снижению продукции ЛПНП из-за увеличения поглощения ЛПНП. И наоборот, низкая активность рецепторов ЛПНП приводит к увеличению образования продукции ЛПНП из-за снижения поглощения ЛПНП. Что касается клиренса ЛПНП, то примерно 70% циркулирующих ЛПНП выводится через эндоцитоз, опосредованный рецептором ЛПНП гепатоцитов, а остальная часть поглощается внепеченочными тканями. Таким образом, увеличение количества печеночных рецепторов ЛПНП увеличивает клиренс ЛПНП, что приводит к снижению уровня ЛПНП в плазме. И наоборот, снижение печеночных рецепторов ЛПНП замедляет клиренс ЛПНП, что приводит к повышению уровня ЛПНП в плазме [191-195]. Таким образом, уровень печеночных рецепторов ЛПНП играет ключевую роль в регуляции уровня ЛПНП в плазме крови. Многие препараты, используемые для снижения уровня ЛПНП в плазме крови, такие как статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, секвестранты желчных кислот и бемпедоевая кислота, снижают уровень ЛПНП в плазме крови за счет увеличения количества рецепторов ЛПНП в печени [196].

Уровень рецепторов ЛПНП в печени в основном регулируется содержанием холестерина в гепатоците. По мере снижения уровня холестерина в клетках неактивные белки, связывающие стероловые регуляторные элементы (SREBP), которые являются факторами транскрипции, опосредующими экспрессию рецепторов ЛПНП и ключевых генов, участвующих в метаболизме холестерина и жирных кислот, транспортируются из эндоплазматического ретикулума в ретикулум Гольджи, где протеазы расщепляют SREBP на активные факторы транскрипции. Эти активные SREBP перемещаются в ядро, где они стимулируют транскрипцию рецептора ЛПНП и ферментов, необходимых для синтеза холестерина, включая ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, ограничивающий скорость синтеза холестерина. Если уровень холестерина в клетке высокий, то ЭПЭП остаются в эндоплазматическом ретикулуме в неактивной форме и не стимулируют синтез рецепторов ЛПНП. Кроме того, холестерин в клетке окисляется, а окисленные стеролы активируют LXR, рецептор ядерного гормона, являющийся фактором транскрипции, который стимулирует транскрипцию убиквитин-лигазы E3, опосредующей

убиквитинацию и деградацию рецептора липопротеинов низкой плотности (Inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor (IDOL)). Таким образом, клетка может ощущать наличие холестерина и регулировать активность рецепторов ЛПНП. Если содержание холестерина в клетках снижено, активность рецепторов ЛПНП увеличивается, что способствует повышенному усвоению холестерина. И наоборот, если содержание холестерина в клетке повышено, активность рецепторов ЛПНП снижается, а поглощение ЛПНП клеткой уменьшается. Статины, эзетимиб, секвестранты желчных кислот и бемпедоевая кислота снижают уровень печеночного холестерина, тем самым повышая уровень рецепторов ЛПНП и снижая уровень ЛПНП в плазме крови [196]. Наконец, рецептор ЛПНП подвергается деградации PCSK9, секретлируемому белку, который связывается с рецептором ЛПНП и усиливает деградацию рецептора ЛПНП в лизосомах. Потеря функциональных мутаций в PCSK9 и препаратах, ингибирующих PCSK9, приводит к повышению активности рецепторов ЛПНП и снижению уровня ЛПНП, в то время как приобретение функциональных мутаций в PCSK9 приводит к снижению активности рецепторов ЛПНП и повышению уровня ЛПНП.

Таким образом, эндогенный путь липопротеинов способствует перемещению триглицеридов, синтезируемых в печени, в мышечную и жировую ткань. Кроме того, он также обеспечивает путь для транспортировки холестерина из печени в периферические ткани.

### Образование ЛПВП

Для получения зрелых частиц ЛПВП требуется несколько этапов. Первый этап включает в себя синтез основного структурного белка, содержащегося в ЛПВП, Apo A-I. Apo A-I синтезируется преимущественно печенью и кишечником. После секреции Apo A-I он приобретает холестерин и фосфолипиды, которые выделяются из гепатоцитов и энтероцитов. Отток холестерина и фосфолипидов во вновь синтезированный бедный липидами Apo A-I (пре-бета ЛПВП) облегчается ABCA1. У пациентов с мутациями с потерей функции при ABCA1 (болезнь Танжера) не удается липидатировать вновь секретлируемый Apo A-I, что приводит к быстрому катаболизму Apo A-I и очень низкому уровню ЛПВП [196].

На мышцах с целевым нокаутом ABCA1 было показано, что уровень холестерина ЛПВП снижается на 80% у мышей, лишенных ABCA1 в печени, и на 30% у мышей, у которых отсутствует ABCA1 в кишечнике. В то время как первоначально холестерин и фосфолипиды поступают из печени и кишечника,

ЛПВП также приобретает липиды из других тканей и из других липопротеидов. Мышечные клетки, адипоциты и другие ткани экспрессируют ABCA1 и ABCG1 и способны переносить холестерин и фосфолипиды в частицы Apo A-I. Кроме того, как отмечалось выше, новообразованный ЛПВП также может получать холестерин и фосфолипиды из хиломикронов и ЛПОНП во время их липолиза ЛПНП. Это объясняет наблюдение, что пациенты с высоким уровнем триглицеридов в плазме крови из-за снижения клиренса часто имеют низкий уровень холестерина ЛПВП. Кроме того, фосфолипидный транспортный белок (PLTP) облегчает перемещение фосфолипидов между липопротеинами; У мышей, лишенных PLTP, наблюдается заметное снижение уровня холестерина ЛПВП и уровней Apo A-I. Наконец, липолиз богатых триглицеридами липопротеидов также приводит к переносу аполипидов из этих частиц в ЛПВП.

### Этерификация холестерина ЛПВП

Как отмечалось ранее, холестерин в ядре ЛПВП этерифицирован (эфир холестерина). Холестерин, который выводится из клеток в ЛПВП, является свободным холестерином и локализуется на поверхности частиц ЛПВП. Для того, чтобы образовать зрелые крупные сферические частицы ЛПВП с ядром из эфиров холестерина, свободный холестерин, переносимый из клеток на поверхность частиц ЛПВП, должен быть этерифицирован. LCAT, фермент, ассоциированный с ЛПВП, катализирует перенос жирной кислоты из фосфолипидов в свободный холестерин, что приводит к образованию сложных эфиров холестерина. Образовавшийся эфир холестерина затем способен перемещаться с поверхности частицы ЛПВП к ядру, что позволяет дополнительному свободному холестерину передаваться от клеток к частицам ЛПВП. Apo A-I является активатором LCAT и облегчает процесс этерификации. Активность LCAT необходима для образования крупных частиц ЛПВП. Дефицит LCAT у людей приводит к снижению уровня холестерина ЛПВП и Apo A-I, а также к более высокому проценту мелких частиц ЛПВП [196].

### Метаболизм ЛПВП

Липазы и транспортные белки играют важную роль в определении размера и состава частиц ЛПВП. Эфир холестерина, содержащийся в ядре частиц ЛПВП, может быть перенесен в частицы, содержащие ApoB в обмен на триглицериды. Этот перенос опосредован CETP и приводит к образованию

ЛПВП, обогащенного триглицеридами, которые затем могут метаболизироваться липазами. Люди с дефицитом активности СЕТР имеют очень высокий уровень холестерина ЛПВП и крупные частицы ЛПВП [196]. СЕТР также влияет на уровень холестерина ЛПНП, а отсутствие СЕТР приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП. У мышей нет СЕТР и они имеют относительно высокий уровень холестерина ЛПВП и низкий уровень холестерина ЛПНП. Печеночная липаза гидролизует как триглицериды, так и фосфолипиды в ЛПВП. Триглицериды, которые переносятся в ЛПВП за счет активности СЕТР, катаболизируются печеночной липазой, что приводит к образованию мелких частиц ЛПВП, а Аро А-I легче отделяется от малых ЛПВП, что приводит к высвобождению Аро А-I и усилению деградации Аро А-I. Генетический дефицит липазы печени приводит к умеренному повышению уровня холестерина ЛПВП и увеличению количества частиц ЛПВП [196]. Активность липазы печени повышена при инсулинорезистентных состояниях, и это связано со снижением уровня холестерина ЛПВП. Эндотелиальноклеточная липаза представляет собой фосфолипазу, которая гидролизует фосфолипиды, содержащиеся в частицах ЛПВП. У мышей повышенная активность эндотелиальной липазы приводит к снижению уровня холестерина ЛПВП, в то время как снижение активности эндотелиальной липазы повышает уровень холестерина ЛПВП.

Холестерин, переносимый ЛПВП, в основном доставляется в печень. Поглощение холестерина ЛПВП печенью опосредовано SR-BI, что способствует избирательному усвоению холестерина ЛПВП. Частица ЛПВП связывается с SR-BI, и холестерин в ЛПВП транспортируется в печень без интернализации частицы ЛПВП. Образуется меньшая частица ЛПВП, обедненная холестерином, которая затем выпускается обратно в кровоток. У мышей с дефицитом SR-BI отмечается заметное повышение уровня холестерина ЛПВП. Интересно, что риск развития атеросклероза у этих мышей с дефицитом SR-BI повышен, несмотря на повышение уровня холестерина ЛПВП. Примечательно, что в то время как уровень холестерина ЛПВП у мышей с дефицитом SR-BI повышен, обратный путь транспортировки холестерина фактически снижен. В то время как у мышей физиологическое значение печеночного пути SR-BI очевидно, роль у людей неясна. У мышей перемещение холестерина из периферических тканей в печень зависит исключительно от SR-BI, в то время как у людей СЕТР может способствовать транспортировке холестерина из ЛПВП в Аро В, содержащие липопротеины,

которые служат альтернативным путем для транспортировки холестерина в печень.

Аро А-I метаболизируется независимо от холестерина ЛПВП. Большая часть Аро А-I катаболизируется почками, а остальная часть катаболизируется печенью. Свободный от липидов или бедный липидами Аро А-I фильтруется почками, а затем поглощается почечными канальцами. Размер частицы Аро А-I определяет, может ли она быть отфильтрована почками, и, следовательно, степень липидации Аро А-I определяет скорость катаболизма. Состояния или болезненные состояния (например, болезнь Танжера, которая возникает из-за мутации в ABCA1, или дефицит LCAT), которые приводят к бедному липидами ЛПВП, приводят к ускоренному катаболизму Аро А-I почками. Аро А-I связывается с кубилином, который в сочетании с мегалином, членом семейства генов рецепторов ЛПНП, приводит к поглощению и деградации отфильтрованного Аро А-I клетками почечных канальцев. Хотя печень также участвует в катаболизме Аро А-I, механизмы этого плохо изучены. Частицы ЛПВП могут содержать Аро Е, и поэтому возможно, что частицы Аро Е, содержащие ЛПВП, поглощаются рецептором ЛПНП и другими рецепторами Аро Е в печени и разрушаются.

#### Обратный транспорт холестерина

Периферические клетки накапливают холестерин за счет поглощения циркулирующих липопротеидов и синтеза холестерина *de novo*. Большинство клеток не имеют механизма катаболизации холестерина. Клетки, синтезирующие стероидные гормоны, могут преобразовывать холестерин в глюкокортикоиды, эстрогены, тестостерон и т.д. Клетки кишечника, себоциты и кератиноциты могут выделять холестерин в просвет кишечника или на поверхность кожи, тем самым выводя холестерин. Однако для того, чтобы большинство клеток снизили содержание холестерина, необходим обратный транспорт холестерина. С клинической точки зрения, способность макрофагов в артериальной стенке эффективно откачивать холестерин в обратный путь транспортировки холестерина может играть важную роль в профилактике атеросклероза [197-202].

Как отмечалось ранее, ABCA1 играет важную роль в оттоке холестерина в бедные липидами пребета-частицы Аро А-I. ABCG1 играет важную роль в оттоке холестерина из клеток в зрелые частицы ЛПВП. В некоторых исследованиях SR-B1 также играет роль в оттоке холестерина в зрелые частицы ЛПВП. Кроме того, пассивная диффузия холестерина от плазматической

мембраны к ЛПВП также может способствовать оттоку холестерина. Уровни как ABCA1, так и ABCG1 повышаются при активации LXR. LXR является фактором транскрипции ядерного гормона, который активируется оксистеролами. По мере того, как уровень холестерина в клетке увеличивается, образование оксистероинов увеличивается, что приводит к активации LXR, что приводит к увеличению экспрессии ABCA1 и ABCG1, что приводит к усиленному оттоку холестерина из клетки в ЛПВП. Кроме того, мРНК ABCA1 и ABCG1 подвергаются деградации miR-33, микроРНК, которая встроена в ген SREBP2. Повышение уровня холестерина в клетках снижает экспрессию SREBP2, что приводит к снижению miR-33, что приводит к усилению экспрессии LXR. Таким образом, снижение транскрипции SREBP2 приведет к снижению активности рецепторов ЛПНП и уменьшению поглощения холестерина, в то время как одновременное снижение miR-33 приведет к увеличению активности LXR, стимулирующей экспрессию ABCA1 и ABCG1, что приведет к увеличению оттока холестерина. И наоборот, снижение уровня холестерина в клетках приведет к увеличению экспрессии SREBP2, что приведет к увеличению активности рецепторов ЛПНП и увеличению miR-33, что приведет к снижению активности LXR, снижению экспрессии ABCA1 и ABCG1 и уменьшению оттока холестерина. Вместе изменения в поглощении холестерина, опосредованные рецептором ЛПНП, и отток холестерина, опосредованный ABCA1 и ABCG1, будут поддерживать клеточный гомеостаз холестерина.

После того, как холестерин переносится из клеток в ЛПВП, существует два пути для транспортировки холестерина и его поглощения печенью. Как обсуждалось ранее, ЛПВП может взаимодействовать с печеночными рецепторами SR-BI, что приводит к избирательному поглощению холестерина из частиц ЛПВП. В качестве альтернативы, CETP может переносить холестерин из частиц ЛПВП в частицы, содержащие Apo B, с последующим поглощением липопротеинов, содержащих Apo B, печенью. После доставки холестерина в печень существует несколько путей, с помощью которых холестерин может быть выведен. Холестерин может преобразовываться в желчные кислоты и выделяться в желчи. Кроме того, холестерин может выделяться непосредственно в желчь. ABCG5 и ABCG8 способствуют транспортировке холестерина в желчь, и экспрессия этих генов усиливается за счет активации LXR. Таким образом, повышение уровня холестерина в печени, приводящее к увеличению выработки оксистерола, активирует LXR, что

приводит к увеличению экспрессии ABCG5 и ABCG8, способствуя секреции холестерина в желчи.

Данные свидетельствуют о том, что обратный транспорт холестерина играет важную роль в защите от развития атеросклероза. Следует отметить, что уровень холестерина ЛПВП может не указывать на скорость обратного транспорта холестерина. Как описано выше, обратный транспорт холестерина включает в себя несколько этапов, и уровень холестерина ЛПВП может не точно отражать эти этапы. Например, исследования показали, что способность ЛПВП способствовать оттоку холестерина из макрофагов может варьироваться. Таким образом, один и тот же уровень холестерина ЛПВП может не обладать эквивалентными способностями опосредовать начальный этап обратного транспорта холестерина.

Лп (а) состоит из молекулы ЛПНП и уникального аполипопротеина (а), который присоединен к Апо В-100 ЛПНП через одну дисульфидную связь. Лп (а) содержат Апо (а) и Апо В-100 в молярном соотношении 1:1. Как и Апо В-100, апо (а) также вырабатывается гепатоцитами. Апо (а) содержит несколько мотивов крингла, которые аналогичны повторам крингле в плазминогене. Количество кренгл-повторов может варьироваться, и, таким образом, молекулярная масса апо (а) может варьироваться от 250 000 до 800 000. Уровни Лп (а) в плазме могут варьироваться более чем в 1000 раз, варьируясь от неопределяемых до более чем 100 мг/дл. Уровни Лп (а) в значительной степени отражают темпы производства Лп (а), которые в основном генетически регулируются и не сильно зависят от факторов окружающей среды. Люди с высокомолекулярной массой белков Апо(а), как правило, имеют более низкие уровни Лп (а), в то время как люди с низкой молекулярной массой Апо (а), как правило, имеют более высокие уровни. Предполагается, что печень менее эффективна в секреции высокомолекулярного Апо(а). Механизм клиренса Лп(а) неясен, но, по-видимому, не связан в первую очередь с рецепторами ЛПНП. Методы лечения, которые ускоряют клиренс ЛПНП и снижают уровень ЛПНП, не снижают уровень Лп(а) (например, терапия статинами). Почки, по-видимому, играют важную роль в клиренсе Лп (а), поскольку заболевание почек связано с задержкой клиренса и повышением уровня Лп (а).

Повышенный уровень Лп (а) в плазме крови связан с повышенным риском развития атеросклероза. Апо (а) является ингибитором фибринолиза и усиливает поглощение липопротеинов макрофагами, оба из которых могут быть причиной повышенного риска атеросклероза у лиц с повышенным уровнем Апо (а). Кроме того, Лп (а) является основным переносчиком



липопротеинов окисленных фосфолипидов, которые вызывают воспаление и также могут увеличивать риск развития атеросклероза. Физиологическая функция Апо (a) неизвестна. Апо (a) встречается у приматов, но не у других видов.

### **Роль липидов в патогенезе атеросклероза.**

#### **Гиперхолестеринемия как фактор риска ИБС.**

Липидная теория атерогенеза («без холестерина нет атеросклероза») сформулирована Аничковым Н.Н. и Халатовым С.С. еще в 1913 году. В последующем роль гиперхолестеринемии как фактора риска ИБС подтверждена многими знаменитыми исследованиями («исследования Семи Стран» в 1970 году; Фремингамское исследование, проводимое с 1948 г. по наше время в г.Фремингам (Массачусетс, США) и включающее все взрослое население города). Так, в частности, установлено, что при плазменном содержании холестерина около 6,5 ммоль/л заболеваемость и смертность от ИБС вдвое выше, чем при уровне холестерина менее 5,2 ммоль/л).

В пользу липидной теории атерогенеза свидетельствует и высокая заболеваемость ИБС при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, когда цифры плазменного холестерина почти в два раза превышает нормальные 5,2 ммоль/л. Кроме того, снижение уровня холестерина под влиянием гиполипидемических препаратов существенно улучшает прогноз больных ИБС.

Вопрос о том, не снижается ли продолжительность жизни при уровне общего холестерина крови менее 4,1 ммоль/л (под влиянием холестеринпонижающей терапии, у больных с генетически низким уровнем холестерина крови, при низком потреблении продуктов животного происхождения) продолжает обсуждаться. Низкий уровень холестерина характерен для больных с тяжелыми сопутствующими циррозом печени, алкоголизмом, после гастрэктомии и колонэктомии по онкологическим причинам.

Большое значение высокой плазменной концентрации холестерина в атерогенезе в настоящее время сомнений не вызывает. Так, уровень холестерина ЛПНП прямо пропорционален риску развития ИБС. Напротив, рост уровня холестерина ЛПВП снижает шансы атеросклеротического поражения коронарных артерий вне зависимости от пола, этнической группы и возраста. Учитывая, что большинство холестерина сыворотки содержится в

ЛПНП, высокий уровень общего холестерина также ассоциирован с высоким риском ИБС.

Точный механизм участия ЛПНП в формировании атеросклеротической бляшки не расшифрован. Основную роль в развитии липидной инфильтрации интимы сосудов играют:

- окисленные ЛПНП и антитела против окисленных ЛПНП (основание для использования антиоксидантов (витамины С, Е, бета-каротин) для профилактики атеросклероза);
- генетические нарушения:

гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (нарушение функции или дефицит поверхностных мембранных рецепторов к ЛПНП, что сопровождается сниженным метаболизмом ЛПНП, ростом их плазменной концентрации (иногда – в восемь раз) и развитию атеросклероза в детском возрасте);

гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (содержание ЛПНП превышает норму примерно в два раза; ИБС манифестирует между 30 и 40 годами);

дисфункция липопротеиновой липазы, – фермента, благодаря которому осуществляется поглощение триглицеридов, хиломикронов и ЛПОНП периферическими тканями (скелетные мышцы, адипозциты и пр.);

иные аномалии липидного метаболизма, обозначаемые соответственно отклонениям (при электрофорезе) липидов сыворотки (например, дисбеталипопротеинемия) или особенностям сочетаний отклонений липидного обмена в семьях (например, семейная комбинированная гиперлипидемия). Клинически последнее подчеркивает необходимость семейного скрининга на предмет диагностики расстройств липидного метаболизма. У части таких больных обнаруживается и повышение уровня апопротеина В и липидных фракций, в составе которых он содержится, – ЛПНП и ЛПОНП, – или снижение синтеза апопротеина АII и ЛПВП.

- альтерация стенки сосуда – дисфункция эндотелия, характеризующаяся ростом проницаемости, адгезивного потенциала, секреции прокоагулянтных агентов и вазоконстрикторов.

Нарушению функции эндотелия способствуют: инфекция (вирус герпеса, хламидии и др.), токсические соединения (компоненты табачного дыма), гиперинсулинемия при сахарном диабете, артериальная гипертензия и др. Нужно учитывать, что ЛПНП подвергаются окислению в процессе перехода через эндотелий, поэтому в интиму попадают преимущественно окисленные фракции ЛПНП, обладающие непосредственным повреждающим эффектом в отношении эндотелия и всей внутренней оболочки сосудов. В последующем происходит инфильтрация интимы макрофагами, поглощающих окисленные ЛПНП и трансформирующихся в пенные клетки, – субстрат липидных полосок (первая морфологическая стадия атеросклеротической бляшки).

Продуцируемые макрофагами хемотаксины, митогены и факторы роста обеспечивают миграцию гладкомышечных клеток и фибробластов из меди в интиму, их пролиферацию и образование соединительной ткани (фиброзная бляшка, которая обычно развивается через несколько десятков лет). Фактически, для атеросклероза типичны закономерности, присущие любому воспалительному процессу: влияние повреждающего агента (модифицированных окислением ЛПНП), клеточная инфильтрация, фагоцитоз, развитие соединительной ткани. Кроме того, клеточный инфильтрат атеросклеротической бляшки всегда содержит Т-лимфоциты, – свидетельство иммунных механизмов; антигенами, на которые реагируют Т-лимфоциты, могут являться окисленные ЛПНП.

- Инфекция (атеросклероз – «болезнь типа медленной инфекции»), в которой основное место отводится вирусу герпеса и цитомегаловирусу.

В рамках этой теории атеросклеротическая бляшка формируется как результат клональной экспансии единственной клетки, мутация которой произошла под влиянием вируса. Фиксация холестерина в зоне инфицирования ведет к морфологическому «обособлению» вируса и может интерпретироваться как защитная реакция на инфицирование (подобно морфологической изоляции микобактерии туберкулеза в очаге Гона).

Вирусы также могут увеличить атерогенность ЛПНП посредством активации перекисного окисления липидов и уменьшения активности лизосомальных и цитоплазматических гидролаз эфиров холестерина, а также способны блокировать антикоагулянтный потенциал эндотелия.

Согласно инфекционной теории, основные этапы атерогенеза (долипидно-липидный, неосложненной (доброкачественной) и осложненной (злокачественной) атеросклеротической бляшки), в свою очередь, зависят от трех составляющих инфекционного процесса: интенсивности инфицирования, дезинтеграции вирусов, инактивации их ферментов и токсинов.

Несомненен вклад цитомегаловируса в патогенез рестенозирования после баллонной ангиопластики. Среди вирусов и бактерий, обнаруживаемых у больных атеросклерозом, лидирует вирус простого герпеса. Пик таких клинических проявлений атеросклероза, как трансмуральный инфаркт миокарда и мозговой инсульт, приходится на ноябрь, совпадая с максимальным нарушением дезинтеграции вируса и инактивации вирусных антигенов.

Существует также множество других научных теорий атеросклероза.

Клиническое и прогностическое значение коронарного атеросклероза детерминировано стадией развития и морфологическими особенностями атеросклеротических бляшек. На ранних этапах развития бляшки («ранимые», или желтые бляшки) содержат много липидов и могут не выявляться при коронароангиографии. Целостность тонкой соединительнотканной капсулы желтых бляшек легко нарушается вследствие гемодинамических воздействий (колебания АД, компрессии и растяжения стенки) или под влиянием протеиназ макрофагов и тучных клеток. Повреждение капсулы будет сопровождаться контактом содержимого бляшки (липиды, детрит, тромбоциты) с немедленным тромбообразованием; экскреция тромбоцитами тромбоксана А<sub>2</sub> вызывает коронарospазм. Клиническим проявлением этих событий становятся нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q (при пристеночном тромбозе коронарной ветви), инфаркт миокарда с зубцом Q (при полной окклюзии), внезапная смерть.

На поздних стадиях развития плотные, ригидные фиброзные бляшки имеют прочную соединительнотканную капсулу с небольшим содержанием липидов и обилием фиброзной ткани. В отличие от ранимых желтых бляшек с тонкой мембраной, их называют белыми; концентрическое (по всей окружности сосуда) расположение их ведет к гемодинамически существенному (75% и более) сужению просвета коронарной артерии, обеспечивая морфологическую основу стабильной стенокардии напряжения. Риск деструкции прочной фиброзной капсулы белой бляшки гораздо меньше, чем желтой. Даже при стенозирующем мультифокальном коронарсклерозе шансы развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии реализуются, как правило, не при эволюции фиброзных бляшек, а при разрыве более «юной»

желтой бляшки, часто не видимой при коронарографии и не влияющей на состояние коронарного кровотока. Поэтому предотвращение формирования легко повреждаемых желтых бляшек является основной задачей гиполипидемической терапии при первичной и особенно вторичной профилактике острого коронарного синдрома.

## ДИСЛИПИДЕМИЯ

Понятие ДЛП включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Дислипидемии – это состояния, при которых концентрации липидов и липопротеидов (ЛП) крови выходят за пределы нормальных или оптимальных значений. Они могут быть вызваны как первичными (наследственными), так и вторичными (приобретенными) причинами [203].

Классифицируют ДЛП в зависимости от того, уровень каких именно липидов и ЛП выходит за пределы нормы. При том, что крайне важно дифференцировать первичные и вторичные ДЛП, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. Причины вторичных ДЛП весьма многочисленны. Основными из которых являются: СД2, гипотиреоз и хроническая болезнь почек (ХБП).

В настоящее время ВОЗ принята классификация гиперлипидемий, предложенная D. Fredrickson в 1965 г [204], по которой выделяется несколько фенотипов (таблица 1).

Таблица 1 - Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ

| Фенотип | Синоним                               | Повышение уровня липидов плазмы | Атерогенность | Частота (%) в структуре ДЛП |
|---------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------|
| I       | Гиперхиломикронемия                   | ТГ и ХС                         | - +           | <1                          |
| II      | А Гиперхолестеринемия                 | ХС                              | +++           | 10                          |
|         | Б Комбинированная гиперлипидемия      | ХС и ТГ                         | +++           | 40                          |
| III     | Наследственная дисбеталипопротеидемия | ТГ и ХС                         | +++           | <1                          |
| IV      | Гипертриглицеридемия                  | ТГ                              | +             | 45                          |
| V       | Смешанная                             | ТГ и ХС                         | +             | 5                           |

Крупнейшим проспективным исследованием показавшим взаимосвязь ДЛП с риском развития ССЗ является исследование MRFIT (MultipleRiskFactorInterventionTrial), в котором, у 361662 обследованных мужчин в возрасте от 35 до 57 лет были определены основные ФР ИБС, включая параметры липидограммы. В этом исследовании впервые был определен пороговый уровень ОХС (составляющий 5,2 ммоль/л), при котором регистрируется значительный прирост смертности от ИБС. Показано, что абсолютный риск ИБС при самых высоких средне-популяционных значениях ОХС был в 20 раз выше, чем при наиболее низких уровнях (равных 4,7 ммоль/л) [205].

Мета-анализ 4-х крупных проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемского, MRFIT, CoronaryPrimaryPreventionTrial, LipidResearchClinic) выявил зависимость повышения уровня ХС ЛПВП (на 1 мг/дл) со снижением риска ИБС (на 2-3%), независимо от других ФР, включая ХС ЛПНП [206-208].

В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32% у мужчин и на 76% — у женщин. По данным FraminghamStudy (крупнейшего эпидемиологического исследования) уровень ТГ более 1,7 ммоль/л означает значимо более высокий риск развития ССО [209].

Терапия, снижающая уровень ХС ЛПНП, уменьшает СС события. Все ЛП содержат ХС, который накапливается в стенке артерии и оказывает провоспалительное действие [210].

Воспаление, которое возникает, когда ДЛП приводит к отложению ХС ЛПНП в стенке кровеносных сосудов, все чаще признается терапевтической мишенью при лечении атеросклероза [211]. Недавние исследования возобновили интерес к ССР, связанному с гипертриглицеридемией (ГТГ) и ГЛП(а) [212-214].

Появляется все больше свидетельств того, что повышенные уровни других классов ЛП, содержащих в основном ТГ, также связаны с ССР [215-217].

Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), богатые ТГ, могут оказывать прямое влияние на развитие атеросклероза, поскольку они могут проникать в стенку артерии и вызывать развитие атероматозной бляшки [218].

Различные фармакологические препараты, такие как статины, фибраты и ингибиторы субтилизин-кексин 9 конвертазы пропротеина (PCSK9), могут быть использованы для снижения уровня богатых ТГ ЛП, но их эффекты незначительны, особенно у пациентов с Ож, СД 2 и метаболическим синдромом (МС).

Хорошо известно, что повышенная доступность липидов вызывает изменения липидного обмена в сердечных миоцитах ( $\beta$ -окисление и этерификация), что приводит к его серьезным нарушениям. Усиленная доставка жирных кислот (ЖК) провоцирует избыточный синтез ТГ и накопление этих кислот в периферических тканях, в том числе в таких, как ткани сердца. Это повышенное накопление липидов в сердце может быть показателем перегрузки липидами и маркером нарушения метаболизма ЖК [219,220].

Хотя процесс увеличения внутриклеточного накопления липидов – это не только превращение ЖК в ТГ, но также этерификация их в более биоактивные липидные пулы, такие как сфинголипиды и их основные фракции, особенно сфинганин, церамид (CER) и сфингозин. Известно, что повышенное содержание основного желудочкового сфинголипида – CER, усиливает липотоксичность и в качестве медиатора апоптоза способствует гибели клеток [219,221].

Во многих исследованиях сообщалось, что отложение CER также изменяет передачу сигналов инсулина и инсулинозависимый метаболизм липидов и глюкозы посредством активации протеинфосфатазы 2, что в конечном итоге приводит к дефосфорилированию протеинкиназы В и оказывает ингибирующее воздействие на поглощение глюкозы [222].

Более того, накопление CER способствует нарушению окислительного функционирования митохондрий, а также усиливает отложение липидов и инсулинорезистентность (ИР). Благодаря этим механизмам системная ИР связана с липотоксичностью в метаболических тканях [223,224].

Лучшим решением для противодействия нарушениям липидного обмена, по-видимому, является уменьшение доступности ЖК и накопления липидов в различных тканях [225].

### **Факторы риска дислипидемии**

Развитию ДЛП способствуют многие факторы, включая генетику, пол, этническую принадлежность, повышенный индекс массы тела (ИМТ), пищевые привычки и курение [226,227].

Так, у взрослого населения Саудовской Аравии было обнаружено, что ДЛП связана с возрастом, ИМТ и ОТ у мужчин и женщин. Однако были отмечены заметные гендерные различия в связи ДЛП с питанием и другими факторами образа жизни. Наиболее распространенным типом ДЛП в этом исследовании был высокий уровень ХС ЛПНП (у 40,9% обследованных), ОХС (у 34,7%), ТГ (у 21,7%), низкий уровень ХС ЛПВП (у 24,4%) [228].

Вторичная ДЛП составляет большинство ее случаев и связана с факторами образа жизни или заболеваниями, которые со временем влияют на уровень липидов в сыворотке крови. Среди них – ожирение (абдоминальное), потребление алкоголя и диеты с высоким содержанием жиров, в частности, потребление НЖК и трансизомеров ЖК (ТЖК) [229].

### **Высокожировая диета (ВЖД)**

Показано, что мужчины с самым высоким потреблением углеводов (>68,2% энергии) имели значительно более низкий уровень ОХС [230]. Углеводы считаются основным источником энергии и глюкозы в общем рационе, и они прямо или косвенно регулируют распределение избытка пищевых веществ в рационе с помощью инсулина, регулирующего липолиз, синтез и переработку ЛП.

Таким образом, углеводы влияют на связь между потреблением НЖК с пищей и уровнем циркулирующих липидов. Кроме того, лица, потреблявшие ВЖД, получают более высокий процент энергии из жира, что приводит к повышению уровня ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Следовательно, чем ниже содержание углеводов в диете, тем выше вероятность развития гиперхолестеринемии (ГХС).

Лица, находившиеся на ВЖД, потребляли меньше злаков и клубней, которые являются основными источниками ПВ. Ограничение потребления простых углеводов является предпочтительной диетической стратегией для улучшения здоровья СС системы. ПВ, которые являются одной из форм углеводов, снижают риск развития атеросклероза и ССЗ [231].

Несколько типов жирных кислот (ЖК) и их потребление также оказывают различное влияние на липидный обмен [232,233].

Орехи, входящие в состав высокоуглеводных диет, содержат большое количество ненасыщенных ЖК, а различные продукты животного происхождения – НЖК и трансжирные кислоты [234,235]. Кроме того, согласно Акоста-Наварро и др., потребление ВЖД приводит к увеличению уровня ТГ в сыворотке крови [236].



У лиц с нормальной массой тела наблюдаются значительные различия между мужчинами и женщинами в содержании липидов в крови. Уровни ТГ в сыворотке крови относительно ниже, а уровни ХС ЛПВП — выше у женщин, чем у мужчин, из-за различий в уровне половых гормонов и распределении жира в организме. Кроме того, реакция на диету с высоким содержанием жиров с точки зрения липопротеинов имеет гендерный диморфизм. Эти результаты указывают на то, что влияние ВЖД на уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови более значительно у женщин, чем у мужчин. ВЖД приводят к более высокому риску ГХС и ГТГ у мужчин [237].

## Ожирение

Ожирение – это пандемия современного мира, тесно связанная с ДЛП через эффекты ИР и провоспалительных адипокинов. ДЛП, обусловленная Ож, не является уникальным патофизиологическим заболеванием, и зависит от многих индивидуальных факторов.

Установлено, что ИМТ и объем талии (ОТ) положительно коррелируют с уровнями в сыворотке крови ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, и отрицательно — с уровнем ХС ЛПВП [238-242]. Показано, что ОТ является хорошим предиктором величины жировой ткани [243].

Garcia et al. продемонстрировали высокие прогностические возможности ИМТ, ОТ, соотношения окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) при ГТГ [244].

В исследовании Dudina A. и соавт., по данным анализа 12 когортных европейских трайлов было показано, что повышение ИМТ на каждые пять единиц коррелировало с ростом СС смертности у мужчин – на 34% и у женщин – на 29% [245,246].

Тем не менее, Ipsen и соавт. [247] показали, что наличие ДЛП и нарушенного метаболического здоровья как у лиц с нормальной массой тела, так и при Ож предполагает, что фенотип Ож сам по себе не представляет основной независимый ФР развития ДЛП. Поэтому именно ДЛП, а не Ож, может быть движущей силой метаболических заболеваний.

Недавно открыты новые липидные биомаркеры ожирения, в частности PCSK9, как ключевой фактор, регулирующий метаболизм ЛПНП, и сфингозин-1-фосфата (S1P), как один из важнейших медиаторов функции частиц ЛПВП. Особое внимание уделяется также микроРНК и их потенциальному использованию в качестве биомаркеров ДЛП, связанной с Ож [248].

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛИПИДОВ НА МИОКАРД

Различные липиды, такие как триглицериды (ТГ) и общий холестерин (ТС), а также липопротеины высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), участвуют в регуляции микрососудистой функции. Гиперхолестеринемия снижает резерв коронарного кровотока и плотность капилляров, индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток капилляров и в конечном итоге приводит к нарушению функции левого желудочка (ЛЖ). Утверждается, что гиперхолестеринемия может оказывать влияние на изменение мембранного липидного бислоя, регуляцию внутриклеточных ионов кальция и изоформные паттерны экспрессии тяжелой цепи миозина, делая миокард более чувствительным к экзогенным повреждениям (таким как гемодинамическая перегрузка, ишемия миокарда, сахарный диабет) [249]. В частности, диета ГС оказала значительное влияние на экспрессию некоторых важнейших белков в сердце, включая  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза (SERCA), рецепторы рианодина (RyR) и  $\text{Na}/\text{Ca}^{2+}$  обменники [250]. Ингибирование SERCA-2 ассоциировалось со своевременным обогащением ТК в миокарде сердца, а у кроликов, получавших диету НС, уровни мРНК SERCA-2 снижались в течение 4 дней [251]. И наоборот, сверхэкспрессия SERCA-2 снижала смертность трансгенных мышей с гемодинамической перегрузкой и поддерживала функцию сердечных клеток. С другой стороны, активируемый пролифератором пероксисом гамма-коактиватор 1-альфа (pgc-1) рецептора пероксисом и восстановление функции митохондрий благотворно влияют на работу сердца, в то время как накопление липидов в миокарде может отрицательно влиять на экспрессию pgc-1 и функцию митохондрий [252]. Разъединяющий белок 2 (UCP2), расположенный в митохондриальной интемембране, снижает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) за счет отделения окисления дыхательной цепи от фосфорилирования аденозиндифосфата. Накопление ТС в сердечной ткани снижало уровень мРНК pgc-1 и нарушало внутриклеточный энергетический метаболизм, усугубляя экспрессию UCP2. Неблагоприятное влияние на сердечную функцию также было связано с повышением экспрессии рецептора  $\gamma$ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ) [253]. Гиперэкспрессия PPAR у мышей может вызывать дилатационную кардиомиопатию из-за увеличения накопления липидов и изменений в структуре митохондрий [254].

Кроме того, гиперхолестеринемия может приводить к изменениям ультраструктуры миокарда по нескольким механизмам. Во-первых, диета с высоким содержанием жиров и холестерина (НФНС) может повышать уровень ТС и свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови, что приводит к

системному окислительному стрессу и провоспалительному состоянию [255]. Активация и дегрануляция тучных клеток способствует воспалению и высвобождению профибротических медиаторов, что приводит к фиброзу тканей через трансформирующий путь фактора роста/Wnt/ $\beta$ -катенина [256,257]. Во-вторых, гиперхолестеринемия нарушает работу иммунной системы и вызывает выработку аутоантител к рецептору, сопряженному с G-белком, которые повышают уязвимость миокарда и усугубляют повреждение сердца [256]. В-третьих, недостаточная аутофагия приводит к апоптозу и повреждению сердца [258]. Легкие цепи 3 (LC3) и p62, ассоциированные с микротрубочками, играют важную роль в процессе аутофагии, а гиперлипидемия повышает уровень p62 и снижает экспрессию LC3 в сердце [259]. Гиперхолестеринемия значительно снижала экспрессию маркеров сердечной аутофагии, но повышала уровень расщепленной каспазы-3, маркера апоптоза в сердце. Эти результаты свидетельствуют о том, что гиперхолестеринемия может ингибировать базальную сердечную аутофагию и способствовать апоптозу по пути mTOR [260,261].

### **Влияние гиперлипидемии на функцию миокарда**

У пациентов с СГ достоверно снижалась продольная деформация (ЛС) эндокарда, ЛС миокарда, средняя ЛЖ ЛЖ и окружная деформация (КС), а уровни ХС ЛПНП отрицательно коррелировали с ЛС и КС [262]. Кроме того, у пациентов с СГ с высоким уровнем ТС в раннем возрасте нарушалась функция сердца [263]. Кроме того, гипертрофия ЛЖ чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом и гиперлипидемией, чем у пациентов с сахарным диабетом только [264].

На животных моделях гиперлипидемии диета HFHC индуцировала сердечный фиброз и диастолическую дисфункцию ЛЖ у крыс SHRSP5/Dmcr [265]. У мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров и сахара в течение 8 недель, фракция выброса ЛЖ значительно снижалась при времени изоволюмической релаксации, индекс работоспособности миокарда и диастолическое давление левого желудочка значительно увеличивались, что свидетельствует о нарушении как систолической, так и диастолической функции сердца. Примечательно, что переход на стандартную диету частично обратил вспять сокращение сердца и диастолическую дисфункцию [266]. Кроме того, введение миметических пептидов ЛПВП кроликам с гиперлипидемией в течение 2 недель приводило к значительному улучшению диастолической функции ЛЖ [267].

В заключение следует отметить, что ожирение и гиперлипидемия влияют на структуру и функцию ЛЖ на ранних стадиях, и эти эффекты не связаны с ишемией миокарда и гипоксией, вызванными ишемической болезнью сердца, что позволяет предположить, что липиды сыворотки влияют на сердечную функцию независимо от сосудистой системы, что частично объясняет высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в результате дисфункции миокарда у пациентов с ожирением и гиперлипидемией.

### **Влияние липидов сыворотки крови на электрофизиологию сердца**

Ожирение было доказано как независимый фактор риска развития аритмий как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях. Мыши с дистрофемией имели повышенную восприимчивость к атриовентрикулярной аритмии, симпатической иннервации, реполяризационной дисперсии и  $Ca^{2+}$  ток, наряду с аномальной экспрессией белка щелевого перехода и длительностью потенциала действия (APD) и интервалом QTc [268,269]. Исследования *in vitro* показали, что выделенные адипоциты и свободные жирные кислоты непосредственно регулируют электрофизиологические свойства и ионные токи миоцитов левого предсердия и желудочков, что приводит к высокому риску развития аритмий [270]. Взятые вместе, эти данные *in vivo* и *in vitro* предоставляют убедительные доказательства того, что ожирение или высокое содержание жиров способствуют электрическому ремоделированию и патогенезу аритмий. Тем не менее, в настоящее время мало что известно о лежащих в основе молекулярных механизмах.

PPAR $\gamma$  является важнейшим фактором транскрипции, регулирующим липидный обмен. PPAR $\gamma$  ускоряет всасывание клеточного жира и активируется в сердце пациентов с метаболическим синдромом. Повышенный уровень липидов и аномальная морфология митохондрий наблюдались в сердце трансгенных мышей PPAR $\gamma$  [271]. Джозеф и др. Было продемонстрировано, что митохондриальный окислительный стресс увеличивает утечку кальция из саркоплазматического ретикулума через окислительный канал RyR2, а желудочковая аритмия вызывается у мышей с перегрузкой липидами, вызванной сверхэкспрессией PPAR $\gamma$ . Напротив, антиоксиданты, воздействующие на митохондрии, значительно снижали желудочковую аритмию [272]. Центр сертификации<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMK II) не только регулирует электрофизиологию и структуру сердца, но и играет важную роль при различных типах аритмий [273]. В частности, у

мышей, получавших высокочастотную диету, повышенная экспрессия и активация CaMKII привела к повышению чувствительности к электрическому ремоделированию, вызванному аритмией, увеличению продолжительности потенциала действия, подавлению сердечных ионных каналов, включая Cav1.2 и Kv4.2/Kv4.3, и снижению скорости проводимости (CV). Что еще более важно, все эти изменения были обращены вспять после лечения ингибитором CaMKII [274].

### **Взаимосвязь между липидами сыворотки крови и сердечной недостаточностью**

Сообщалось, что СГ и высокий уровень триглицеридов не натошак увеличивают риск развития сердечной недостаточности [275]. Тем не менее, низкий уровень ТС в сыворотке крови был независимо связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности и увеличивал смертность от ишемической или неишемической сердечной недостаточности [276]. Низкий уровень ЛПВП и ХС ЛПНП тесно связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с тяжелой или терминальной сердечной недостаточностью, что не связано с этиологией [277]. Кроме того, комбинированное снижение концентрации кампестерола и латостерола, указывающее на всасывание холестерина в кишечнике и синтез в печени, предсказывало сердечные события, включая сердечную смерть, госпитализацию с ухудшением сердечной недостаточности и смертельную аритмию, у пациентов с малосимптомной неишемической дилатационной кардиомиопатией [278]. С другой стороны, исследования на животных показали, что у мышей с нокаутированным геном *Irig3* снижались уровни ЛПВП и свободного глицерина в плазме крови, наряду с признаками гипертрофии сердца [279]. Оксифосфатаза 1 (PON1) может ингибировать окисление липидов, таких как ЛПНП [280]. Интересно, что уровень окисленных ЛПНП (Ох-ЛПНП) в левом желудочке у пациентов с сердечной недостаточностью был выше, а повышение уровня Ох-ЛПНП коррелировало со снижением фракции выброса (ФВ) и активности PON1 в левом желудочке [281]. Хроническое воспаление приводит к усилению окислительного стресса и травм и связано с прогрессированием сердечной недостаточности [282]. Являясь окислительным продуктом ТК, 7-кетохолестерин (7КХ) может вызывать окислительный стресс в кардиомиоцитах. Недавнее исследование показало, что содержание окисленного 7КХ в эритроцитах пациентов с сердечной недостаточностью было выше, чем в плазме, а накопление 7КХ в

клетках приводило к образованию активных форм кислорода и гибели кардиомиоцитов, что может быть опосредовано путём АТР4/СНОР. Эти результаты указывают на то, что эритроциты могут транспортировать 7KCh к тканям сердца и вызывать прямое повреждение клеток сердца. Тем не менее, причинно-следственная связь между повышением эритроцитов 7KCh и развитием сердечной недостаточности остается неисследованной.

### **Снижение уровня липидов в сыворотке крови улучшает работу сердца**

В то время как статины являются наиболее широко используемыми гиполипидемическими препаратами, положительное влияние статинов на сердце выходит далеко за рамки снижения уровня липидов в крови. Кроме того, изучение фармакологического воздействия гиполипидемических препаратов на сердце может дать важную информацию о механизмах, с помощью которых гиперлипидемия непосредственно влияет на сердце. Недавнее крупномасштабное исследование подтвердило, что раннее начало гиполипидемической терапии может снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний [283]. Фактически, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что гиполипидемические препараты помогают улучшить функцию ЛЖ и подавляют гипертрофию или ремоделирование сердца, что связано с подавлением сосудистого воспаления [284].

В последнее время все большее внимание уделяется лекарственным растениям с целью выявления активных соединений с антиоксидантным и полезным действием [64,65]. Например, процианидин виноградных косточек, экстракт с антиоксидантными, антилипидными перекисными и антиапоптозными свойствами, может контролировать уровень липидов в сыворотке крови, близкий к норме [285]. Боярышник снижал фиброз миокарда и массу сердца у крыс с гиперлипидемией за счет снижения уровней ТГ и ХС ЛПНП натошак [67]. *Salvia miltiorrhiza* и *astragalus miltiorrhiza* являются распространенными традиционными китайскими лекарствами, используемыми для активизации кровообращения, и они значительно снижают уровень липидов в сыворотке крови и улучшают сердечную функцию пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [68,69]. Капсула *Tongxinluo* улучшила сердечную функцию гиперлипидемических мышей за счет увеличения сердечной микрососудистой плотности (МВД), и механизм усиления МВК может быть связан с повышением регуляции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [70]. Эти результаты свидетельствуют о том, что анти-VEGF-терапия у онкологических пациентов может быть вредной для

функции сердца и помогает объяснить гипертензию, вызванную химиотерапией [71]. Совсем недавно было показано, что добавки коэнзима Q10 могут уменьшить повреждение миокарда за счет ингибирования p62 и увеличения экспрессии LC3 в сердечной ткани пациентов с гиперлипидемией [72].

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.

Изучены механизмы усвоения жиров, обмена липидов и липопротеидов. Тщательно изучены и подробно описаны механизмы формирования атером и развития атеросклеротического процесса.

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 ПС пациентов с ДЛП, затрагивающий, не только антропометрические данные и особенности 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 другое.

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 позволит повысить качество лечения пациентов с ДЛП, снизить вероятность развития ССЗ и их осложнений.

### **Цель исследования**

Изучить особенности фактического питания и пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить фактическое питание, пищевой статус и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов;
2. Изучить фактическое питание, пищевой статус и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с разной степенью выраженности атеросклеротического процесса;
3. Разработать алгоритм многоуровневой диагностики нарушений питания, пищевого статуса и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов.

### **Этическая экспертиза**

Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинской декларации (1968 г.) и ее последующих изменений. Обследование участников в соответствии с программой GCP, проводилось после получения от них письменного добровольного информированного согласия. Проведение исследований и формы информированного согласия участников были одобрены Этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Исследование проведено в рамках госзадания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». **Источник финансирования** — федеральный бюджет.



## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов**

Исследование проведено в отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии 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.

Выполнение работы осуществлялось в три 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 мужчины (68,3%) и 303 женщины (31,7%), в возрасте  $55,5 \pm 11,6$  лет. Клиническая характеристика пациентов, включенных в этот раздел исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

| 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 | 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%            |

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 IIБ типа (ГЛП IIБ);
- 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 таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по группам в зависимости от типа ГЛП

| Тип ГЛП | Всего | Доля, % |
|---------|-------|---------|
| ГЛП IIА | 482   | 50,4%   |
| ГЛП IIБ | 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:

- 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 4).

Таблица 4 – 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 | 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.

Выявленные нарушения ПС послужили основанием для разработки способов их алиментарной коррекции, что явилось **вторым этапом** выполнения работы.

Результаты применения разных вариантов диетотерапии у пациентов с гиперлипопротеидемией будут представлены в последующей монографии.

## 2.2. 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).

Измерение АД проводилось по методу Короткова Н.С. с использованием автоматического цифрового сфигмоманометра Omron M6. Трижды после 5-минутного отдыха на правом плече с 1-2-минутным интервалом в положении больного сидя. Вычислялся средний арифметический результат из трех измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли дважды на лучевой артерии по количеству ударов пульса за 1 минуту. Вычислялся средний арифметический результат из двух измерений.

Оценка суммарного ССР в течение ближайших 10 лет проводилась на основании шкалы SCORE2 для стран с очень высоким риском ССЗ, рекомендованной Европейским обществом кардиологов в 2016 году и включенной в Национальные рекомендации по диагностике и лечению нарушения липидного обмена с целью лечения и профилактики атеросклероза [13,14, 46].

Основными, используемыми для подсчета ССР являются 2 немодифицируемых фактора риска (возраст, пол) и 3 модифицируемых фактора риска (статус курения, САД, уровень ОХС). Риск менее 1% считался низким, в пределах  $\geq 1$  до 5% – умеренным, в пределах  $\geq 5$  до 10% – высоким,  $\geq 10\%$  – очень высоким [140,178, 213].

В категорию низкого ССР включены лица с оценкой по шкале SCORE  $< 1\%$ . Целевой уровень ХС ЛПНП для данной категории составляет  $\leq 3,0$  ммоль/л.

В категорию умеренного ССР включены лица с оценкой по шкале SCORE  $\geq 1\%$  и  $< 5\%$  или молодые пациенты (с СД 2 типа моложе 50 лет) с

длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР. Целевой уровень ХС ЛПНП для данной категории составляет  $\leq 2,6$  ммоль/л.

В категорию высокого ССР были включены лица, имеющие: значимое повышение какого-либо ФР: ХС > 8,0 ммоль/л, и/или ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л, и/или АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст. ); СД без поражения органов-мишеней, СД  $\geq 10$  лет или с ФР; умеренной ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, оценку риска по шкале SCORE  $\geq 5\%$  и <10%; гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) <25-49%). Целевой уровень ХС ЛПНП для данной категории составляет  $\leq 1,8$  ммоль/л.

В категорию очень высокого ССР были включены: пациенты с наличием документированного ССЗ клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, ОНМК/ТИА, атеросклероз периферических артерий) или значимую АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз  $\geq 50\%$  в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) > 50%). Целевой уровень ХС ЛПНП для данной категории составляет  $\leq 1,4$  ммоль/л.

В категорию экстремального ССР были включены: пациенты с сочетанием атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ) с СД 2 типа или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет у пациента АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛПНП  $\leq 1,4$  ммоль/л. Целевой уровень ХС ЛПНП для данной категории составляет <1,4 ммоль/л (оптимально <1,0 ммоль/л).

Для оценки электрической функции сердца больных проводили электрокардиографию (ЭКГ) с использованием аппарата SchillerAT-2 plus (Германия), при этом оценивались ритм и частота сердечных сокращений, положение электрической оси сердца (ЭОС), правильность проведения электрического импульса, наличие признаков гипертрофии миокарда предсердий и желудочков, признаков коронарной недостаточности.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с использованием аппарата Schiller MT-200 (Германия). При этом оценивались максимальное, минимальное и среднее АД за сутки, день и ночь, индекс частоты и врсени повышения АД.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМЭКГ) проводили с использованием аппарата Schiller MT-200 (Германия). При этом изучались максимальная, минимальная и средняя ЧСС за сутки, частота возникновения эпизодов бради- и/или тахикардии, количество желудочковых (ЖЭС) и

наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), частота смещения сегмента ST по ишемическому типу.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с использованием аппарата Vivid 7 (Дженерал Электрик, США) датчиком 7,5 МГц с использованием М и В режимов в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографистов (Shiller, 1991) и Европейской исследовательской группой по диастолической сердечной недостаточности (1998). При этом проводится определение ширины левого предсердия (ЛП), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), а также, конечного диастолического размера левого желудочка (КДР), конечного систолического размера левого желудочка (КСР), фракции выброса (ФВ), рассчитывались максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения и их отношение (Е/А), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Оценку показателей гемодинамика, эндотелиальной функции и сосудистого ремоделирования проводили с использованием диагностического комплекса «Ангио Скан — 01» (Россия). Оценивались следующие показатели: жёсткость артериальной стенки, эластичность аорты, величина центрального АД и эндотелиальной функции в области мелких резистивных артерий (системы микроциркуляции) и крупных артерий мышечного типа; показатели артериального давления (диастолическое, систолическое, среднее, конечное и пульсовое давление; ударное давление по Короткову), показатели периферической гемодинамики (податливость артерии, линейная скорость кровотока, скорость пульсовой волны, податливость сосудистой системы, удельное периферическое сопротивление сосудов фактическое, удельное периферическое сопротивление сосудов рабочее; функциональные показатели сердца (пульс, сердечный выброс, ударный объем сердца, ударные индекс).

Переносимости физической нагрузке оценивали по пробе с 6-минутной ходьбой. Метод заключается в том, что нужно измерить дистанцию, которую в состоянии пройти больной в течение 6 мин:

- 1 ФК ХСН преодоление расстояния от 426–550 метров
- 2 ФК ХСН – от 301–425 м.
- 3 ФК ХСН – от 150–300 м.
- 4 ФК ХСН – менее 150 м.

**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 Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

Для классификации ожирения использованы критерии ВОЗ: ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> – недостаточная масса тела, 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальная масса тела, 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела, ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> – ожирение (30-34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение I степени, 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени, 40 кг/м<sup>2</sup> 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® 3В portable CPX system» (CORTEX, Германия), данные обрабатывались при помощи программного обеспечения «CORTEX Biophysik MetaSoft® CPX testingsoftware» (CORTEX, германия). Проводилось прямое измерение газообмена, включая потребление O<sub>2</sub> и выделения CO<sub>2</sub> 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 Атвоттера: 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.].

Анализировалась энергетическая ценность рациона питания, уровень потребления макронутриентов (белков, жиров и углеводов), холестерина, НЖК, МНЖК, ПНЖК ( $\omega$ -3 и  $\omega$ -6), добавленного сахара и крахмала, пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ. Полученные результаты сопоставлялись с нормативными параметрами [28-30].

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%.

Продукты перекисного окисления липидов оценивали определением в крови уровней малонового диальдегида (МДА) и окисленных ЛПНП (ОкЛПНП), иммуноферментным методом с использованием наборов для ИФА «MDA-oxLDL», Biomedica, Австрия. Ферменты антиоксидантной защиты

(глутатионпероксидазу – ГП, глутатионредуктазу – ГР) определялись иммуноферментным методом с использованием наборов для ИФА «Human Glutathione reductase» Abfrontier, Корея. Супероксиддисмутазу (СОД) – спектрофотометрическим методом. Референсные значения для МДА составили 0,45-1,7 н/моль/л, ОкЛПНП — 0,5-2,0 ммоль/л, ГП – 50-100 Ед/г Нг, ГР- 2,5-6,0 Ед/г Нг, СОД – 1200-2000 Ед/г Нг.

Параметры витаминно-минерального статуса определяли методом ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией). Оценивался уровень бета-каротина, токоферола (витамина Е), рибофлавина (витамина В<sub>2</sub>), пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>), аскорбиновой кислоты (витамина С), калия, кальция, магния. Референсные значения для β-каротина составили более 10 мкг/дл, суммы токоферолов – 0,8–1,5 мг/дл, витамина В<sub>2</sub> – 5–20 нг/мл, витамина В<sub>6</sub> – 8-20 нг/мл, витамина С – 0,4–1,5 мг/дл, калия – 3,6-5,1 ммоль/л, кальция – 2,02-2,60 ммоль/л, магния – 0,70-1,20 ммоль/л.

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  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

**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 стандартное отклонение в формате M±SD (для данных, соответствующих критерию нормальности распределения) и медиана и квартили в формате «Me [Q1; Q3]» (для данных, не соответствующих критерию нормальности распределения). Для бинарных и номинальных показателей проводился частотный анализ с оценкой доли структуры 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.

Для моделирования некоторых качественных целевых переменных использовались деревья классификации – метод, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных (независимых) переменных. В данном случае этот метод удобен, так как позволяет последовательно изучать эффект влияния отдельных переменных, а также дает возможность выполнять одномерное ветвление для анализа вклада отдельных переменных и работать с предикторными переменными различных типов. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ.

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 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО И ПИЩЕВОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЕЙ IIА, IIБ И IV ТИПОВ

##### 3.1.1. Изучение клинического статуса пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов

Один из разделов выполнения работы заключался в проведении сравнительного анализа клинического статуса пациентов с ГЛП. Как видно из таблиц 5 и 6, пациенты с ГЛП были значимо старше ( $p < 0,0001$ ), чем больные с НЛП.

Таблица 5 – Возрастная характеристика групп ( $M \pm SD$ )

| Показатель      | ГЛП IIА<br>(N=482) | ГЛП IIБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)   | Уровень<br>P |
|-----------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|--------------|
| Возраст,<br>лет | $57,1 \pm 10,7$    | $56,2 \pm 10,7$    | $47,9 \pm 13,6$  | $46,9 \pm 13,3$ | $<0,0001$    |

Таблица 6 – Множественные попарные сравнения по возрастной характеристике групп (уровень P)

| Показатель      | ГЛП IIА<br>— ГЛП | ГЛП IIА<br>— ГЛП | ГЛП IIА<br>— НЛП | ГЛП IIБ<br>— ГЛП | ГЛП IIБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Возраст,<br>лет | 0,750            | $<0,0001$        | $<0,0001$        | 0,0008           | $<0,0001$        | 0,976           |

Средний возраст пациентов с ГЛП IIА типа составил  $57,1 \pm 10,7$  лет, а с ГЛП IIБ типа —  $56,2 \pm 10,7$  лет, что статистически значимо больше ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,001$ ), чем у пациентов с ГЛП IV типа. Это согласуется с литературными данными об увеличении с возрастом у населения Российской Федерации в 2 и более раз ( $p < 0,01$ ) вероятности развития патологии липидного обмена.

Гендерная характеристика исследуемых групп больных представлена в таблице 7.

При этом также выявлена интересная особенность — статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) доминирование лиц женского пола в группах пациентов с ГЛП IIА и IIБ типа, и наоборот, доминированием лиц мужского пола в группе с ГЛП IV типа и НЛП. Что также согласуется с данными литературных источников, и в частности, с результатами многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек [15, 18].

Таблица 7 – Гендерная характеристика групп (M ± SD)

| Пол     | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)  | Уровень P |
|---------|-------------------|-------------------|------------------|----------------|-----------|
| Женский | 356<br>(73,86%)   | 216<br>(62,43%)   | 21<br>(42,86%)   | 60<br>(75,95%) | <0,0001   |
| Мужской | 126<br>(26,14%)   | 130<br>(37,57%)   | 28<br>(57,14%)   | 19<br>(24,05%) |           |

Жалобы, предъявляемые пациентами при первичном обследовании, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение групп по наличию жалоб при первичном обследовании (M ± SD)

| Жалобы                   | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень P |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|-----------|
| Боли в сердце            | 0,42 ± 0,49       | 0,42 ± 0,49       | 0,37 ± 0,49      | 0,11 ± 0,32   | <0,0001   |
| Одышка                   | 0,61 ± 0,48       | 0,65 ± 0,47       | 0,65 ± 0,48      | 0,49 ± 0,50   | 0,0438    |
| Повышение АД             | 0,34 ± 0,47       | 0,27 ± 0,45       | 0,47 ± 0,50      | 0,14 ± 0,35   | 0,0001    |
| Отеки н/к                | 0,36 ± 0,48       | 0,41 ± 0,49       | 0,39 ± 0,49      | 0,31 ± 0,46   | 0,1934    |
| Отеки другой локализации | 0,01 ± 0,09       | 0,01 ± 0,11       | 0,00 ± 0,00      | 0,00 ± 0,00   | 0,6818    |
| Головная боль            | 0,56 ± 0,50       | 0,52 ± 0,50       | 0,47 ± 0,50      | 0,48 ± 0,50   | 0,3022    |
| Головокружение           | 0,36 ± 0,48       | 0,30 ± 0,46       | 0,27 ± 0,45      | 0,27 ± 0,44   | 0,1823    |
| Нарушение ритма          | 0,31 ± 0,46       | 0,28 ± 0,45       | 0,28 ± 0,45      | 0,22 ± 0,41   | 0,2902    |
| Избыточная масса тела    | 0,71 ± 0,46       | 0,73 ± 0,44       | 0,73 ± 0,45      | 0,49 ± 0,50   | 0,0004    |
| Остановка дыхания во сне | 0,04 ± 0,20       | 0,01 ± 0,08       | 0,06 ± 0,24      | 0,00 ± 0,00   | 0,0022    |
| Проявления СД            | 0,05 ± 0,21       | 0,06 ± 0,23       | 0,11 ± 0,31      | 0,02 ± 0,12   | 0,1149    |
| Жалобы ЖКТ               | 0,19 ± 0,39       | 0,22 ± 0,41       | 0,08 ± 0,28      | 0,11 ± 0,32   | 0,0391    |
| Жалобы ОДС               | 0,40 ± 0,49       | 0,32 ± 0,47       | 0,27 ± 0,45      | 0,24 ± 0,43   | 0,0091    |
| Жалобы НС                | 0,21 ± 0,40       | 0,16 ± 0,37       | 0,22 ± 0,42      | 0,15 ± 0,36   | 0,3495    |

Обращает внимание, что пациенты с нарушением липидного обмена статистически значимо чаще предъявляли жалобы на боли в области сердца ( $p < 0,0001$ ), одышку в покое или при физической нагрузке ( $p = 0,0438$ ), эпизоды повышения артериального давления ( $p = 0,0001$ ), наличие избыточной массы тела ( $p = 0,0004$ ), остановки дыхания во сне ( $p = 0,0022$ ), проблемы

функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ( $p=0,0391$ ) и опорно-двигательного аппарата (ОДА) ( $p=0,0091$ ).

Множественные попарные сравнения групп больных по данному признаку также выявили ряд статистически значимых различий между ними (таблица 9).

Таблица 9 – Множественные попарные сравнения количественных характеристик жалоб между группами (уровень P)

| Показатель               | ГЛП ПА<br>— ГЛП | ГЛП ПА<br>— ГЛП | ГЛП ПА<br>— НЛП | ГЛП ПБ<br>— ГЛП | ГЛП ПБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Боли в сердце            | 1,0000          | 0,9494          | 0,0003          | 0,9517          | 0,0004          | 0,1162          |
| Одышка                   | 0,7111          | 0,9516          | 0,4020          | 1,0000          | 0,1435          | 0,4479          |
| Повышение АД             | 0,4406          | 0,5258          | 0,0406          | 0,1749          | 0,3200          | 0,0191          |
| Отеки н/к                | 0,5227          | 0,9881          | 0,9338          | 0,9900          | 0,5301          | 0,9101          |
| Отеки другой локализации | 0,9999          | 0,9998          | 0,9996          | 0,9994          | 0,9989          |                 |
| Головная боль            | 0,7674          | 0,7571          | 0,7087          | 0,9541          | 0,9611          | 0,9996          |
| Головокружение           | 0,6544          | 0,7755          | 0,6438          | 0,9779          | 0,9620          | 1,0000          |
| Нарушение ритма          | 0,8739          | 0,9821          | 0,5602          | 1,0000          | 0,8361          | 0,9442          |
| Избыточная масса тела    | 0,9260          | 0,9909          | 0,0269          | 1,0000          | 0,0110          | 0,1534          |
| Остановка дыхания во сне | 0,8552          | 0,9970          | 0,9498          | 0,9412          | 0,9999          | 0,9524          |
| Проявления СД            | 0,9981          | 0,8762          | 0,9880          | 0,9133          | 0,9756          | 0,8364          |
| Жалобы ЖКТ               | 0,9279          | 0,6727          | 0,7645          | 0,5032          | 0,5645          | 0,9925          |
| Жалобы ОДС               | 0,3470          | 0,5052          | 0,1695          | 0,9320          | 0,7204          | 0,9965          |
| Жалобы НС                | 0,8018          | 0,9972          | 0,9005          | 0,9278          | 0,9985          | 0,9238          |



Так, пациенты с ГЛП IIА типа статистически значимо чаще предъявляли жалобы на боли в области сердца ( $p=0,0003$ ), повышение АД ( $p=0,041$ ), наличие избыточной массы тела ( $p=0,027$ ).

Пациенты с ГЛП IIБ типа относительно пациентов НЛП — на боли в области сердца ( $p=0,0004$ ) и наличие избыточной массы тела ( $p=0,011$ ), а пациенты с ГЛП IV типа — жалобы на эпизоды повышения АД ( $p=0,019$ ).

У пациентов с ГЛП (особенно IIА и IIБ типов) статистически значимо чаще диагностирована ИБС ( $p=0,0003$ ): ПИКС ( $p=0,0144$ ), стенокардия напряжения ФК II ( $p<0,0001$ ), АСБ ( $p=0,0003$ ), нарушения ритма сердечной деятельности ( $p=0,007$ ), перенесенный ОНМК ( $p=0,013$ ) и выраженная ХСН ( $p=0,040$ ) (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение исследуемых групп больных по диагнозам, верифицированным при первичном обследовании (процент наличия)

| Диагнозы                       | ГЛП IIА<br>(N=482) | ГЛП IIБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>Р |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|--------------|
| ИБС                            | 266<br>(55,1%)     | 212<br>(61,3%)     | 30<br>(61,2%)    | 5<br>(6,3%)   | 0,0003       |
| ИБС: безболевая<br>ишемия      | 4<br>(0,83%)       | 3<br>(0,87%)       | 1<br>(2,04%)     | 0<br>(0,00%)  | 0,6761       |
| ИБС: ПИКС                      | 42<br>(8,71%)      | 39<br>(11,27%)     | 6<br>(12,24%)    | 0<br>(0,00%)  | 0,0144       |
| ИБС: стенокардия<br>напряжения | 205<br>(42,5%)     | 160<br>(46,2%)     | 19<br>(38,8%)    | 5<br>(6,3%)   | 0,0003       |
| стенокардия<br>напряжения ФК1  | 44<br>(9,13%)      | 27<br>(7,80%)      | 5<br>(10,20%)    | 2<br>(2,53%)  | 0,2332       |
| стенокардия<br>напряжения ФК2  | 135<br>(28,01%)    | 108<br>(31,21%)    | 11<br>(22,45%)   | 3<br>(3,80%)  | <0,0001      |
| стенокардия<br>напряжения ФК3  | 26<br>(5,41%)      | 25<br>(7,23%)      | 3<br>(6,12%)     | 0<br>(0,00%)  | 0,0932       |
| Атеросклероз                   | 147<br>(30,5%)     | 106<br>(30,6%)     | 19<br>(38,7%)    | 7<br>(8,8%)   | 0,0003       |
| ОНМК                           | 18<br>(3,73%)      | 9<br>(2,60%)       | 5<br>(10,20%)    | 0<br>(0,00%)  | 0,0136       |
| ГБ                             | 383<br>(79,4%)     | 305<br>(88,4%)     | 30<br>(61,2%)    | 69<br>(87,3%) | <0,0001      |

|                       |                |                |               |               |        |
|-----------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------|
| АГ 1                  | 15<br>(3,11%)  | 8<br>(2,31%)   | 1<br>(2,04%)  | 6<br>(7,59%)  | 0,1053 |
| АГ 2                  | 71<br>(14,7%)  | 40<br>(11,5%)  | 5<br>(10,2%)  | 13<br>(16,4%) | 0,4256 |
| АГ 3                  | 168<br>(34,8%) | 113<br>(32,6%) | 30<br>(61,2%) | 20<br>(25,3%) | 0,0003 |
| Аритмия               | 110<br>(22,8%) | 74<br>(21,3%)  | 8<br>(16,3%)  | 5<br>(6,3%)   | 0,0075 |
| ХСН ФК 1              | 16<br>(3,32%)  | 10<br>(2,89%)  | 2<br>(4,08%)  | 1<br>(1,27%)  | 0,7577 |
| ХСН ФК 2              | 77<br>(15,9%)  | 56<br>(16,1%)  | 11<br>(22,4%) | 5<br>(6,33%)  | 0,0703 |
| ХСН ФК 3              | 49<br>(10,1%)  | 29<br>(8,38%)  | 9<br>(18,3%)  | 3<br>(3,80%)  | 0,0404 |
| ХСН ФК 4              | 2<br>(0,42%)   | 4<br>(1,16%)   | 0<br>(0,00%)  | 0<br>(0,00%)  | 0,4401 |
| Изб. масса тела       | 43<br>(8,92%)  | 19<br>(5,49%)  | 1<br>(2,04%)  | 6<br>(7,59%)  | 0,2316 |
| Ожирение I степени    | 73<br>(15,1%)  | 36<br>(10,4%)  | 8<br>(16,3%)  | 10<br>(12,6%) | 0,2251 |
| Ожирение II степени   | 115<br>(23,8%) | 102<br>(29,4%) | 11<br>(22,4%) | 17<br>(21,5%) | 0,2173 |
| Ожирение III степени  | 217<br>(45,0%) | 172<br>(49,7%) | 29<br>(59,1%) | 42<br>(53,1%) | 0,1439 |
| Заболевания ЖКТ       | 220<br>(45,6%) | 167<br>(48,2%) | 20<br>(40,8%) | 39<br>(49,3%) | 0,6907 |
| Заболевания ОДС       | 283<br>(59,0%) | 203<br>(59,1%) | 13<br>(26,5%) | 44<br>(55,7%) | 0,0002 |
| Заболевания НС        | 88<br>(18,2%)  | 73<br>(21,1%)  | 8<br>(16,3%)  | 16<br>(20,2%) | 0,7115 |
| Заболевания ЩЖ        | 55<br>(11,4%)  | 35<br>(10,12%) | 4<br>(8,16%)  | 5<br>(6,33%)  | 0,5255 |
| Апноэ/гипопноэ сна    | 50<br>(10,3%)  | 26<br>(7,51%)  | 11<br>(22,4%) | 10<br>(12,6%) | 0,0100 |
| Гипергликемия натошак | 38<br>(8,14%)  | 24<br>(6,94%)  | 7<br>(14,29%) | 2<br>(2,53%)  | 0,0914 |

|                           |                |                |               |               |        |
|---------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------|
| Нарушение толерантности к | 18<br>(3,88%)  | 32<br>(9,25%)  | 6<br>(12,2%)  | 8<br>(10,1%)  | 0,0043 |
| СД 2 типа                 | 42<br>(8,90%)  | 42<br>(12,1%)  | 14<br>(28,5%) | 5<br>(6,33%)  | 0,0002 |
| Гиперурикемия             | 196<br>(40,7%) | 215<br>(62,1%) | 29<br>(59,0%) | 36<br>(45,6%) | 0,0002 |
| Ангиопатия сетчатки       | 42<br>(9,01%)  | 26<br>(7,58%)  | 7<br>(14,29%) | 2<br>(2,53%)  | 0,0956 |
| ДЭП                       | 34<br>(7,25%)  | 21<br>(6,12%)  | 9<br>(18,37%) | 3<br>(3,80%)  | 0,0106 |

Диагноз АГ статистически значимо реже ( $p < 0,0001$ ) был верифицирован у 30 (61,2%) пациентов с ГЛП IV типа, против 305 (88,4%) пациентов с ГЛП IIБ типа, 69 (87,3%) пациентов с НЛП и 383 пациентов (79,4%) при ГЛП IIА типа. При этом, тяжелое течение (АГ 3 стадии) диагностировано у пациентов с ГЛП IIА типа в 66, 0% случаев, у пациентов с ГЛП IIБ типа — в 70, 1%, с ГЛП IV типа — в 83,3%, а у пациентов с НЛП — в 52,2%, соответственно.

У пациентов с ГЛП IV типа чаще диагностировались апноэ\гипопноэ сна (в 22,4% случаев,  $p=0,010$ ), СД 2 (28,5%,  $p=0,0002$ ) и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) (в 18,3% случаев,  $p=0,010$ ), реже диагностировались заболевания ОДА (в 26,5% случаев,  $p=0,0002$ ).

Иными словами, у пациентов с изолированной (ГЛП IIА типа) и комбинированной (ГЛП IIБ типа) ГХС чаще была диагностирована патология сосудистого генеза.

Анализ верификации у пациентов патологии метаболического профиля продемонстрировал несколько другие тенденции. Так, по наличию ожирения и степени его выраженности между изучаемыми группами больных статистически значимых различий выявлено не было (рисунок 1).

При этом, между исследуемыми группами больных выявлены статистически значимые ( $p=0,004$  и  $p=0,0002$ ) различия по наличию у них нарушений углеводного обмена. Например, начальная стадия нарушения углеводного обмена (гипергликемия натощак) диагностирована у пациентов без ГЛП в 66,6%, а у пациентов с нарушением липидного обмена значительно реже: при ГЛП IIБ типа — в 36,3%, ГЛП IV типа — в 24,0%, ГЛП IIА типа — в 19,1% случаев.

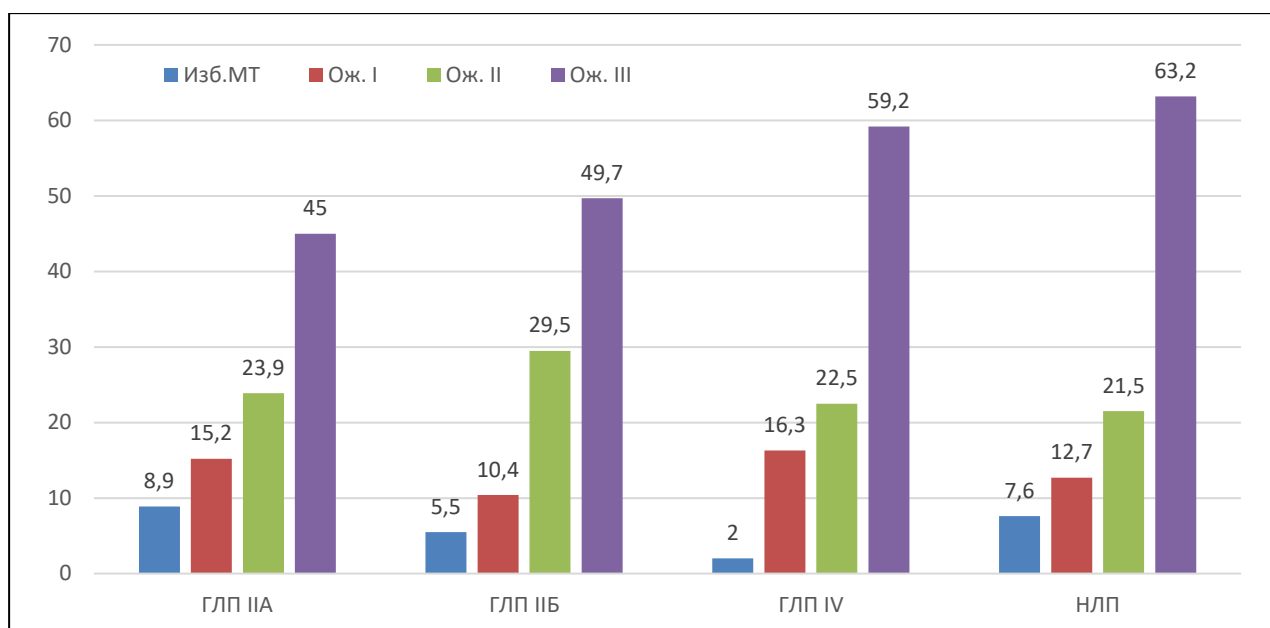


Рисунок 1 – Верификация избыточной массы тела и Ож в исследуемых группах больных.

И наоборот, наиболее тяжелая форма нарушения углеводного обмена (СД 2) в большей степени выявлена у пациентов с нарушением липидного обмена, особенно при ГЛП IV типа (в 48,0% случаев) и ГЛП IIA типа (в 43,62% случаев).

Помимо этого, между исследуемыми группами пациентов выявлены статистически значимые ( $p=0,0002$ ) различия по частоте выявления гиперурикемии, чаще диагностируемой у пациентов с ГЛП IIB типа (62,1% случаев) и ГЛП IV типа (59,0%), таблица 11.

Таблица 11 – Сравнение исследуемых групп больных по заболеваниям метаболического профиля (процент наличия)

| Патология                    | ГЛП IIA<br>(N=94) | ГЛП IIB<br>(N=87) | ГЛП IV<br>(N=25) | НЛП<br>(N=12) | Уровень P |
|------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|-----------|
| Нарушения обмена энергии     | 448<br>(92,8%)    | 329 (95%)         | 49<br>(100%)     | 75<br>(94,9%) | 0,2043    |
| Нарушения обмена углеводного | 98<br>(20,3%)     | 98<br>(28,3%)     | 27<br>(55,1%)    | 15 (19%)      | 0,0002    |
| Нарушения обмена пуринов     | 196<br>(40,7%)    | 215<br>(62,1%)    | 29<br>(59,0%)    | 36<br>(45,6%) | 0,0002    |

Суммарно, на основании сравнительного анализа наличия нарушения липидного обмена, его типа и установленных больным диагнозов был сделан вывод о том, что у пациентов с наиболее атерогенными типами нарушения липидного обмена (ГЛП IIА и IIБ типов) чаще диагностировалась патология сосудистого и атеросклеротического генеза, а у пациентов с ГЛП IV типа чаще диагностировались нарушения обмена веществ (рисунок 2).

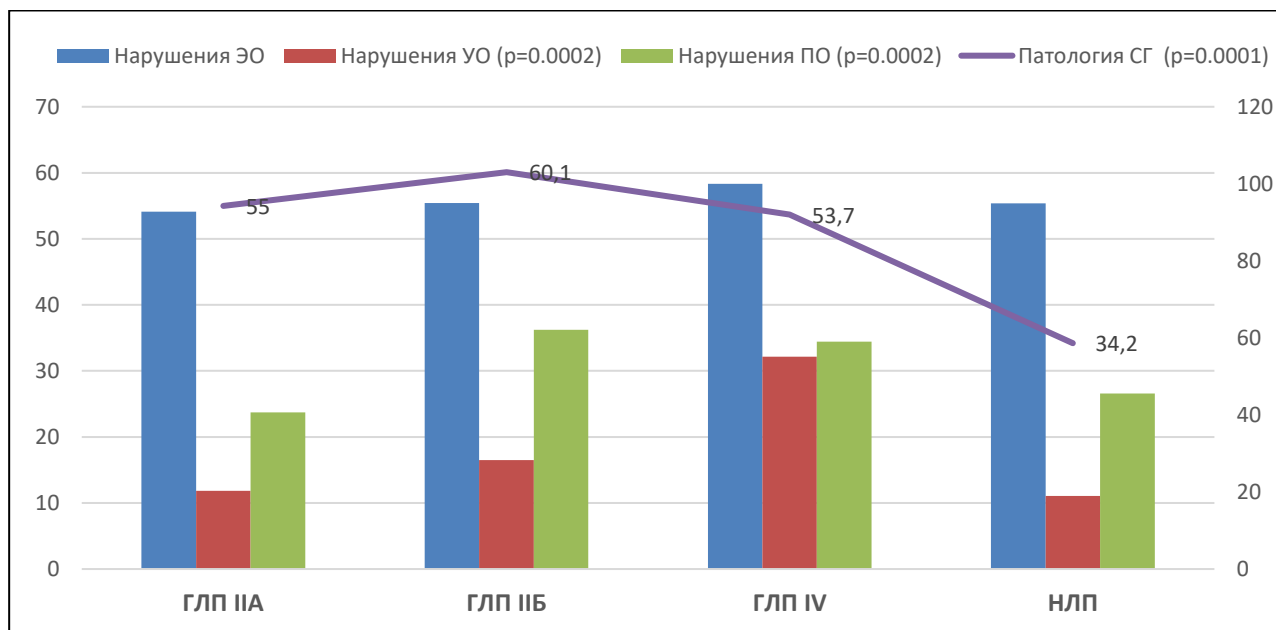


Рисунок 2 – Сравнительный анализ верификации у пациентов нарушений энергетического обмена (ЭО), углеводного обмена (УО), пуринового обмена (ПО) и патологии сосудистого генеза (СГ).

Согласно сравнительному анализу физикальных данных (таблица 12), при первичном обследовании пациентов, выявлены статистически значимые различия между группами по уровню САД ( $p=0,0006$ ), ДАД ( $p=0,041$ ) и ЧСС ( $p=0,046$ ).

Таблица 12 – Сравнение групп по параметрам физикальных данных ( $M \pm SD$ )

| Показатель        | ГЛП IIА<br>(N=482) | ГЛП IIБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)   | Уровень<br>P |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|--------------|
| САД,<br>мм рт.ст  | 146,5 ±<br>18,9    | 149,7 ±<br>19,7    | 136,3 ±<br>16,9  | 146,8 ±<br>24,0 | 0,0006       |
| ДАД,<br>мм рт.ст. | 91,6 ±<br>11,7     | 92,3 ±<br>11,6     | 87,0 ±<br>11,7   | 93,5 ±<br>14,5  | 0,041        |
| ЧСС,<br>уд./мин.  | 74,4 ±<br>11,2     | 76,4 ±<br>12,0     | 76,3 ±<br>14,0   | 78,0 ±<br>13,3  | 0,046        |

| Показатель                   | ГЛП IIA<br>(N=482) | ГЛП IIB<br>(N=346) | ГЛП IIV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)    | Уровень<br>P |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|--------------|
| Тест с 6-минутной ходьбой, м | 352,6±<br>149,5    | 343,3 ±<br>113,3   | 349,2 ±<br>124,2  | 444,7 ±<br>102,1 | 0,567        |

Множественные попарные сравнения групп (таблица 13), в частности, показали исходно более высокий уровень САД у пациентов с ГЛП IIA типа ( $146,5 \pm 18,9$  мм рт.ст.) и ГЛП IIB типа ( $149,7 \pm 19,7$  мм рт.ст.), относительно пациентов с ГЛП IIV типа ( $136,3 \pm 16,9$  мм рт.ст.,  $p=0,024$  и  $p=0,001$ ).

Таблица 13 – Множественные попарные сравнения по параметрам физикальных данных (уровень P)

| Показатель                          | ГЛП IIA<br>— ГЛП | ГЛП IIA<br>— ГЛП | ГЛП IIA<br>— НЛП | ГЛП IIB<br>— ГЛП | ГЛП IIB<br>— НЛП | ГЛП IIV<br>— НЛП |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| САД,<br>мм рт.ст                    | 0,226            | 0,024            | 0,990            | 0,001            | 0,583            | 0,190            |
| ДАД,<br>мм рт.ст.                   | 0,961            | 0,095            | 0,945            | 0,060            | 0,991            | 0,120            |
| ЧСС,<br>уд./мин.                    | 0,121            | 0,885            | 0,290            | 0,992            | 0,933            | 0,914            |
| Тест с 6-<br>минутной<br>ходьбой, м | 0,992            | 1,000            | 0,613            | 0,996            | 0,598            | 0,799            |

Анализ результатов теста с 6-ти минутной ходьбой и суточного мониторинга артериального давления (СМАД) также не выявил статистически значимых различий между группами по уровню колебания АД в течение суток, его временным и частотным индексам.

По данным ЭКГ (таблицы 14,15) у пациентов с ГЛП IIA и IIB типа, относительно пациентов с ГЛП IIV типа зафиксирована статистически значимо большая продолжительность интервала PQ ( $138,8 \pm 67,4$  мсек и  $139,6 \pm 66,8$  мсек против  $66,9 \pm 84,8$ ,  $p=0,020$  и  $p=0,009$ , соответственно) и продолжительность интервала QT ( $303,0 \pm 153,8$  мсек и  $305,4 \pm 153,4$  мсек против  $139,8 \pm 182,5$  мсек,  $p=0,002$  и  $p=0,003$ ).

Таблица 14 – Сравнение групп по количественным показателям ЭКГ (M ± SD)

| Показатель   | ГЛП IIA<br>(N=482) | ГЛП IIB<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)    | Уровень<br>P |
|--------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------|
| PQ,<br>мсек  | 138,8 ± 67,4       | 139,6 ± 66,8       | 66,9 ± 84,8      | 136,0 ± 51,5     | 0,005        |
| QRS,<br>мсек | 72,2 ± 36,5        | 71,2 ± 35,6        | 35,1 ± 46,0      | 75,4 ± 27,1      | 0,076        |
| QT,<br>мсек  | 303,0 ±<br>153,8   | 305,4 ±<br>153,4   | 139,8 ±<br>182,5 | 327,4 ±<br>116,7 | 0,001        |

Таблица 15 – Множественные попарные сравнения между группами по параметрам ЭКГ (уровень P)

| Показатель   | ГЛП IIA<br>— ГЛП | ГЛП IIA<br>— ГЛП | ГЛП IIA<br>— НЛП | ГЛП IIB<br>— ГЛП | ГЛП IIB<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|--------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| PQ,<br>мсек  | 0,930            | 0,020            | 0,800            | 0,009            | 0,664            | 0,758           |
| QRS,<br>мсек | 0,999            | 0,088            | 0,994            | 0,116            | 0,996            | 0,628           |
| QT,<br>мсек  | 1,000            | 0,002            | 0,959            | 0,003            | 0,961            | 0,327           |

Помимо этого, выявлены статистически значимые различия между группами по частоте верификации на ЭКГ признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), гипертрофии миокарда левого (ГЛПл) и правого (ГППр) предсердия, нарушений ритма и проводимости сердца и др. параметрами ЭКГ (таблица 16 и рисунок 3).

Таблица 16 – Сравнение групп по бинарным показателям ЭКГ (% наличия показателя)

| Показатель                   | ГЛП IIA<br>(N=482) | ГЛП IIB<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>P |
|------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|--------------|
| ГЛЖ                          | 112<br>(81,1%)     | 95 (98,9%)         | 9 (90,0%)        | 11<br>(73,3%) | 0,0002       |
| Нарушения ритма              | 66 (70,9%)         | 59 (96,7%)         | 3 (75,0%)        | 8 (66,6%)     | 0,0008       |
| Нарушения<br>проводимости    | 34 (60,7%)         | 22 (91,6%)         | 12<br>(100,0%)   | 2 (33,3%)     | 0,0007       |
| Умер-е изменения<br>миокарда | 119<br>(83,2%)     | 103<br>(96,2%)     | 11 (91,6%)       | 11<br>(84,6%) | 0,013        |

|           |                |            |                |               |        |
|-----------|----------------|------------|----------------|---------------|--------|
| ПИКС      | 12 (27,9%)     | 11 (78,5%) | 1 (50,0%)      | 0             | 0,002  |
| ГЛПр      | 2 (6,45%)      | 2 (50,0%)  | 0              | 0             | 0,044  |
| ГППр      | 0              | 3 (50,0%)  | 0              | 0             | 0,0003 |
| Норма ЭКГ | 127<br>(83,5%) | 85 (97,7%) | 15<br>(100,0%) | 27<br>(90,0%) | 0,003  |

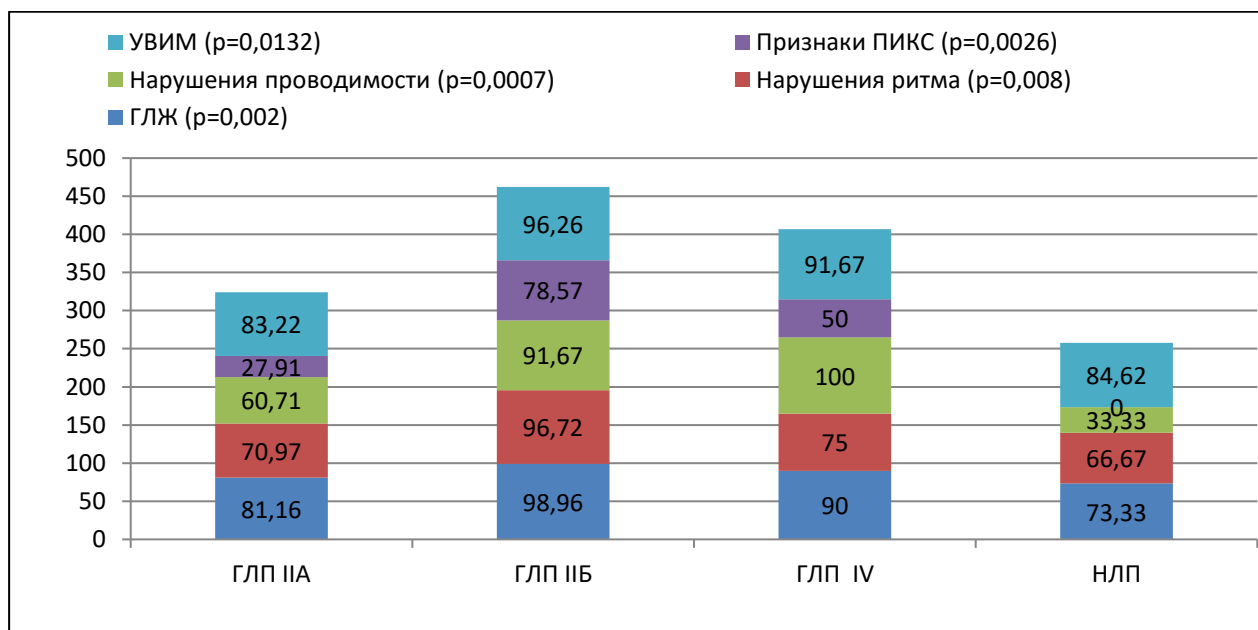


Рисунок 3 – Сравнительный анализ показателей ЭКГ между исследуемыми группами больных.

Результаты СМЭКГ по Холтеру (таблица 17) выявили статистически значимо меньшую максимальную за сутки величину ЧСС у пациентов с ГЛП IV типа относительно пациентов остальных групп ( $p=0,040$ ), меньшую величину средней ЧСС за сутки у пациентов с ГЛП IIA типа ( $p=0,013$ ), существенно чаще выявляемые эпизоды депрессии сегмента ST у пациентов с ГЛП IIA и IIB типов ( $p<0,0001$ ).

Таблица 17 – Сравнение групп по количественным показателям СМЭКГ ( $M \pm SD$ )

| Показатель             | ГЛП IIA<br>(N=482) | ГЛП IIB<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)   | Уровень<br>P |
|------------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|--------------|
| Макс. ЧСС,<br>уд./мин. | 126,2 ±<br>23,2    | 122,2 ±<br>18,9    | 126,3 ±<br>19,4  | 127,7 ±<br>16,8 | 0,0409       |
| Мин. ЧСС,<br>уд./мин.  | 49,8 ± 12,9        | 50,4 ± 9,5         | 49,8 ± 9,9       | 49,4 ±<br>10,1  | 0,5358       |



|                          |                  |                  |                  |                 |         |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|---------|
| Средняя ЧСС,<br>уд./мин. | 70,7 ± 10,3      | 71,4 ± 9,55      | 75,3 ± 9,5       | 74,1 ±<br>11,8  | 0,0131  |
| Эпизодов<br>тахикардии   | 38,0 ±<br>109,9  | 39,5 ± 77,5      | 19,0 ±<br>30,0   | 34,1 ±<br>62,3  | 0,431   |
| Эпизодов<br>брадикардии  | 68,6 ±<br>173,1  | 61,2 ±<br>133,3  | 22,7 ±<br>77,2   | 52,9 ±<br>113,2 | 0,063   |
| ЖЭС                      | 130,0 ±<br>645,3 | 138,3 ±<br>803,2 | 172,0 ±<br>311,7 | 13,2 ±<br>26,2  | 0,208   |
| НЖЭС                     | 84,7 ±<br>774,4  | 32,0 ±<br>123,3  | 37,3 ±<br>171,6  | 13,4 ±<br>25,1  | 0,807   |
| Эпизодов<br>депрессии ST | 1,21 ± 2,52      | 1,63 ± 2,91      | 0,50 ±<br>0,73   | 0,04 ±<br>0,21  | <0,0001 |

Множественные попарные сравнения между группами параметров СМЭКГ (таблица 18) также подтвердили статистически значимые различия по вероятности выявления эпизодов депрессии сегмента ST у пациентов с ГЛП ПА типа ( $p=0,014$ ) и ГЛП ПБ типа ( $p=0,001$ ) относительно пациентов без нарушений липидного обмена.

Таблица 18 – Множественные попарные сравнения между количественным показателям СМЭКГ (уровень P)

| Показатель               | ГЛП<br>ПА — | ГЛП<br>ПА — | ГЛП<br>ПА — | ГЛП<br>ПБ — | ГЛП<br>ПБ — | ГЛП<br>IV — |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Макс. ЧСС,<br>уд./мин.   | 0,210       | 0,904       | 0,768       | 0,430       | 0,176       | 0,999       |
| Мин. ЧСС,<br>уд./мин.    | 0,548       | 0,985       | 0,999       | 0,995       | 0,931       | 0,997       |
| Средняя ЧСС,<br>уд./мин. | 0,863       | 0,051       | 0,259       | 0,132       | 0,537       | 0,783       |
| Эпизодов тахикар-и       | 0,829       | 0,927       | 0,685       | 0,803       | 0,926       | 0,655       |
| Эпизодов брадик-и        | 0,921       | 0,498       | 0,301       | 0,374       | 0,523       | 0,121       |
| ЖЭС                      | 0,961       | 0,429       | 0,793       | 0,573       | 0,649       | 0,246       |
| НЖЭС                     | 1,000       | 0,848       | 0,982       | 0,859       | 0,985       | 0,973       |
| Эпизодов депрессии<br>ST | 0,667       | 0,995       | 0,014       | 0,912       | 0,001       | 0,479       |

Процент верифицированных по данным СМЭКГ нарушений ритма и проводимости сердца представлен на рисунке 4.

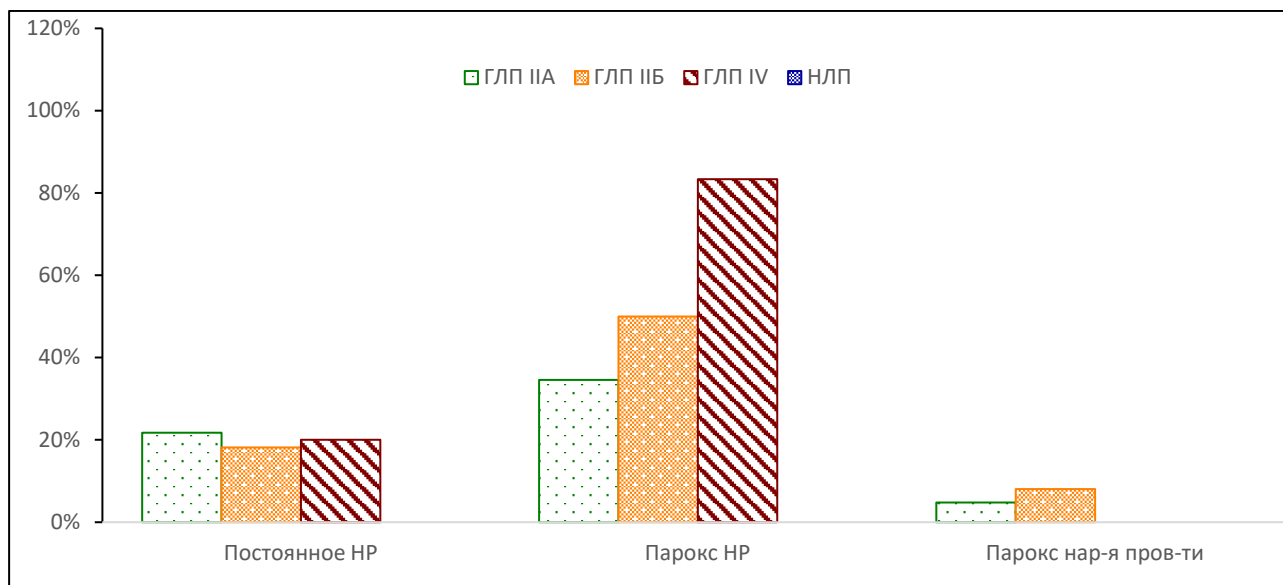


Рисунок 4 – Верификация нарушений ритма и проводимости сердца по данным СМЭКГ в исследуемых группах больных.

На рисунке 5 представлена верифицируемость признаков коронарогенных изменений СМЭКГ у исследуемых групп больных. Из которого отчетливо видно, что у пациентов с ГЛП IIA и IIB типов, относительно пациентов с НЛП выявлена статистически значимо большая частота диагностики депрессии сегмента ST ( $p=0,014$  и  $p=0,001$ , соответственно).

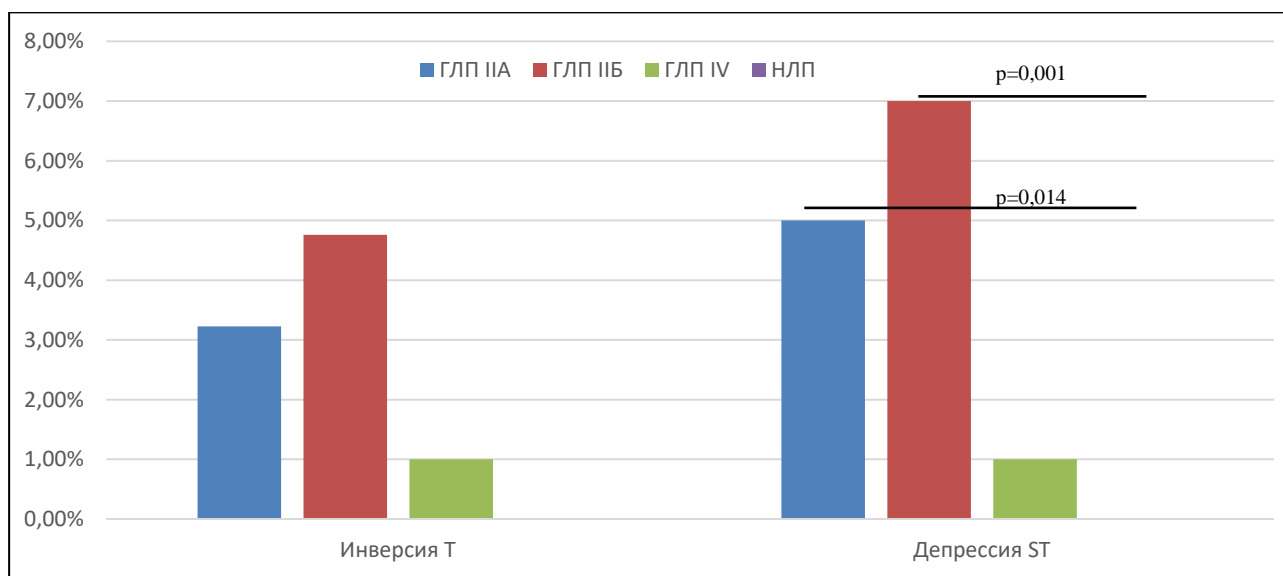


Рисунок 5 – Верификация коронарогенных изменений по данным СМЭКГ в исследуемых группах больных.

Множественные статистически значимые различия между группами выявлены и по результатам ЭХОКГ. Как видно из таблицы 19, это касается многих изучаемым параметров: величины левого предсердия (ЛП,  $p=0,010$ ), конечного диастолического размера левого желудочка (КДР,  $p<0,0001$ ), конечного диастолического объема ЛЖ (КДО,  $p=0,001$ ), конечного систолического размера ЛЖ (КСР,  $p=0,001$ ), конечного систолического объема ЛЖ (КСО,  $p=0,009$ ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП,  $p=0,014$ ), фракции выброса ЛЖ (ФВ,  $p=0,004$ ) и некоторые другие.

Таблица 19 – Сравнение групп по количественным показателям ЭХОКГ ( $M \pm SD$ )

| Показатель        | ГЛП IIА<br>(N=482) | ГЛП IIБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>P |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|--------------|
| ЛП,<br>см         | 4,16 ± 0,61        | 4,25 ± 0,57        | 4,30 ± 0,44      | 4,08 ± 0,49   | 0,010        |
| КДР,<br>см        | 5,08 ± 0,55        | 5,24 ± 0,54        | 5,35 ± 0,45      | 5,12 ± 0,52   | <0,0001      |
| КСР,<br>см        | 3,35 ± 0,57        | 3,50 ± 0,59        | 3,50 ± 0,54      | 3,27 ± 0,51   | 0,001        |
| ТМЖП,<br>см       | 1,24 ± 0,14        | 1,27 ± 0,13        | 1,23 ± 0,11      | 1,23 ± 0,13   | 0,014        |
| ТЗСЛЖ,<br>см      | 1,21 ± 0,13        | 1,22 ± 0,10        | 1,19 ± 0,10      | 1,19 ± 0,14   | 0,093        |
| Е (ТМК),<br>м/сек | 0,68 ± 0,18        | 0,67 ± 0,18        | 0,60 ± 0,21      | 0,75 ± 0,19   | 0,053        |
| А (ТМК),<br>м/сек | 0,75 ± 0,18        | 0,75 ± 0,18        | 0,69 ± 0,17      | 0,67 ± 0,16   | 0,005        |
| ФВ,<br>%          | 58,23 ± 6,68       | 57,74 ± 6,40       | 56,79 ± 7,27     | 60,88 ± 5,80  | 0,004        |
| АО,<br>см         | 3,05 ± 0,35        | 3,10 ± 0,30        | 3,13 ± 0,20      | 3,11 ± 0,22   | 0,043        |
| КДО ЛЖ,<br>мл     | 102,1 ± 33,3       | 106,1 ± 38,0       | 124,6 ± 29,9     | 113,1 ± 34,7  | 0,001        |
| КСО ЛЖ,<br>мл     | 45,4 ± 20,9        | 47,3 ± 22,1        | 56,9 ± 21,8      | 48,8 ± 19,3   | 0,009        |
| УО ЛЖ,<br>мл      | 60,4 ± 15,1        | 60,6 ± 13,7        | 57,3 ± 4,04      | 66,8 ± 10,3   | 0,599        |

|                            |              |              |              |              |       |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| ДС,<br>%                   | 36,3 ± 5,90  | 32,4 ± 8,95  | 36,2 ± 6,88  | 35,8 ± 6,88  | 0,199 |
| ММЛЖ,<br>г                 | 255,5 ± 64,8 | 273,8 ± 56,3 | 274,7 ± 55,7 | 266,1 ± 70,5 | 0,121 |
| ИММЛЖ,<br>г\м <sup>2</sup> | 117,3 ± 23,5 | 124,9 ± 35,1 | 109,4 ± 29,2 | 113,9 ± 20,9 | 0,147 |
| ОТС ЛЖ                     | 0,51 ± 0,08  | 0,49 ± 0,06  | 0,47 ± 0,08  | 0,50 ± 0,06  | 0,621 |
| Регург-я<br>МК             | 0,74 ± 0,28  | 0,75 ± 0,35  | 0,50         | 0,62 ± 0,25  | 0,660 |
| ФК ТК                      | 1,21 ± 0,90  | 1,41 ± 0,66  | 1,35 ± 0,75  | 0,33 ± 0,58  | 0,203 |
| V аорта,<br>м/сек          | 1,51 ± 0,35  | 1,32 ± 0,25  | 1,32 ± 0,23  | 1,20 ± 0,23  | 0,048 |
| PG аорта,<br>мм рт.ст.     | 9,54 ± 5,67  | 9,00 ± 7,30  | 7,40 ± 2,70  | 6,00 ± 2,35  | 0,173 |
| ПЗР,<br>см                 | 2,76 ± 0,41  | 2,74 ± 0,37  | 2,80 ± 0,32  | 2,82 ± 0,29  | 0,276 |
| Т. ст. ПЖ,<br>см           | 0,52 ± 0,29  | 0,56 ± 0,34  | 0,58 ± 0,17  | 0,57 ± 0,14  | 0,028 |
| Ср.ДЛА,<br>мм рт.ст.       | 19,6 ± 7,86  | 19,3 ± 7,27  | 18,5 ± 6,41  | 17,0 ± 6,88  | 0,414 |
| СДЛА,<br>мм рт.ст.         | 36,1 ± 17,50 | 28,4 ± 12,78 | 31,7 ± 11,1  | 39,9 ± 8,86  | 0,101 |
| Е (ТТК),<br>м/сек          | 0,59 ± 0,21  | 0,55 ± 0,10  | 0,56 ± 0,08  | 0,66 ± 0,13  | 0,085 |
| А (ТТК),<br>м/сек          | 0,54 ± 0,12  | 0,54 ± 0,12  | 0,48 ± 0,08  | 0,53 ± 0,10  | 0,374 |

Попарные сравнения между группами (таблица 20) продемонстрировали статистически значимые различия между пациентами с ГЛП ПА и ПБ типов по величине КДР ( $p=0,0006$ ) и КСР ( $p=0,008$ ), между пациентами с ГЛП ПА и ГЛП IV типов по величине КДР ( $p=0,044$ ), КДО ( $p=0,028$ ) и КСО ( $p=0,015$ ), между пациентами с ГЛП ПБ типа и НЛП по величине ФВ ЛЖ (по величине КДР ( $p=0,006$ )).

Таблица 20 – Множественные попарные сравнения между группами по количественным параметрам ЭХОКГ (уровень P)

| Показатель                 | ГЛП IА<br>— ГЛП | ГЛП IА<br>— ГЛП | ГЛП IА<br>— НЛП | ГЛП IБ<br>— ГЛП | ГЛП IБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ЛП,<br>см                  | 0,148           | 0,274           | 0,744           | 0,840           | 0,130           | 0,133           |
| КДР,<br>см                 | 0,0006          | 0,044           | 0,971           | 0,825           | 0,330           | 0,244           |
| КСР,<br>см                 | 0,008           | 0,607           | 0,887           | 0,998           | 0,064           | 0,437           |
| ТМЖП,<br>см                | 0,112           | 0,746           | 0,928           | 0,191           | 0,251           | 0,973           |
| ТЗСЛЖ,<br>см               | 0,462           | 0,659           | 0,947           | 0,280           | 0,532           | 0,934           |
| Е (ТМК),<br>м/сек          | 0,999           | 0,539           | 0,202           | 0,527           | 0,238           | 0,088           |
| А (ТМК),<br>м/сек          | 0,999           | 0,478           | 0,018           | 0,508           | 0,025           | 0,947           |
| ФВ,<br>%                   | 0,531           | 0,806           | 0,0584          | 0,991           | 0,006           | 0,076           |
| АО,<br>см                  | 0,260           | 0,273           | 0,408           | 0,863           | 0,944           | 0,998           |
| КДО ЛЖ,<br>мл              | 0,670           | 0,002           | 0,299           | 0,030           | 0,688           | 0,613           |
| КСО ЛЖ,<br>мл              | 0,795           | 0,015           | 0,591           | 0,081           | 0,880           | 0,607           |
| УО ЛЖ,<br>мл               | 0,993           | 0,998           | 0,619           | 0,992           | 0,747           | 0,800           |
| ДС,<br>%                   | 0,227           | 0,998           | 0,997           | 0,628           | 0,829           | 0,992           |
| ММЛЖ,<br>г                 | 0,216           | 0,473           | 0,956           | 0,999           | 0,874           | 0,882           |
| ИММЛЖ,<br>г\м <sup>2</sup> | 0,374           | 0,925           | 0,922           | 0,406           | 0,402           | 1,000           |
| ОТС ЛЖ                     | 0,946           | 0,760           | 0,999           | 0,929           | 0,995           | 0,905           |

|                        |       |       |       |       |       |       |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Регур. МК              | 1,000 | 0,879 | 0,893 | 0,926 | 0,972 | 0,986 |
| ФК ТК                  | 0,864 | 0,963 | 0,441 | 0,998 | 0,278 | 0,368 |
| V аорта,<br>м/сек      | 0,353 | 0,641 | 0,244 | 1,000 | 0,931 | 0,960 |
| PG аорта,<br>мм рт.ст. | 0,709 | 0,780 | 0,359 | 0,999 | 0,891 | 0,959 |
| ПЗР,<br>см             | 1,000 | 0,753 | 0,443 | 0,766 | 0,466 | 0,980 |
| Т. ст. ПЖ,<br>см       | 0,580 | 0,173 | 0,250 | 0,565 | 0,673 | 0,999 |
| Ср.ДЛА,<br>мм рт.ст.   | 0,996 | 0,984 | 0,428 | 0,994 | 0,521 | 0,867 |
| СДЛА, мм<br>рт.ст.     | 0,191 | 0,963 | 0,858 | 0,827 | 0,400 | 0,766 |
| Е (ТТК),<br>м/сек      | 0,416 | 0,974 | 0,525 | 0,993 | 0,218 | 0,527 |
| А (ТТК),<br>м/сек      | 0,988 | 0,410 | 0,998 | 0,521 | 1,000 | 0,796 |

У пациентов с ГЛП IIA и IIB типов (таблица 21, рисунок 6) чаще диагностированы по результатам ЭХОКГ признаки кальциноза створок ( $p=0,0021$ ) митрального клапана, кальциноза створок ( $p=0,0015$ ) и кольца ( $p=0,0081$ ) аортального клапана сердца. У пациентов с нарушением липидного обмена чаще диагностированы зоны акинеза миокарда ( $p=0,0352$ ) относительно пациентов без нарушений липидного обмена.

Таблица 21 – Сравнение групп по показателям ЭХОКГ (% наличия)

| Показатель           | ГЛП IIA<br>(N=482) | ГЛП IIB<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>P |
|----------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|--------------|
| Кальциноз кольца МК  | 44<br>(51,1%)      | 12<br>(33,3%)      | 4<br>(33,3%)     | 6<br>(30,0%)  | 0,135        |
| Кальциноз створок МК | 95<br>(80,5%)      | 40<br>(75,4%)      | 11<br>(61,1%)    | 9<br>(42,8%)  | 0,002        |
| Регург-я ТК          | 23<br>(67,6%)      | 2<br>(66,6%)       | 1<br>(100,0%)    | 2<br>(50,0%)  | 0,797        |

|                      |               |               |               |              |       |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------|
| ФК АоК               | 8<br>(34,7%)  | 2<br>(66,6%)  | 0             | 0            | 0,253 |
| Регург-я АоК         | 13<br>(39,3%) | 0             | 1<br>(100,0%) | 1<br>(25,0%) | 0,364 |
| ФК ЛА                | 13<br>(50,0%) | 6<br>(85,7%)  | 3<br>(60,0%)  | 0            | 0,086 |
| Кальциноз кольца АК  | 68<br>(69,3%) | 20<br>(47,6%) | 5<br>(38,4%)  | 8<br>(40,0%) | 0,008 |
| Кальциноз створок АК | 95<br>(81,9%) | 43<br>(78,1%) | 14<br>(70,0%) | 9<br>(42,8%) | 0,001 |
| Зоны дискинеза       | 11<br>(9,4%)  | 5<br>(6,9%)   | 2<br>(28,5%)  | 0            | 0,220 |
| Зоны гипокинеза      | 17<br>(15,3%) | 9<br>(13,0%)  | 0             | 0            | 0,533 |
| Зоны акинеза         | 4<br>(3,70%)  | 4<br>(5,8%)   | 2<br>(28,5%)  | 0            | 0,035 |
| Дефекты МПП          | 3<br>(2,80%)  | 2<br>(3,03%)  | 1<br>(20,0%)  | 1<br>(14,2%) | 0,106 |

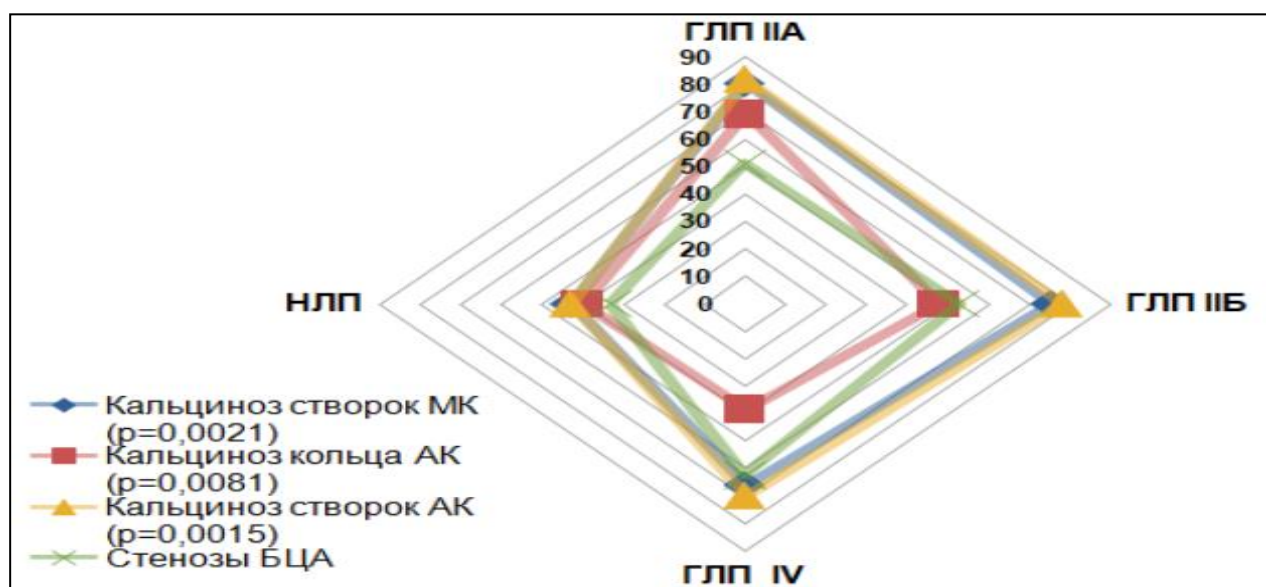


Рисунок 6 – Верификация по данным ЭХОКГ патологии аортального (АК) и митрального (МК) клапанов в исследуемых группах больных (%).

По результатам УЗИ магистральных артерий головы и брахиоцефальных артерий выявлено большее количество стенотических поражений сосудов у

пациентов с нарушением липидного обмена, однако эти полученные результаты не получили достаточной степени статистической значимости (рисунок 7).

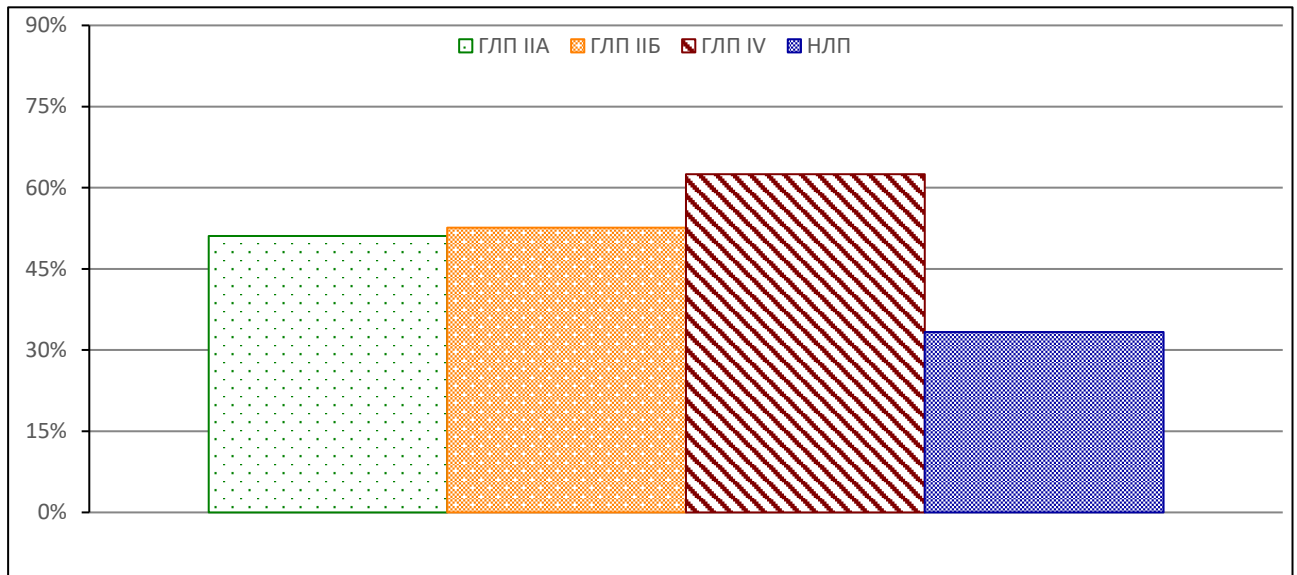


Рисунок 7 – Верификация наличия стенозов БЦА в исследуемых группах больных.

По данным исследования ОПСС, кардиореспираторного мониторингирования сна и УЗ-диагностики артерий нижних конечностей не было отмечено статистически значимой разницы у больных с различными типами ГЛП.

С целью выявления взаимосвязи между типом нарушения липидного обмена и выраженностью АС был произведен соответствующий расчет. Полученные данные наглядно представлены в таблице 22 и рисунке 8.

Таблица 22 – Распределение показателя «Тип ГЛП» в зависимости от распределения переменной «Диагнозы» (число человек и проценты)

| Тип ГЛП  | Без АС<br>(N=342) | АС<br>(N=192) | АСБ<br>(N=247) | Осл. АСБ<br>(N=113) | Уровень<br>P |
|----------|-------------------|---------------|----------------|---------------------|--------------|
| ГЛП IIIA | 202<br>(55,3%)    | 71<br>(35,9%) | 152<br>(54,7%) | 57 (49,6%)          | <0,0001      |
| ГЛП IIIB | 138<br>(37,8%)    | 45<br>(22,7%) | 118<br>(42,4%) | 45 (39,1%)          |              |
| ГЛП IV   | 23 (6,3%)         | 6 (3,0%)      | 8 (2,9%)       | 56 (10,4%)          |              |
| НЛП      | 2 (0,5%)          | 76<br>(38,4%) | 0              | 1 (0,9%)            |              |



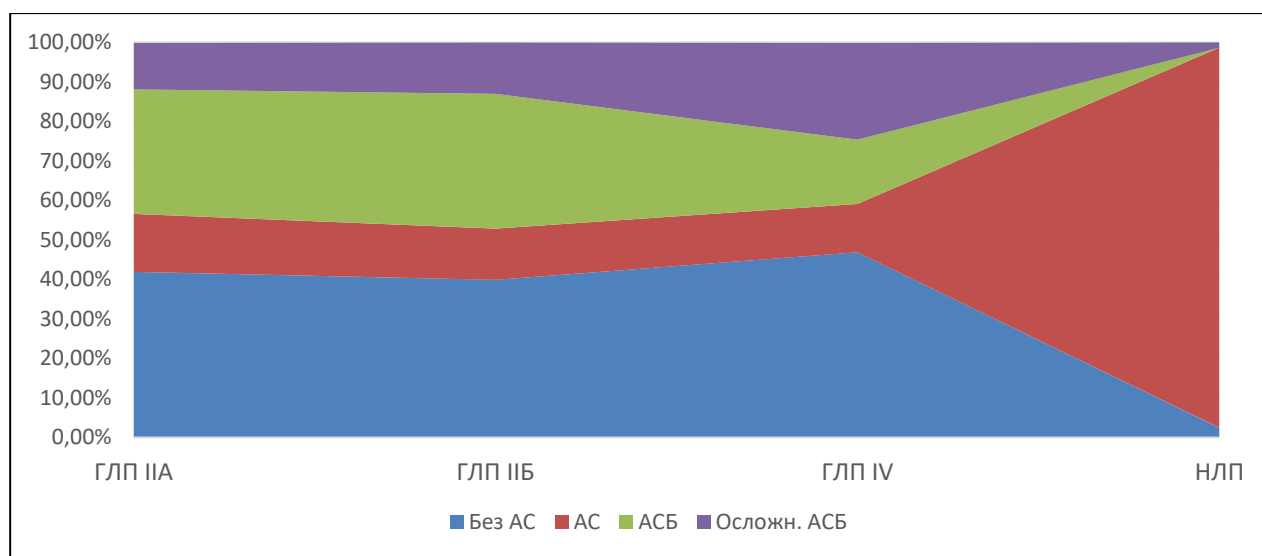


Рисунок 8 – Взаимосвязь между типом ГЛП и выраженностью АС и АСБ ( $p < 0,0001$ ).

Обращает на себя внимание существенно большее количество пациентов с АСБ и ее осложненным течением в группах пациентов с ГЛП IIА и ГЛП IIБ типов.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать вывод о наличии определенных особенностей клинического статуса у пациентов с различными типами ГЛП.

А именно, у этих пациентов чаще формируется атеросклеротическое поражение сосудов и развивается АСБ с разнообразными ее клиническими проявлениями, тяжелыми формами ГБ, ИБС, и как следствие, хронической сердечной недостаточностью.

Все эти процессы находят непосредственное отражение и в жалобах, предъявляемых больными, и с результатах их обследования. При этом АСБ чаще диагностируется у пациентов с ГЛП IIА и IIБ типов.

Однако, у пациентов с ГЛП IV типа чаще диагностируются нарушения обмена веществ: углеводов (от гипергликемии натощак до сахарного диабета 2 типа) и пуринов (в виде гиперурикемии).

### 3.1.2. Изучение параметров антропометрии и композиционного состава тела пациентов с гиперлиппротеидемией IIА, IIБ и IV типов

Результаты параметров антропометрического обследования и компонентного состава тела у исследуемых групп больных выявили целый ряд статистически значимых различий по изучаемым показателям — массе тела

( $p < 0,0001$ ), индексу массы тела ( $p = 0,008$ ), объему талии ( $p = 0,042$ ), содержанию жировой ( $p = 0,035$ ), тощей ( $p = 0,004$ ), мышечной ( $p = 0,0001$ ) массы тела и общей воды организма ( $p = 0,0001$ ). Полученные данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнение групп по параметрам антропометрии и состава тела ( $M \pm SD$ )

| Показатель                | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)   | Уровень<br>Р<br>(df=3) |
|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------------|
| Масса тела,<br>кг         | 105,7 ±<br>26,8   | 111,9 ±<br>27,0   | 123,9 ±<br>31,1  | 116,4 ±<br>30,4 | <0,0001                |
| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | 38,8 ± 8,72       | 39,7 ± 7,76       | 42,5 ± 8,65      | 41,4 ± 9,84     | 0,008                  |
| ОТ,<br>см                 | 106,1 ±<br>19,8   | 108,8 ±<br>18,5   | 115,2 ±<br>17,8  | 107,2 ±<br>22,4 | 0,042                  |
| ОБ,<br>см                 | 122,0 ±<br>17,9   | 120,3 ±<br>15,5   | 124,1 ±<br>15,4  | 128,8 ±<br>17,2 | 0,179                  |
| ОТ/ОБ                     | 1,01 ± 0,10       | 1,02 ± 0,10       | 1,05 ± 0,10      | 0,98 ± 0,10     | 0,084                  |
| ИФТ                       | 0,073 ±<br>0,01   | 0,073 ±<br>0,01   | 0,074 ±<br>0,01  | 0,071 ±<br>0,01 | 0,227                  |
| ЖМ,<br>кг                 | 48,3 ± 16,2       | 50,9 ± 13,8       | 57,2 ± 19,1      | 52,9 ± 17,4     | 0,035                  |
| ПЖТ,<br>%                 | 48,5 ± 6,34       | 47,5 ± 5,96       | 44,8 ± 7,15      | 46,0 ± 6,61     | 0,138                  |
| ТМ,<br>кг                 | 57,4 ± 11,0       | 61,0 ± 11,5       | 66,7 ± 15,1      | 63,5 ± 12,2     | 0,004                  |
| ММ,<br>кг                 | 32,5 ± 8,00       | 34,8 ± 8,48       | 38,5 ± 8,83      | 35,2 ± 8,21     | 0,0001                 |
| ОЖ, кг                    | 43,5 ± 10,0       | 46,0 ± 11,0       | 51,1 ± 11,6      | 48,4 ± 10,3     | 0,0001                 |

В частности, масса тела у пациентов с ГЛП IV типа составила  $123,9 \pm 31,1$  кг, что статистически значимо больше ( $p < 0,0001$ ), чем у пациентов с ГЛП IА ( $105,7 \pm 26,8$  кг, соответственно), ГЛП IБ ( $111,9 \pm 27,0$  кг) и у пациентов с НЛП ( $116,4 \pm 30,4$  кг). Аналогичным образом ИМТ у пациентов с ГЛП IV типа составил  $42,5 \pm 8,65$  кг/м<sup>2</sup>, что статистически значимо больше ( $p = 0,008$ ), чем у пациентов с ГЛП IА ( $38,8 \pm 8,72$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно), ГЛП IБ ( $39,7 \pm 7,76$

кг/м<sup>2</sup>) и у пациентов с НЛП ( $41,4 \pm 9,84$  кг/м<sup>2</sup>). Обхват талии у пациентов с ГЛП IV типа составил  $115,1 \pm 17,8$  см, что статистически значимо ( $p=0,0428$ ) больше, чем в других группах (таблица 24).

Таблица 24 – Множественные попарные сравнения между группами по параметрам антропометрии и состава тела (уровень P)

| Показатель                | ГЛП IА<br>— ГЛП | ГЛП IА<br>— ГЛП | ГЛП IА<br>— НЛП | ГЛП IБ<br>— ГЛП | ГЛП IБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Масса тела,<br>кг         | 0,009           | 0,001           | 0,024           | 0,155           | 0,770           | 0,700           |
| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | 0,392           | 0,047           | 0,232           | 0,274           | 0,783           | 0,828           |
| ОТ,<br>см                 | 0,312           | 0,124           | 0,999           | 0,463           | 0,854           | 0,289           |
| ОБ,<br>см                 | 0,895           | 0,773           | 0,473           | 0,576           | 0,308           | 0,975           |
| ОТ/ОБ                     | 0,998           | 0,290           | 0,564           | 0,360           | 0,523           | 0,089           |
| Жировая<br>масса, кг      | 0,885           | 0,128           | 0,272           | 0,278           | 0,546           | 0,936           |
| ЖМ/МТ,<br>кг/кг           | 0,001           | 0,363           | 0,208           | 0,572           | 0,517           | 0,986           |
| ПЖТ,<br>%                 | 0,782           | 0,217           | 0,656           | 0,724           | 0,955           | 0,990           |
| Тощая масса,<br>кг        | 0,918           | 0,011           | 0,355           | 0,034           | 0,610           | 0,502           |
| ТМ/МТ,<br>кг/кг           | 0,364           | 0,847           | 0,098           | 0,846           | 0,334           | 0,361           |
| Мышечная<br>масса, кг     | 0,048           | 0,002           | 0,184           | 0,181           | 0,963           | 0,615           |
| ММ/МТ,<br>кг/кг           | 0,042           | 0,058           | 0,048           | 0,514           | 0,040           | 0,010           |
| Общая<br>жидкость, кг     | 0,175           | 0,003           | 0,039           | 0,123           | 0,506           | 0,914           |
| ОЖ/МТ,<br>кг/кг           | 0,150           | 0,129           | 0,165           | 0,479           | 0,540           | 0,035           |

Несколько другую тенденцию зафиксировал анализ индекса формы тела (показателя взаимосвязи массы тела с ростом и ОТ). Наибольшее значение которого выявлено у пациентов с ГЛП IV типа, а наименьшее – у пациентов с НЛП.

Анализ компонентного состава тела (измеренного методом биоимпедансного анализа) выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами по количеству ЖМ ( $p=0,035$ ), ТМ ( $p=0,004$ ), ММ ( $p=0,0001$ ) и ОЖ ( $p=0,0001$ ). При этом наибольшее значение изучаемых параметров зафиксировано у пациентов с ГЛП IV типа, а наименьшее — с ГЛП ПА типа.

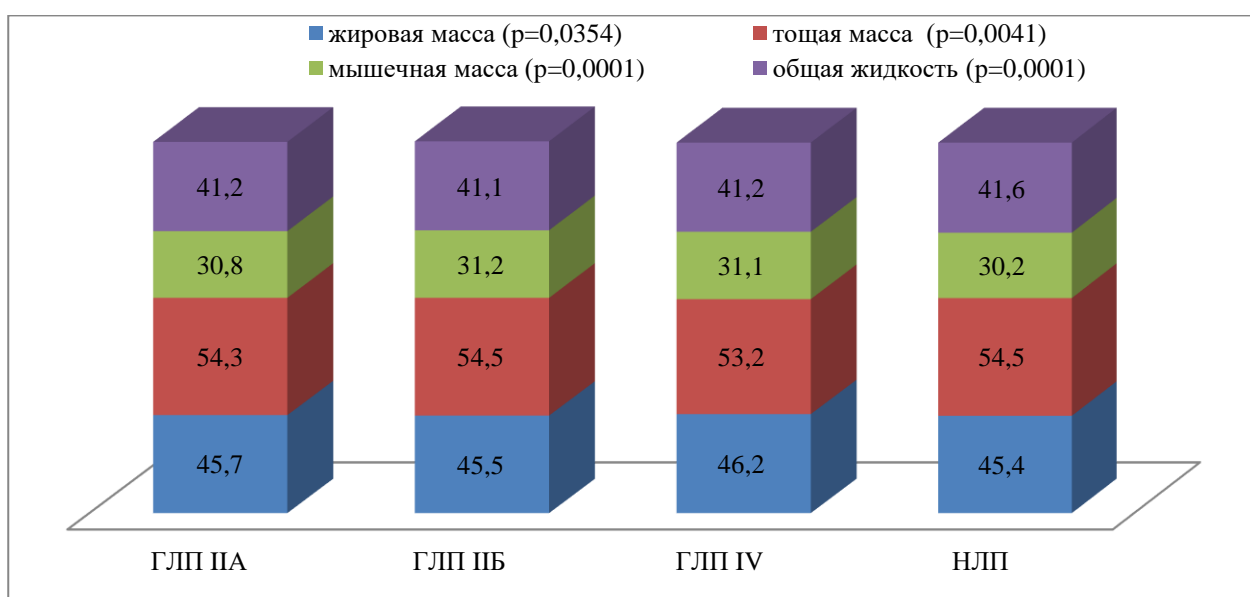


Рисунок 9 – Процентное соотношение параметров компонентного состава тела в исследуемых группах больных

Выявлены также статистически значимые различия по содержанию ММ между группами больных с ГЛП ПА типа и ГЛП ПБ типа ( $32,5 \pm 8,00$  кг и  $34,8 \pm 8,48$  кг,  $p=0,048$ ), между группами с ГЛП ПА типа и ГЛП IV типа ( $38,5 \pm 8,83$  кг,  $p=0,001$ ). Статистически значимые различия по содержанию общей жидкости организма между группами больных с ГЛП ПА типа и ГЛП IV типа ( $43,5 \pm 10,0$  кг и  $51,0 \pm 11,6$  кг,  $p=0,002$ ), между группами с ГЛП ПА типа и без ГЛП ( $48,4 \pm 10,3$  кг,  $p=0,039$ ). Статистически значимые различия по количеству тощей массы между группами больных с ГЛП ПА типа и ГЛП IV типа ( $57,4 \pm 11,0$  кг и  $66,7 \pm 15,1$  кг,  $p=0,010$ ), между группами с ГЛП ПБ типа ( $61,0 \pm 11,5$  кг) и ГЛП IV типа ( $p=0,033$ ).

Процентное соотношение параметров компонентного состава тела в исследуемых группах больных представлено на рисунке 9. Видно, что наибольшее содержание ЖМ% зафиксировано у пациентов с ГЛП IV типа.

### 3.1.3. Изучение энергетического обмена пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов

Результаты изучения параметров энергетического обмена методом непрямой респираторной калориметрии также выявили статистически значимые различия по многим изучаемым параметрам между исследуемыми группами больных (таблицы 25, 26). Наиболее значимые изменения параметров энергетического обмена зафиксированы у пациентов с ГЛП ПА и ГЛП IV типов.

Таблица 25 – Сравнение групп по параметрам энергетического обмена (M ± SD)

| Показатель              | НЛП<br>(N=79)  | ГЛП ПА<br>(N=482) | ГЛП ПБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) |
|-------------------------|----------------|-------------------|-------------------|------------------|
| ЭП,<br>ккал/сутки       | 1977,2 ± 499,0 | 1760,8 ± 498,8    | 1873,8 ± 487,0    | 2126,5 ± 570,2   |
| ЭП/МТ,<br>ккал/сутки/кг | 16,0 ± 0,46    | 15,4 ± 0,22       | 15,9 ± 0,30       | 16,8 ± 0,46      |
| СОУ,<br>г/сутки         | 137,9 ± 102,8  | 157,5 ± 112,2     | 152,1 ± 118,1     | 157,8 ± 161,7    |
| СОУ/МТ,<br>г/сутки/кг   | 1,15 ± 0,15    | 1,48 ± 0,07       | 1,21 ± 0,10       | 1,49 ± 0,17      |
| СОЖ,<br>г/сутки         | 129,9 ± 60,2   | 102,8 ± 63,4      | 113,5 ± 58,7      | 152,9 ± 74,4     |
| СОЖ/МТ,<br>г/сутки/кг   | 1,05 ± 0,07    | 0,92 ± 0,03       | 1,10 ± 0,06       | 1,30 ± 0,11      |
| СОБ,<br>г/сутки         | 69,7 ± 21,9    | 67,5 ± 23,6       | 68,5 ± 23,1       | 80,1 ± 22,1      |
| СОБ/МТ,<br>г/сутки/кг   | 0,58 ± 0,03    | 0,60 ± 0,01       | 0,61 ± 0,01       | 0,64 ± 0,02      |

Так, у пациентов с ГЛП ПА типа выявлена статистически значимо меньшая величина энерготрат покоя (ЭП, ЭП/МТ), скорость окисления жиров (СОЖ, СОЖ/МТ), большая — скорость окисления углеводов (СОУ, СОУ/МТ),

то есть доминирование окисления углеводов в сравнении с окислением других макронутриентов.

У пациентов с ГЛП IV типа отмечалась высокая активность энергетических процессов, проявляющаяся большей, чем в других группах, величиной ЭП и ЭП/МТ, большей скоростью окисления макронутриентов (СОУ и СОУ/МТ, СОЖ и СОЖ/МТ, СОБ и СОБ/МТ), равным вкладом окисления макронутриентов в энергетический обмен.

Множественными попарными сравнениями у пациентов с ГЛП IIА типа в сравнении с пациентами с ГЛП IV типа выявлена статистически значимая разница в ЭП и ЭП/МТ ( $p=0,002$  и  $p=0,006$ , соответственно), СОЖ и СОЖ/МТ ( $p=0,001$  и  $p=0,002$ ), скорости окисления белков — СОБ ( $p=0,012$ ).

Таблица 26 – Множественные попарные сравнения между группами по параметрам энергетического обмена (уровень P)

| Показатель              | ГЛП IIА<br>— ГЛП<br>IIБ | ГЛП IIА<br>— ГЛП<br>IV | ГЛП IIА<br>— НЛП | ГЛП IIБ<br>— ГЛП<br>IV | ГЛП IIБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|-----------------|
| ЭП,<br>ккал/сутки       | 0,132                   | 0,002                  | 0,067            | 0,175                  | 0,740            | 0,840           |
| ЭП/МТ,<br>ккал/сутки/кг | 0,150                   | 0,006                  | 0,133            | 0,066                  | 0,638            | 0,242           |
| СОУ,<br>г/сутки         | 0,951                   | 0,761                  | 0,831            | 0,926                  | 0,961            | 0,100           |
| СОУ/МТ,<br>г/сутки/кг   | 0,072                   | 0,799                  | 0,048            | 0,213                  | 0,444            | 0,123           |
| СОЖ,<br>г/сутки         | 0,360                   | 0,001                  | 0,112            | 0,042                  | 0,669            | 0,632           |
| СОЖ/МТ,<br>г/сутки/кг   | 0,569                   | 0,002                  | 0,074            | 0,010                  | 0,221            | 0,167           |
| СОБ,<br>г/сутки         | 0,975                   | 0,012                  | 0,897            | 0,040                  | 0,975            | 0,283           |
| СОБ/МТ,<br>г/сутки/кг   | 0,454                   | 0,088                  | 0,551            | 0,053                  | 0,832            | 0,070           |

Схематично, полученные результаты изучения параметров энергетического обмена пациентов с разным типом нарушения липидного обмена представлены на рисунке 10.



Рисунок 10 – Параметры энергетического обмена в исследуемых группах больных.

### 3.1.4. Изучение фактического питания пациентов с гиперлиппротеидемией IА, IIБ и IV типов

Результаты исследования фактического питания (таблица 27) выявили статистически значимые различия между группами по калорийности рациона ( $p=0,019$ ), потреблению белка ( $p=0,009$ ), углеводов ( $p=0,010$ ), холестерина ( $p<0,0001$ ), моно- и дисахаров ( $p=0,020$ ) и добавленного сахара ( $p=0,006$ ), с максимальными значениями в группе пациентов с ГЛП IV типа.

Таблица 27 – Сравнение групп по показателям фактического (M ± SD)

| Показатель             | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>Р |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------|
| Калорийность,<br>ккал  | 2896 ± 656        | 3139 ± 480        | 3461 ± 309       | 2853 ± 410    | 0,0193       |
| Белки,<br>г            | 107,3 ± 61,1      | 110,1 ± 52,8      | 138,7 ± 53,5     | 101,0 ± 47,2  | 0,0099       |
| Жиры,<br>г             | 144,5 ± 97,6      | 154,1 ± 84,7      | 160,2 ± 70,4     | 142,0 ± 64,8  | 0,1716       |
| Углеводы,<br>г         | 280,6 ± 81        | 324,3 ± 76        | 382,4 ± 120      | 294,2 ± 99    | 0,0101       |
| НЖК,<br>г              | 47,8 ± 35,5       | 49,2 ± 29,9       | 57,7 ± 26,9      | 44,6 ± 23,8   | 0,106        |
| ПНЖК,<br>г             | 32,6 ± 21,3       | 35,7 ± 20,4       | 34,6 ± 18,6      | 33,1 ± 13,0   | 0,127        |
| ПНЖК ω-3,<br>г         | 3,70 ± 2,72       | 4,28 ± 3,75       | 4,07 ± 2,24      | 3,57 ± 1,51   | 0,107        |
| ПНЖК ω-6,<br>г         | 29,7 ± 25,5       | 31,9 ± 19,9       | 24,3 ± 14,8      | 29,7 ± 11,5   | 0,065        |
| Холестерин,<br>мг      | 362,1 ± 307       | 381,2 ± 256       | 799,7 ± 707      | 405,9 ± 442   | <0,0001      |
| Моно- и<br>дисахара, г | 156,7 ± 98,3      | 180,1 ± 119,5     | 261,0 ± 160,8    | 158,3 ± 135,9 | 0,020        |
| Доб. сахар,<br>г       | 61,2 ± 28,5       | 79,2 ± 30,3       | 152,4 ± 36,5     | 62,0 ± 15,9   | 0,006        |
| Крахмал,<br>г          | 164,7 ± 626,7     | 134,2 ± 91,4      | 120,0 ± 122,1    | 132,0 ± 111,4 | 0,126        |
| ПВ,<br>г               | 15,5 ± 15,3       | 14,6 ± 11,5       | 23,9 ± 14,7      | 13,8 ± 17,0   | 0,002        |
| Натрий,<br>мг          | 529 ± 40,5        | 416 ± 55,3        | 2287 ± 25,8      | 448 ± 43,3    | <0,0001      |
| Калий,<br>мг           | 4526 ± 2319       | 4662 ± 978        | 5431 ± 2258      | 4399 ± 2222   | 0,1598       |
| Кальций,<br>мг         | 1339 ± 755        | 1342 ± 695        | 1410 ± 663       | 1055 ± 441    | 0,2506       |
| Магний,<br>мг          | 446,8 ± 233,4     | 474,5 ± 212,6     | 546,6 ± 226,2    | 437,5 ± 222,6 | 0,1057       |



|                                 |               |               |               |               |        |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| Фосфор,<br>мг                   | 1830 ± 993    | 1886 ± 842    | 2290 ± 873    | 1660 ± 744    | 0,0223 |
| Железо,<br>мг                   | 23,0 ± 12,0   | 24,1 ± 10,4   | 28,5 ± 13,6   | 23,5 ± 12,7   | 0,1600 |
| Витамин А,<br>мг                | 1589 ± 1276   | 1472 ± 1107   | 1431 ± 645    | 1509 ± 1515   | 0,8977 |
| Витамин В <sub>1</sub> ,<br>мг  | 1,43 ± 0,94   | 1,54 ± 0,90   | 2,07 ± 0,87   | 1,40 ± 0,76   | 0,0007 |
| Витамин В <sub>2</sub> ,<br>мг  | 1,98 ± 1,14   | 2,00 ± 1,09   | 2,71 ± 1,22   | 1,71 ± 0,78   | 0,0043 |
| Витамин В <sub>6</sub> ,<br>мг  | 2,38 ± 1,99   | 2,71 ± 1,52   | 3,04 ± 1,43   | 2,91 ± 0,55   | 0,1666 |
| Фолаты,<br>мг                   | 433,6 ± 289,4 | 469,7 ± 242,1 | 472,0 ± 217,3 | 595,4 ± 400,2 | 0,6373 |
| Витамин В <sub>12</sub> ,<br>мг | 5,11 ± 3,28   | 4,32 ± 2,06   | 10,07 ± 9,05  | 15,49 ± 5,91  | 0,0246 |
| Витамин С,<br>мг                | 264,9 ± 256,5 | 245,1 ± 160,3 | 278,1 ± 227,2 | 224,4 ± 204,5 | 0,4229 |
| Ниацин,<br>мг                   | 20,2 ± 12,9   | 20,4 ± 11,2   | 31,0 ± 16,8   | 20,0 ± 10,9   | 0,0007 |

Аналогичная тенденция выявлена и в уровне среднесуточного потребления некоторых витаминов и минеральных веществ – натрия ( $p < 0,0001$ ), фосфора ( $p = 0,022$ ), ниацина ( $p = 0,0007$ ), витаминов В<sub>1</sub> ( $p = 0,0007$ ), В<sub>2</sub> ( $p = 0,004$ ) и В<sub>12</sub> ( $p = 0,024$ ).

Попарные сравнения между группами по параметрам фактического питания также выявили множественные статистически значимые различия по уровню потребления макро — и микронутриентов. Подробно полученные данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Множественные попарные сравнения между группами по показателям фактического питания (уровень Р)

| Показатель            | ГЛП IА<br>– ГЛП | ГЛП IА<br>– ГЛП | ГЛП IА<br>– НЛП | ГЛП IБ<br>– ГЛП | ГЛП IБ<br>– НЛП | ГЛП IV<br>– НЛП |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Калорийность,<br>ккал | 0,244           | 0,060           | 1,000           | 0,540           | 0,717           | 0,228           |
| Белки,<br>г           | 0,815           | 0,014           | 0,991           | 0,082           | 0,860           | 0,061           |

| Показатель             | ГЛП IIА<br>– ГЛП | ГЛП IIА<br>– ГЛП | ГЛП IIА<br>– НЛП | ГЛП IIБ<br>– ГЛП | ГЛП IIБ<br>– НЛП | ГЛП IV<br>– НЛП |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Жиры,<br>г             | 0,392            | 0,362            | 0,971            | 0,912            | 0,966            | 0,812           |
| Углеводы,<br>г         | 0,066            | 0,092            | 0,996            | 0,845            | 0,644            | 0,391           |
| НЖК,<br>г              | 0,762            | 0,131            | 1,000            | 0,415            | 0,946            | 0,349           |
| ПНЖК,<br>г             | 0,164            | 0,808            | 0,714            | 0,991            | 0,998            | 0,999           |
| ПНЖК ω-3,<br>г         | 0,134            | 0,673            | 0,936            | 0,999            | 0,914            | 0,975           |
| ПНЖК ω-6,<br>г         | 0,260            | 0,780            | 0,692            | 0,207            | 1,000            | 0,403           |
| Холестерин,<br>мг      | 0,519            | <0,0001          | 0,998            | 0,0007           | 0,925            | 0,002           |
| Моно- и<br>дисахара, г | 0,291            | 0,084            | 0,991            | 0,416            | 0,548            | 0,123           |
| Доб. Сахар,<br>г       | 0,168            | 0,030            | 0,998            | 0,284            | 0,712            | 0,111           |
| Крахмал,<br>г          | 0,192            | 0,989            | 0,853            | 0,486            | 0,985            | 0,831           |
| ПВ,<br>г               | 0,999            | 0,011            | 0,622            | 0,013            | 0,677            | 0,005           |
| Натрий,<br>мг          | 0,908            | 0,000            | 0,753            | 0,000            | 0,533            | 0,000           |
| Калий,<br>мг           | 0,793            | 0,227            | 0,992            | 0,562            | 0,855            | 0,344           |
| Кальций,<br>мг         | 0,999            | 0,885            | 0,417            | 0,931            | 0,386            | 0,307           |
| Магний,<br>мг          | 0,708            | 0,166            | 0,993            | 0,521            | 0,818            | 0,285           |
| Фосфор,<br>мг          | 0,777            | 0,045            | 0,926            | 0,206            | 0,664            | 0,0668          |
| Железо,<br>мг          | 0,690            | 0,218            | 1,000            | 0,615            | 0,928            | 0,469           |

| Показатель                      | ГЛП IIА<br>– ГЛП | ГЛП IIА<br>– ГЛП | ГЛП IIА<br>– НЛП | ГЛП IIБ<br>– ГЛП | ГЛП IIБ<br>– НЛП | ГЛП IV<br>– НЛП |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Витамин А,<br>мг                | 0,995            | 0,999            | 0,900            | 0,999            | 0,951            | 0,966           |
| Витамин В <sub>1</sub> ,<br>мг  | 0,704            | 0,000            | 1,000            | 0,014            | 0,919            | 0,020           |
| Витамин В <sub>2</sub> ,<br>мг  | 0,996            | 0,012            | 0,776            | 0,026            | 0,724            | 0,012           |
| Витамин В <sub>6</sub> ,<br>мг  | 0,664            | 0,255            | 0,752            | 0,950            | 0,935            | 0,980           |
| Фолаты, мг                      | 0,915            | 0,906            | 0,766            | 1,000            | 0,885            | 0,882           |
| Витамин В <sub>12</sub> ,<br>мг | 1,000            | 0,096            | 0,401            | 0,212            | 0,425            | 0,858           |
| Витамин С, мг                   | 0,899            | 0,835            | 0,807            | 0,976            | 0,585            | 0,546           |
| Ниацин, мг                      | 0,969            | 0,0009           | 0,999            | 0,004            | 0,997            | 0,026           |

Особенно много различий зафиксировано между группами пациентов с ГЛП IIА типа и ГЛП IV типа. В частности, среднесуточное потребление белка в группе с ГЛП IIА типа составило  $107,3 \pm 61,1$  г и была на 29% выше, чем в группе с ГЛП IV типа ( $138,7 \pm 53,5$  г,  $p=0,014$ ). Поступление с рационом добавленного сахара в группе с ГЛП IIА типа было  $61,2 \pm 28,5$  г, а в группе с ГЛП IV типа в 2 раза больше ( $152,4 \pm 36,5$  г,  $p=0,030$ ), а фосфора, соответственно  $1\ 829,5 \pm 991,34$  г и  $2\ 290,09 \pm 873,02$  г/сутки, что на 25% больше ( $p=0,0456$ ).

В таблице 29 и на рисунках 11 и 12 показано соответствие фактического питания пациентов с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

Таблица 29 – Сравнение групп по параметрам фактического питания пациентов и его оптимальности ( $M \pm SD$ )

| Показатель            | ГЛП IIА<br>(N=482) | ГЛП IIБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)  | Оптимальное<br>значение * |
|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|---------------------------|
| Калорийность,<br>ккал | $2896 \pm 656$     | $3139 \pm 480$     | $346 \pm 309$    | $2853 \pm 410$ |                           |

| Показатель        | ГЛП IIА<br>(N=482) | ГЛП IIБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Оптимальное<br>значение * |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|---------------------------|
| Белки,<br>г       | 107,3 ± 61,1       | 110,1 ± 52,8       | 138,7 ± 53,5     | 101,0 ± 47,2  | 12-14%СК                  |
|                   | 14,8%              | 14,0%              | 16,0%            | 14,2%         |                           |
| Жиры,<br>г        | 144,5 ± 97,6       | 154,1 ± 84,7       | 160,2 ± 70,4     | 142,0 ± 64,8  | 30%СК                     |
|                   | 45%                | 44,2%              | 41,7%            | 44,8%         |                           |
| НЖК,<br>г         | 47,8 ± 35,5        | 49,2 ± 29,9        | 57,7 ± 26,9      | 44,6 ± 23,8   | 10%СК                     |
|                   | 14,8%              | 14,1%              | 15%              | 14,1%         |                           |
| ПНЖК,<br>г        | 32,6 ± 21,3        | 35,7 ± 20,4        | 34,6 ± 18,6      | 33,1 ± 13,0   | 6-10%СК                   |
|                   | 10,2%              | 10,2%              | 9%               | 10,5%         |                           |
| ПНЖК ω-3,<br>г    | 3,70 ± 2,72        | 4,28 ± 3,75        | 4,07 ± 2,24      | 3,57 ± 1,51   | 1-2%СК                    |
|                   | 1,2%               | 1,2%               | 1,1%             | 1,1%          |                           |
| ПНЖК ω-6,<br>г    | 29,7 ± 25,5        | 31,9 ± 19,9        | 24,3 ± 14,8      | 29,7 ± 11,5   | 5-8%СК                    |
|                   | 9,3%               | 9,2%               | 6,3%             | 9,4%          |                           |
| ПНЖК ω-3: ω-      | 1:8                | 1:7                | 1:6              | 1:8           | 1:2-1:5                   |
| Холестерин,<br>мг | 362,1 ± 307        | 381,2 ± 256        | 799,7 ± 707      | 405,9 ± 44    | 300 мг                    |
|                   | +20,7%             | +27,1%             | +166,6%          | +35,3%        |                           |
| Углеводы,<br>г    | 280,6 ± 81         | 324,3 ± 76         | 382,4 ± 120      | 294,2 ± 99    | 56-58%СК                  |
|                   | 38,8%              | 41,3%              | 44,2%            | 41,3%         |                           |
| Доб. сахар,<br>г  | 61,2 ± 28,5        | 79,2 ± 30,3        | 152,4 ± 36,5     | 62,0 ± 15,9   | 10%СК                     |
|                   | 8,5%               | 10,1%              | 17,6%            | 8,7%          |                           |
| ПВ,<br>г          | 15,5 ± 15,3        | 14,6 ± 11,5        | 23,9 ± 14,7      | 13,8 ± 17,0   | 30 г                      |
|                   | -48,1%             | -51,2%             | -20%             | -53,8%        |                           |

\* на основании методических рекомендаций МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

Установлено существенное отклонение от Норм потребления макронутриентов у пациентов всех четырех исследуемых групп: избыточного — жиров и недостаточного — общих углеводов. В большей степени эта негативная тенденция выявлена в группе пациентов с ГЛП IIА типа, % содержание жира от калорийности рациона которых составило 45% (при норме менее 30% от СК), а углеводов — 38,8% (при норме 56-58% от СК).

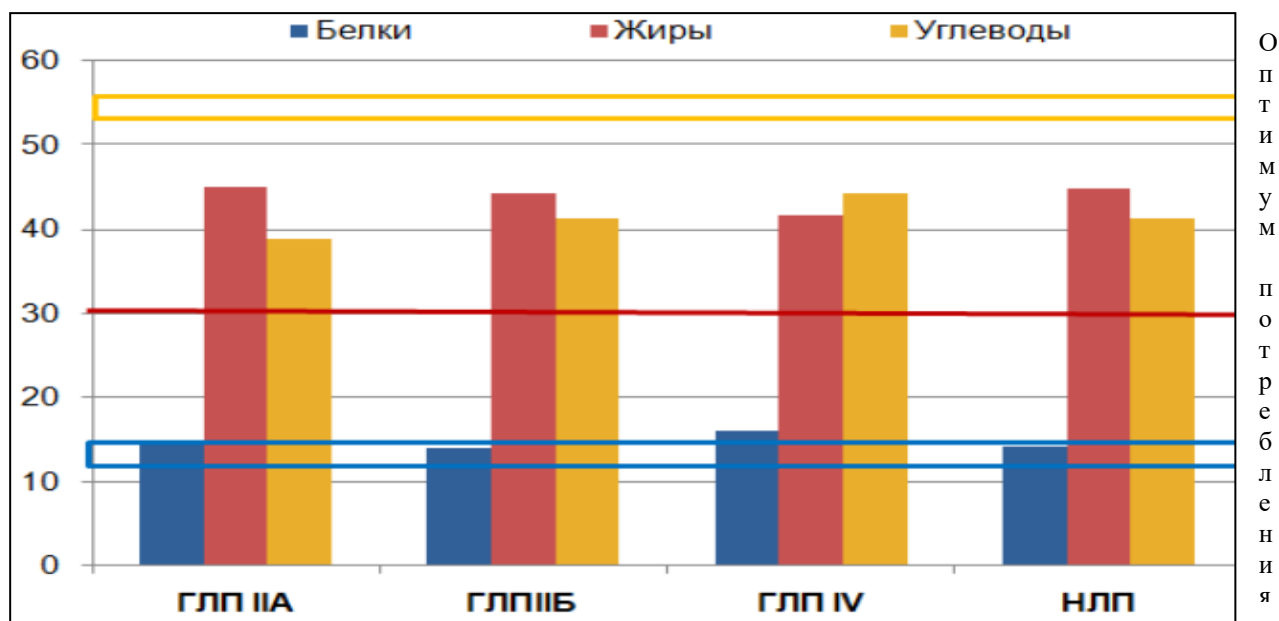


Рисунок 11 – Сравнение содержания макронутриентов в рационах больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления.

Изменения жирнокислотного состава рациона больных были более выражены у пациентов с ГЛП IV типа: превышение нормы потребления НЖК, а также недостаточное потребление ПНЖК, ПНЖК  $\omega$ -3 и ПНЖК  $\omega$ -6. Обращает внимание низкое потребление ПВ у всех больных, наименее выраженное при ГЛП IV типа.

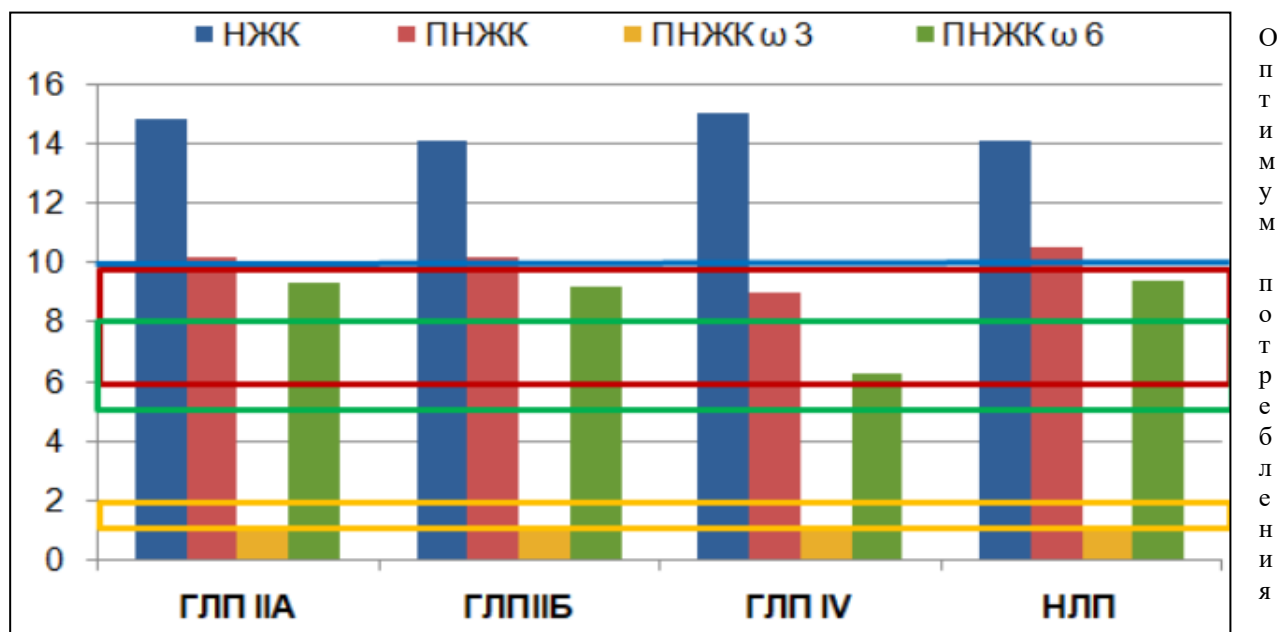


Рисунок 12 – Сравнение жирового состава рационов больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления.

Особый интерес представляло сравнение фактического потребления макронутриентов и энергии с истинными потребностями пациентов в них. Результаты показали, что состав рациона пациентов не оптимален и требует проведения его коррекции (рисунок 13).

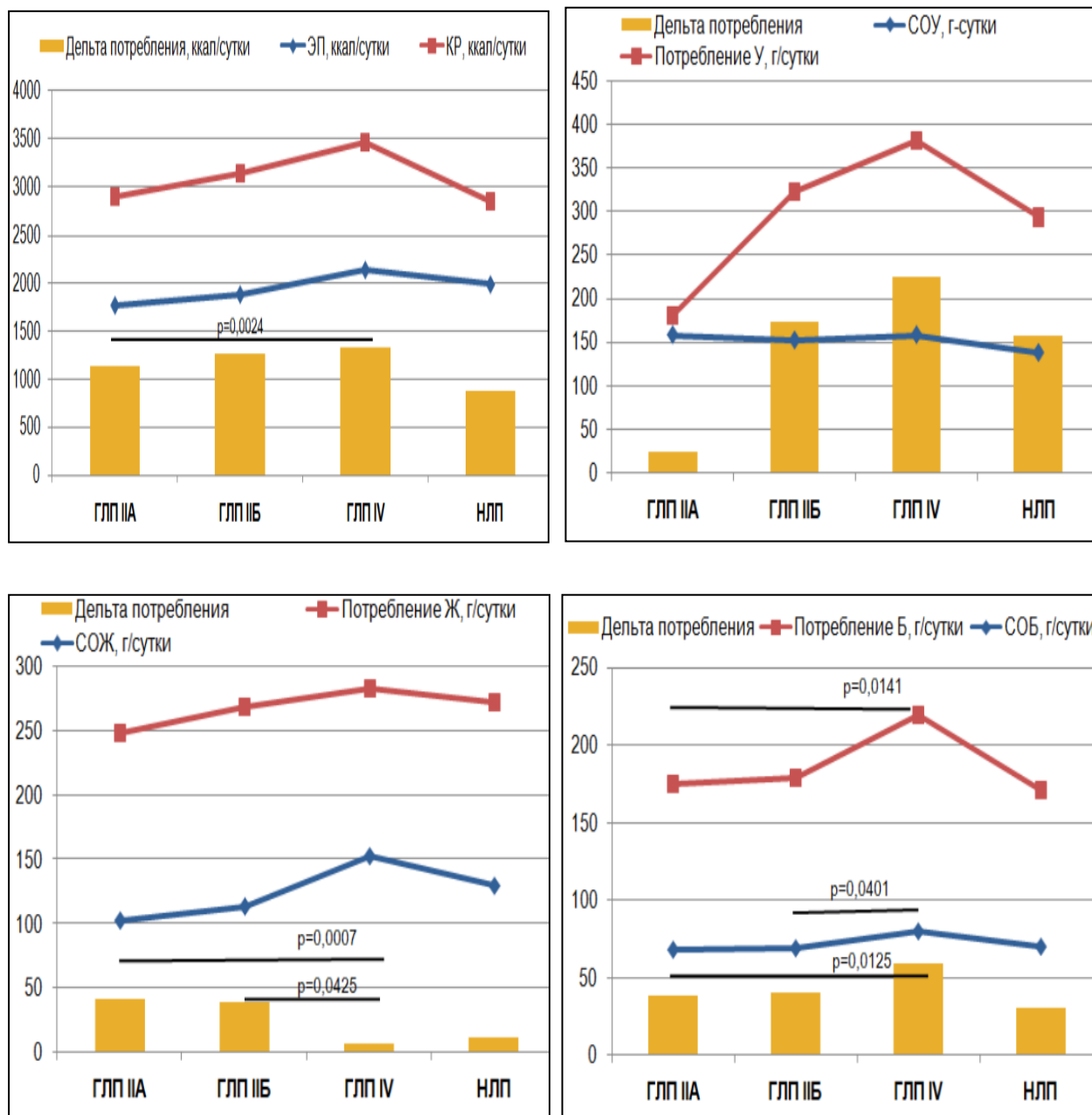


Рисунок 13 – Дельта сравнения фактического потребления макронутриентов и энергии с истинными потребностями в них пациентов.

Из рисунка 13 видно существенное превышение фактического потребления БЖУ и энергии относительно их потребностей у всех больных. Эта разница обозначена как дельта потребления. Суммарный анализ дельты потребления энергии и БЖУ между группами больных позволил выявить

превышение ее по всем сравниваемым параметрам у пациентов с ГЛП относительно НЛП. Наибольшая дельта потребления, практически по всем компонентам, выявлена у пациентов с ГЛП IV типа. Потребление энергии, белков и углеводов существенно превышает истинные потребности в них у пациентов, рассчитанные на основании данных непрямой респираторной калориметрии.

У пациентов с ГЛП IIА типа зафиксирована наименьшая дельта потребления углеводов.

### 3.1.5. Изучение биомаркеров пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов

Результаты липидограммы и множественные попарные сравнения между группами выявили наличие статистически значимых различий (с очень высокой степенью статистической значимости) между всеми исследуемыми группами по многим изучаемыми показателями липидного спектра сыворотки крови.

Полученные результаты представлены в таблицах 30 и 31.

Анализ полученных данных демонстрирует изменения основных параметров липидограммы (ОХС, ТГ) в соответствии с определенным типом ГЛП. И показывает предсказуемый результат, с доминированием уровня ОХС у пациентов с ГЛП IIА типа и ГЛП IIБ типа, доминированием уровня ТГ у пациентов с ГЛП IV типа.

Однако анализ самых атерогенных параметров липидограммы (ХС ЛПНН, ХС неЛПВП, апоВ/апоА1, КА) демонстрирует «другую картину». Наибольший уровень данных показателей зафиксирован у пациентов с ГЛП IIБ типа ( $p < 0,0001$ ). На основании чего можно сделать вывод о наихудшем, наиболее атерогенном уровне и соотношении показателей липидного спектра крови, у пациентов с ГЛП IIБ типа.

Таблица 30 – Сравнение групп по показателям липидограммы ( $M \pm SD$ )

| Показатель      | ГЛП IIА<br>(N=482) | ГЛП IIБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>P |
|-----------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|--------------|
| ОХС,<br>ммоль/л | 5,53 ± 1,18        | 6,17 ± 1,25        | 4,15 ± 0,73      | 4,32 ± 0,74   | <0,0001      |
| ТГ,<br>ммоль/л  | 1,18 ± 0,33        | 2,54 ± 0,87        | 2,77 ± 1,36      | 1,06 ± 0,34   | <0,0001      |

| Показатель            | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>Р |
|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------|
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л   | 1,39 ± 0,41       | 1,12 ± 0,27       | 0,96 ± 0,31      | 1,39 ± 0,46   | <0,0001      |
| ХС неЛПВП,<br>ммоль/л | 4,70 ± 1,10       | 5,05 ± 1,16       | 3,19 ± 0,70      | 2,95 ± 0,53   | <0,0001      |
| ХС ЛПОНП,<br>ммоль/л  | 0,53 ± 0,16       | 1,15 ± 0,40       | 1,27 ± 0,62      | 0,48 ± 0,15   | <0,0001      |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л   | 3,62 ± 1,01       | 3,90 ± 1,12       | 1,92 ± 0,59      | 2,45 ± 0,52   | <0,0001      |
| КА,<br>ед             | 3,19 ± 1,15       | 4,73 ± 1,35       | 3,58 ± 1,38      | 2,34 ± 0,81   | <0,0001      |
| АпоВ,<br>ммоль/л      | 1,27 ± 0,32       | 1,42 ± 0,08       | 1,27 ± 0,58      | 1,04 ± 0,28   | <0,0001      |
| АпоА1,<br>ммоль/л     | 1,78 ± 0,39       | 1,43 ± 0,24       | 1,20 ± 0,27      | 1,53 ± 0,34   | <0,0001      |
| АпоВ/АпоА1            | 0,76 ± 0,28       | 1,25 ± 0,27       | 1,14 ± 0,79      | 0,73 ± 0,29   | <0,0001      |

Таблица 31 – Множественные попарные сравнения между группами по показателям липидограммы (уровень Р)

| Показатель            | ГЛП IА<br>— ГЛП<br>IБ | ГЛП IА<br>— ГЛП<br>IV | ГЛП IА<br>— НЛП | ГЛП IБ<br>— ГЛП<br>IV | ГЛП IБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| ОХС,<br>ммоль/л       | <0,0001               | <0,0001               | <0,0001         | <0,0001               | <0,0001         | 0,942           |
| ТГ,<br>ммоль/л        | <0,0001               | <0,0001               | 0,451           | 0,999                 | <0,0001         | <0,0001         |
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л   | <0,0001               | <0,0001               | 0,954           | 0,022                 | <0,0001         | <0,0001         |
| ХС неЛПВП,<br>ммоль/л | 0,0000                | 0,0000                | 0,0000          | 0,0000                | 0,0000          | 0,0423          |
| ХС ЛПОНП,<br>ммоль/л  | <0,0001               | <0,0001               | 0,481           | 0,995                 | <0,0001         | <0,0001         |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л   | 0,0159                | <0,0001               | <0,0001         | <0,0001               | <0,0001         | 0,353           |



| Показатель        | ГЛП IIА<br>— ГЛП<br>IIБ | ГЛП IIА<br>— ГЛП<br>IV | ГЛП IIА<br>— НЛП | ГЛП IIБ<br>— ГЛП<br>IV | ГЛП IIБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|-------------------|-------------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|-----------------|
| КА,<br>ед         | <0,0001                 | 0,415                  | <0,0001          | <0,0001                | <0,0001          | <0,0001         |
| АпоВ,<br>ммоль/л  | 0,0001                  | 0,383                  | 0,015            | 0,0008                 | 0,0001           | 0,227           |
| АпоА1,<br>ммоль/л | 0,0041                  | 0,0000                 | 0,0325           | 0,0141                 | 0,414            | 0,019           |
| АпоВ/АпоА1        | 0,0001                  | 0,0207                 | 0,672            | 0,0199                 | 0,0000           | 0,0077          |

Схематично, полученные данные липидограммы представлены на рисунке 14.

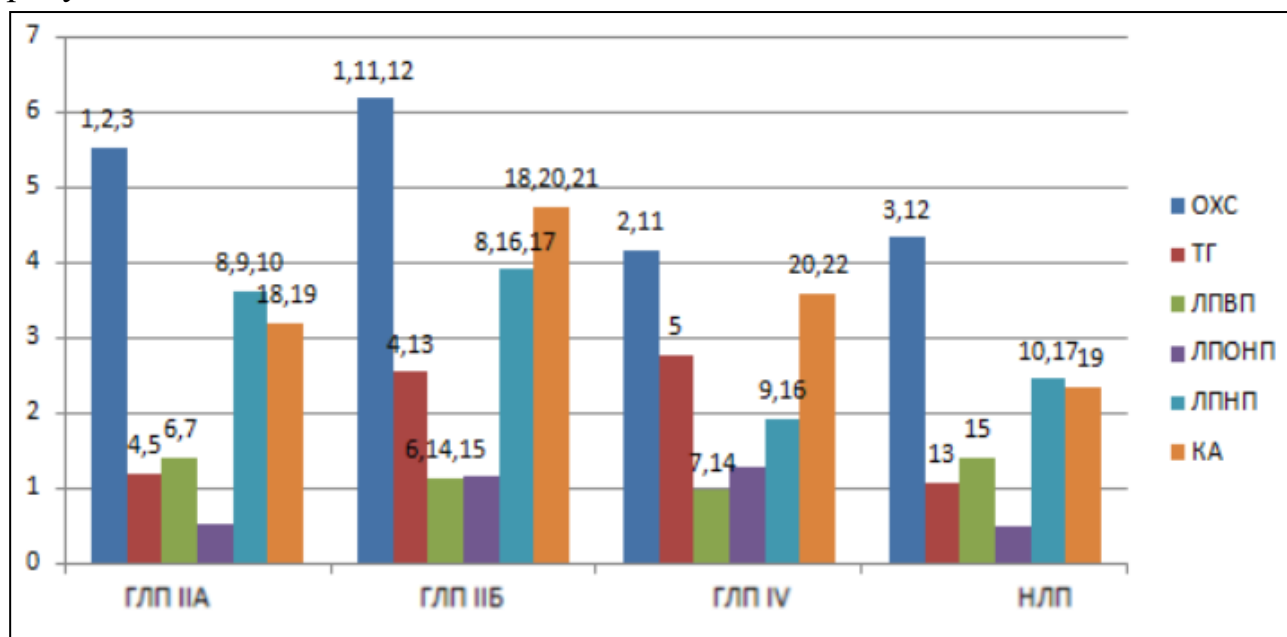


Рисунок 14 – Сравнительный анализ параметров липидограммы у исследуемых групп больных.

1 - ГЛП IIА→ГЛП IIБ,  
p<0,0001  
2- ГЛП IIА→ГЛП IV,  
p<0,0001  
3- ГЛП IIА→НЛП  
p<0,0001  
4- ГЛП IIА→ГЛП IIБ,  
p<0,0001  
5- ГЛП IIА→ГЛП IV,  
p<0,0001  
6- ГЛП IIА→ГЛП IIБ,  
p<0,0001

7- ГЛП IIА→ГЛП IV,  
p<0,0001  
8- ГЛП IIА→ГЛП IIБ,  
p=0,0159  
9- ГЛП IIА→ГЛП IV,  
p<0,0001  
10- ГЛП IIА→НЛП,  
p<0,0001  
11- ГЛП IIБ→ГЛП IV,  
p<0,0001  
12- ГЛП IIБ→НЛП,  
p<0,0001

13- ГЛП IIБ→НЛП,  
p<0,0001  
14- ГЛП IIБ→ГЛП IV,  
p<0,0001  
15- ГЛП IIБ→НЛП,  
p<0,0001  
16- ГЛП IIБ→ГЛП IV,  
p<0,0001  
17- ГЛП IIБ→НЛП,  
p<0,0001  
18- ГЛП IIА→ГЛП IIБ,  
p<0,0001

19- ГЛП IIА→НЛП,  
p<0,0001  
20- ГЛП IIБ→ГЛП IV,  
p<0,0001  
21- ГЛП IIБ→НЛП,  
p<0,0001  
22- ГЛП IV→НЛП,  
p<0,0001

Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови (представленных в таблицах 32, 33 и рисунке 15) также выявил наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами больных по многим изучаемым показателям.

Таблица 32 – Сравнение групп по показателям биохимического анализа крови (M ± SD)

| Показатель                | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79)    | Уровень<br>P |
|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|--------------|
| Глюкоза,<br>ммоль/л       | 5,68 ± 1,13       | 6,32 ± 1,74       | 6,30 ± 1,52      | 5,39 ± 1,16      | <0,0001      |
| АСТ,<br>ЕД/дл             | 25,6 ± 15,8       | 30,6 ± 22,6       | 34,1 ± 24,7      | 27,4 ± 18,2      | 0,0005       |
| АЛТ,<br>ЕД/дл             | 29,4 ± 23,5       | 37,4 ± 27,0       | 46,8 ± 32,1      | 34,5 ± 32,1      | <0,0001      |
| Общий бил-н,<br>ммоль/л   | 16,1 ± 7,30       | 16,0 ± 7,00       | 14,4 ± 5,64      | 15,6 ± 7,11      | 0,642        |
| Креатинин,<br>ммоль/л     | 71,2 ± 17,4       | 76,6 ± 20,4       | 72,3 ± 18,9      | 66,5 ± 18,2      | <0,0001      |
| Мочевина,<br>ммоль/л      | 5,23 ± 1,87       | 5,65 ± 2,26       | 4,43 ± 1,41      | 4,44 ± 1,75      | <0,0001      |
| Мочевая к-та,<br>мкмоль/л | 352,7 ±<br>96,7   | 407,5 ±<br>105,3  | 402,0 ±<br>93,1  | 358,8 ±<br>103,9 | <0,0001      |
| Калий,<br>ммоль/л         | 4,30 ± 0,40       | 4,35 ± 0,42       | 4,41 ± 0,41      | 4,44 ± 0,38      | 0,283        |

Таблица 33 – Множественные попарные сравнения между группами по показателям биохимического анализа крови (уровень P)

| Показатель          | ГЛП IА<br>— ГЛП | ГЛП IА<br>— ГЛП | ГЛП IА<br>— НЛП | ГЛП IБ<br>— ГЛП | ГЛП IБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Глюкоза,<br>ммоль/л | <0,0001         | 0,0184          | 0,1625          | 0,9926          | <0,0001         | 0,0007          |
| АСТ,<br>ЕД/дл       | 0,0024          | 0,1189          | 0,9814          | 0,9424          | 0,3945          | 0,4036          |
| АЛТ,<br>ЕД/дл       | <0,0001         | 0,0002          | 0,7136          | 0,3923          | 0,1966          | 0,0361          |

| Показатель               | ГЛП IIА<br>— ГЛП | ГЛП IIА<br>— ГЛП | ГЛП IIА<br>— НЛП | ГЛП IIБ<br>— ГЛП | ГЛП IIБ<br>— НЛП | ГЛП IV<br>— НЛП |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Общий бил-н,<br>ммоль/л  | 0,9852           | 0,7424           | 0,9961           | 0,6608           | 0,9755           | 0,8875          |
| Креатинин,<br>ммоль/л    | 0,0036           | 0,9980           | 0,0488           | 0,5178           | <0,0001          | 0,2436          |
| Мочевина,<br>ммоль/л     | 0,0912           | 0,0264           | 0,0002           | 0,0008           | <0,0001          | 0,9947          |
| Мочевая к-та,<br>ммоль/л | <0,0001          | 0,0103           | 0,9820           | 1,0000           | 0,0038           | 0,0952          |
| Калий,<br>ммоль/л        | 0,8389           | 0,7209           | 0,4320           | 0,9447           | 0,7599           | 0,9894          |

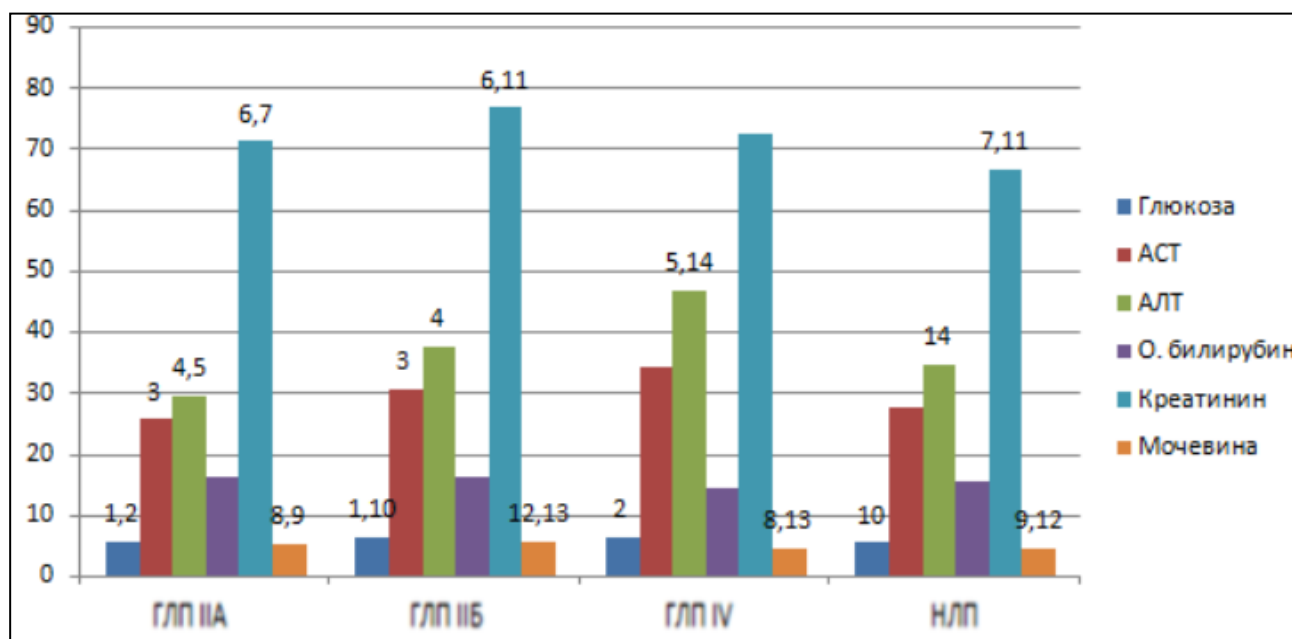


Рисунок 15 – Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови у исследуемых групп больных.

1 — ГЛП IIА→ГЛП IIБ, p<0,0001  
 2- ГЛП IIА→ГЛП IV, p=0,0184  
 3- ГЛП IIА→ГЛП IIБ, p=0,0024  
 4- ГЛП IIА→ГЛП IIБ, p<0,0001

5- ГЛП IIА→ГЛП IV, p=0,0002  
 6- ГЛП IIА→ГЛП IIБ, p=0,0036  
 7- ГЛП IIА→НЛП, p=0,0488  
 8- ГЛП IIА→ГЛП IV, p=0,0264

9- ГЛП IIА→НЛП, p=0,0002  
 10- ГЛП IIБ→НЛП, p<0,0001  
 11- ГЛП IIБ→ГЛП IV, p<0,0001  
 12- ГЛП IIБ→НЛП, p<0,0001

13- ГЛП IIБ→ГЛП IV, p=0,0008  
 14- ГЛП IV→НЛП, p=0,0361

Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с ГЛП IIБ типа по сравнению с другими группами больных, зафиксирован статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) наибольший уровень показателей углеводного и белкового обмена (концентрации в сыворотке крови глюкозы, креатинина, мочевины и мочевой кислоты).

Представляло отдельный интерес сопоставление результатов исследования атерогенных и неатерогенных показателей липидограммы с антропометрическим параметром, определяющим вероятность развития осложнений ожирения – ИФТ (рисунок 16).

Из рисунка отчетливо видно, что наибольший уровень ИФТ выявлен у пациентов с ГЛП IV типа. В тоже время уровень ХС ЛПВП и ХС неЛПВП был наименьшим у пациентов с ГЛП IV типа и НЛП, что демонстрирует отсутствие прямой взаимосвязи между наличием ожирения и степенью его выраженности и нарушением липидного обмена, прогнозирующим темпы атерогенеза.

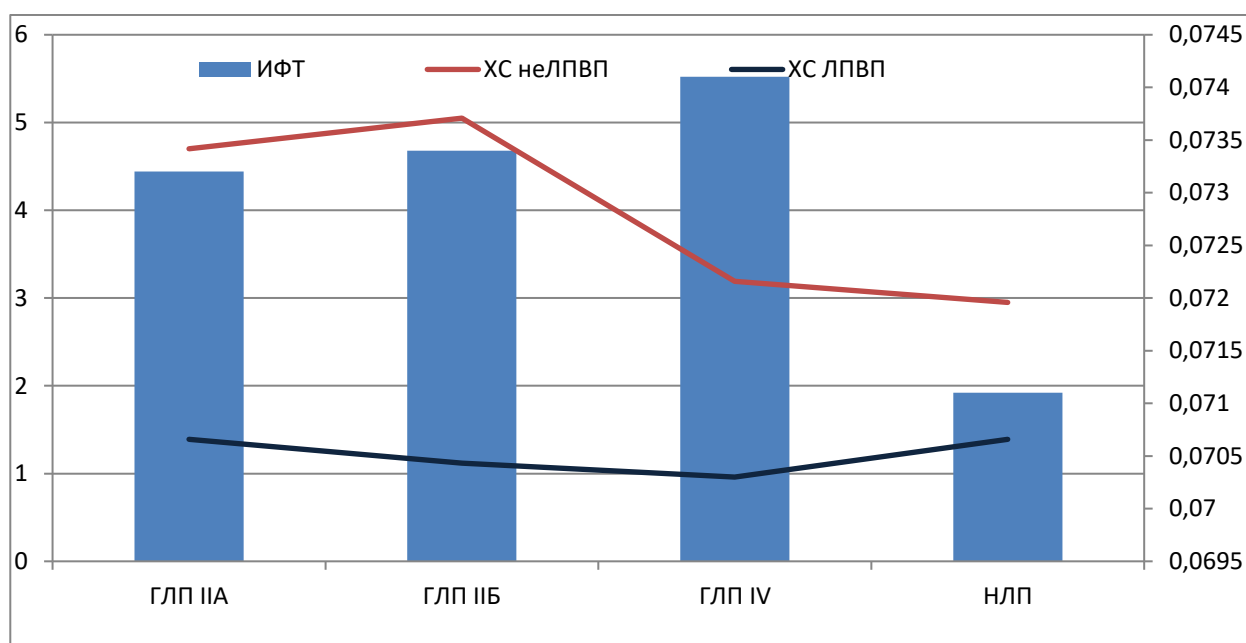


Рисунок 16 – Совокупный анализ значений ХС ЛПВП, ХС не ЛПВП и индекса формы тела (ИФТ) у исследуемых групп больных.

ХС ЛПВП:

ГЛП IIА→ГЛП IIБ  $p < 0,0001$

ГЛП IIА→ГЛП IV  $p < 0,0001$

ГЛП IIБ→ГЛП IV  $p = 0,0228$

ГЛП IIБ→НЛП  $p < 0,0001$

ГЛП IV→НЛП  $p < 0,0001$

ХС неЛПВП:

ГЛП IIА→ГЛП IIБ  $p = 0,0000$

ГЛП IIА→ГЛП IV  $p = 0,0000$

ГЛП IIА→НЛП  $p = 0,0000$

ГЛП IIБ→ГЛП IV  $p = 0,0000$

ГЛП IIБ→НЛП  $p = 0,0000$

ГЛП IV→НЛП  $p = 0,0423$

Результаты исследования параметров системы гемостаза выявили наличие статистически значимых ( $p=0,033$ ) различий между исследуемыми группами только по уровню фибриногена, с наибольшим его значением у пациентов с ГЛП ПБ типа (таблица 34).

Таблица 34 – Сравнение групп по показателям система гемостаза ( $M \pm SD$ )

| Показатель           | ГЛП ПА<br>(N=482) | ГЛП ПБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>P |
|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------|
| Фибриноген,<br>мг/дл | 430,5 ± 140,6     | 401,5 ± 141,7     | 358,1 ± 173,5    | 392,3 ± 175,6 | 0,0335       |
| ПА,<br>%             | 97,9 ± 25,1       | 99,7 ± 24,6       | 100,6 ± 23,1     | 101,5 ± 30,1  | 0,7384       |
| ПВ,<br>сек           | 14,9 ± 3,76       | 15,0 ± 3,38       | 18,4 ± 18,2      | 16,2 ± 5,79   | 0,9029       |
| МНО                  | 1,08 ± 0,34       | 1,06 ± 0,24       | 1,03 ± 0,20      | 1,05 ± 0,27   | 0,7215       |

Анализ витаминно-минерального статуса выявил статистически значимые ( $p<0,0001$ ) различия между исследуемыми группами по уровню бета-каротина и витамина Е, с их наибольшими значениями у пациентов с ГЛП ПА типа и ГЛП ПБ типа (таблица 35).

Таблица 35 – Сравнение групп по показателям витаминно-минерального статуса ( $M \pm SD$ )

| Показатель                        | ГЛП ПА<br>(N=482) | ГЛП ПБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>P |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------|
| Бета-каротин,<br>мкг/дл           | 22,6 ± 15,72      | 18,7 ± 14,28      | 9,11 ± 7,89      | 16,6 ± 10,90  | <0,0001      |
| Витамин Е,<br>мг/дл               | 1,35 ± 1,51       | 1,51 ± 0,54       | 1,12 ± 0,28      | 1,06 ± 0,32   | <0,0001      |
| Витамин С,<br>мг/дл               | 0,89 ± 1,59       | 0,74 ± 0,33       | 0,73 ± 0,18      | 0,74 ± 0,24   | 0,3129       |
| Витамин В <sub>2</sub> ,<br>нг/мл | 8,78 ± 6,48       | 8,84 ± 7,97       | 7,55 ± 5,08      | 7,60 ± 4,38   | 0,5665       |
| Витамин В <sub>6</sub> ,<br>нг/мл | 8,37 ± 2,92       | 8,25 ± 2,36       | 7,56 ± 2,31      | 8,06 ± 2,29   | 0,8486       |

| Показатель          | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>Р |
|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------|
| Кальций,<br>ммоль/л | 2,51 ± 1,67       | 2,41 ± 0,22       | 2,34 ± 0,18      | 2,33 ± 0,28   | 0,3028       |
| Магний,<br>ммоль/л  | 0,99 ± 1,83       | 0,86 ± 0,11       | 0,86 ± 0,08      | 0,85 ± 0,26   | 0,0971       |

Результаты исследования показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, представленные в таблице 36, выявили статистически значимые ( $p=0,029$ ) различия между исследуемыми группами только по уровню глутатионредуктазы (ГР) (фермента антиоксидантной защиты — АОЗ).

Таблица 36 – Сравнение групп по показателям системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты ( $M \pm SD$ )

| Показатель,<br>норма | ГЛП IА<br>(N=482) | ГЛП IБ<br>(N=346) | ГЛП IV<br>(N=49) | НЛП<br>(N=79) | Уровень<br>Р |
|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------|
| МДА,<br>нмоль/мл     | 3,04 ± 1,34       | 3,16 ± 1,18       | 2,98 ± 1,31      | 2,87 ± 0,75   | 0,4644       |
| ГП,<br>Ед/г Hb       | 24,0 ± 21,25      | 22,4 ± 7,68       | 22,5 ± 7,08      | 22,9 ± 8,00   | 0,9655       |
| ГР,<br>Ед/г Hb       | 1,77 ± 1,97       | 1,91 ± 1,60       | 1,63 ± 0,42      | 1,52 ± 0,60   | 0,0296       |
| СОД,<br>Ед/г Hb      | 1 560 ± 316       | 1 494 ± 266       | 1 592 ± 231      | 1 550 ± 249   | 0,0819       |

Но, обращает на себя внимание повышенный уровень МДА и сниженный уровень содержания в крови ГП и ГР у пациентов всех исследуемых групп, свидетельствующий у них о повышении активности системы перекисного окисления липидов и снижении активности АОЗ.

Результаты исследования гликозилированного гемоглобина, инсулина, С-пептида и индекса инсулинорезистентности не выявили статистически значимых различий между исследуемыми группами, в связи с чем не были включены в итоговое описание.

Обобщенный сравнительный анализ параметров ПС у пациентов с нарушением липидного обмена относительно пациентов с НЛП представлен в таблице 37.

Таблица 37 – Итоговый анализ сравнения параметров ПС пациентов с ГЛП в сравнении с пациентами с НЛП

| Показатель                       | ГЛП ПА                   | ГЛП ПБ                   | ГЛП IV                  |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Боли в сердце                    | ↑ в 4 раза,<br>p=0,0030  | ↑ в 4 раза,<br>p=0,0040  |                         |
| Повышение АД                     | ↑ в 3 раза,<br>p=0,0406  |                          | ↑ в 4 раза,<br>p=0,0191 |
| Избыточная МТ                    | ↑в 1,5 раза,<br>p=0,0269 | ↑в 1,5 раза,<br>p=0,0110 |                         |
| Эпизоды депрессии ST —           | ↑в 30 раз,<br>p=0,0147   | ↑ в 12 раз,<br>p=0,0018  |                         |
| ФВ,<br>% — ЭХОКГ                 |                          | ↓ 7%,p=0,0069            |                         |
| Масса тела,<br>кг                | ↓ 10%, p=0,0244          |                          |                         |
| Общая жидкость,<br>л             | ↓ 10%, p=0,0027          |                          |                         |
| СОУ/МТ                           | ↑28%, p=0,0481           |                          |                         |
| ЭП/МТ                            |                          | ↓ 2%, p=0,0000           |                         |
| ЭП/ММ                            | ↓ 8%, p=0,0424           |                          |                         |
| Холестерин,<br>мг — ФП           |                          |                          | ↑97%, p=0,0024          |
| Натрий,<br>мг — ФП               |                          |                          | ↑72%, p=0,0054          |
| Вит. В <sub>1</sub> ,<br>мг — ФП |                          |                          | ↑48%, p=0,0205          |
| Вит. В <sub>2</sub> ,<br>мг — ФП |                          |                          | ↑58%, p=0,0122          |
| Ниацин,<br>мг — ФП               |                          |                          | ↑55%, p=0,0267          |
| ОХС,<br>ммоль/л                  | ↑28%, p<0,0001           | ↑42%, p<0,0001           |                         |
| ТГ,<br>ммоль/л                   |                          | ↑140%, p<0,0001          | ↑161%, p<0,0001         |

|                              |                |                |                |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Х С ЛПВП,<br>ммоль/л         |                | ↓19%, p<0,0001 | ↓31%, p<0,0001 |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л          | ↑48%, p<0,0001 | ↑59%, p<0,0001 |                |
| ХС неЛПВП,<br>ммоль/л        | ↑59%, p<0,0001 | ↑71%, p<0,0001 | ↑8%, p<0,0001  |
| Глюкоза,<br>ммоль/л          |                | ↑17%, p<0,0001 | ↑17%, p=0,0007 |
| АЛТ,<br>ЕД/дл                |                |                | ↑36%, p=0,0361 |
| Креатинин,<br>ммоль/л        | ↑7%, p=0,0488  | ↑15%, p<0,0001 |                |
| Мочевина,<br>ммоль/л         | ↑18%, p<0,0001 | ↑27%, p<0,0001 |                |
| Мочевая кислота,<br>мкмоль/л |                | ↑14%, p=0,0038 |                |

Суммируя полученные данные можно сделать вывод, что наиболее выраженные изменения пищевого статуса выявлены у пациентов с ГЛП ПА типа. С многоплановыми отличиями от параметров пищевого статуса у пациентов без нарушений липидного обмена, затрагивающих показатели состава тела и энергетического обмена, клинического статуса и биохимического анализа крови.

У пациентов с ГЛП IV типа выявлены характерные отклонения от нормы по параметрам фактического питания и, как следствие, биохимического анализа крови, таких как уровень ТГ, глюкозы и АЛТ. Что согласуется с обозначением в научных публикациях данного типа ГЛП, как «дислипидемия связанная с метаболизмом».

Выявленной особенностью пищевого статуса пациентов с ГЛП ПБ типа являются доминирующие отклонения показателей биохимического анализа крови, затрагивающие не только параметры липидного спектра крови, но и параметры углеводного и пуринового обменов.

Межгрупповой сравнительный анализ параметров пищевого статуса у пациентов с разным типом ГЛП представлен в таблице 38, из которой видно, что у пациентов с ГЛП IV типа наименьшие КДР и КСР, но наибольшие КДО и КСО, что объясняется ремоделированием сердца на фоне выраженного ожирения. Но у пациентов с ГЛП ПА и ПБ типов выше уровень САД и больше интервалы ЭКГ!



У пациентов с ГЛП IV типа повышены и ЭП и ЭП/МТ, т.е. самый высокий энергетический обмен. Самая высокая скорость окисления жиров. Избыток БЖУ приводит к избытку поступления энергии и отложению жира в депо. У пациентов с ГЛП IIА типа снижена СОЖ и СОЖ/МТ и поступающие в организм жиры накапливаются в организме не в виде энергии, а в виде липидов и липопротеидов.

Таблица 38 – Итоговый анализ сравнения параметров ПС между типами ГЛП

| Показатель                | ГЛП IIА — ГЛП   | ГЛП IIА –ГЛП IV         | ГЛП IIБ -ГЛП IV         |
|---------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| САД,<br>ммрт.ст.          |                 | ↑7,5%, p=0,0241         | ↑10%, p=0,0013          |
| PQ,<br>ms                 |                 | ↑ в 2 раза,<br>p=0,0206 | ↑ в 2 раза,<br>p=0,0091 |
| QT,<br>ms                 |                 | ↑ в 2 раза,<br>p=0,0021 | ↑ в 2 раза,<br>p=0,0032 |
| КДР,<br>см                | ↓3%, p=0,0006   | ↓5%, p=0,0444           |                         |
| КСР,<br>см                | ↓4,5%, p=0,0082 |                         |                         |
| КДО,<br>мл                |                 | ↓22%, p=0,0028          | ↓17%, p=0,0306          |
| КСО,<br>мл                |                 | ↓25%, p=0,0154          |                         |
| Масса тела,<br>кг         | ↓5,5%, p=0,009  | ↓15%, p=0,001           |                         |
| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> |                 | ↓9%, p=0,047            |                         |
| ЖМ/МТ                     | ↓6,5%, p=0,001  |                         |                         |
| ТМ,<br>кг                 |                 | ↓11%, p=0,011           | ↓10,5%, p=0,034         |
| ММ,<br>кг                 | ↓7%, p=0,048    | ↓16%, p=0,002           |                         |
| ММ/МТ                     | ↓10%, p=0,042   |                         |                         |
| ОЖ,<br>кг                 |                 | ↓15%, p=0,003           |                         |

|                         |                |                          |                         |
|-------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|
| ЭП,<br>ккал             |                | ↓17%, p=0,002            |                         |
| ЭП/МТ                   |                | ↓8%, p=0,006             |                         |
| СОЖ,<br>г/сутки         |                | ↓33%, p=0,001            | ↓26%, p=0,042           |
| СОЖ/МТ                  |                | ↓29%, p=0,002            | ↓15%, p=0,010           |
| СОБ,<br>г/сутки         |                | ↓16%, p=0,012            | ↓15%, p=0,040           |
| Белки,<br>г — ФП        |                | ↓23%, p=0,0141           |                         |
| Холестерин,<br>мг — ФП  |                | ↓55%, p<0,0001           | ↓55%, p=0,0007          |
| Добав. сахар,<br>г — ФП |                | ↓в 2,5 раза,<br>p=0,0309 |                         |
| ПВ,<br>г — ФП           |                | ↓35%, p=0,0111           | ↓39%, p=0,0134          |
| ОХС,<br>ммоль/л         | ↓10%, p<0,0001 | ↑33%, p<0,0001           | ↑49%, p<0,0001          |
| ТГ,<br>ммоль/л          | ↓54%, p<0,0001 | ↓57%, p<0,0001           |                         |
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л     | ↑24%, p<0,0001 | ↑45%, p<0,0001           | ↑17%, p=0,0228          |
| ХС неЛПВП,<br>ммоль/л   | ↓7%, p=0,0000  | ↑47%, p=0,0000           | ↑58%, p=0,0000          |
| ХС ЛПОНП,<br>ммоль/л    | ↓54%, p<0,0001 | ↓58%, p<0,0001           |                         |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л     | ↓7%, p=0,0159  | ↑88%, p<0,0001           | ↑ в 2 раза,<br>p<0,0001 |
| КА                      | ↓33%, <0,0001  |                          | ↑32%, p<0,0001          |
| АпоВ,<br>ммоль/л        | ↓11%, p=0,0001 |                          | ↑11%, p=0,0008          |
| АпоА1,<br>ммоль/л       | ↑24%, p=0,0041 | ↑48%, p=0,0000           | ↑19%, p=0,0141          |

|                           |                |                |                |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|
| АпоВ/АпоА1                | ↓39%, p=0,0001 | ↓33%, p=0,0207 | ↑10%, p=0,0199 |
| Глюкоза,<br>ммоль/л       | ↓10%, <0,0001  | ↓10%, p=0,0184 |                |
| АСТ,<br>ЕД/дл             | ↓16%, 0,0024   |                |                |
| АЛТ,<br>ЕД/дл             | ↓21%, <0,0001  | ↓37%, p=0,0002 |                |
| Креатинин,<br>ммоль/л     | ↓7%, p=0,0036  |                |                |
| Мочевина,<br>ммоль/л      |                | ↑18%, p=0,0264 | ↑28%, p=0,0008 |
| Мочевая к-та,<br>мкмоль/л | ↓13%, p<0,0001 | ↓12%, p=0,0103 |                |

У пациентов с ГЛП IV типа относительно ГЛП IIА типа выявлено значительно большее потребление холестерина, но, при этом, значительно меньшее содержание ОХС в крови.

Наиболее выраженный негативный характер липидограмма имеет у пациентов с ГЛП IIБ типа – самый высокий из всех уровень ОХС, ХС неЛПВП, ХС ЛПНП, КА, апоВ и апоВ/апоА1. Сочетание гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии (в виде ГЛП IIБ типа) имеет наиболее атерогенное действие. Глюкоза, креатинин, мочевина и мочевая кислота крови имеют самое большое значение в группе с ГЛП IIБ типа.

Выявлена прямая взаимосвязь между выраженностью атеросклеротического процесса и типом нарушения липидного обмена. В частности, существенно большее количество пациентов с АСБ и ее осложненным течением в группах пациентов с ГЛП IIА и ГЛП IIБ типов. Отсутствие прямой взаимосвязи между выраженностью атеросклеротического процесса, параметрами антропометрии и состава тела.

Существенное снижение СОУ и повышение СОЖ у пациентов с осложненным течением АСБ, относительно пациентов трех других групп. Избыточная калорийность суточного рациона питания и потребление макронутриентов, с наибольшими значениями в группе пациентов без АС, и наибольшими значениями потребления холестерина и пищевых волокон у пациентов с осложненным течением АСБ. Существенное превышение оптимума потребления НЖК, оптимальное и субоптимальное потребление

суммы ПНЖК и ПНЖК – ω 3. У пациентов без АС и умеренно развитым АС (без клинических проявлений и осложнений) — превышение оптимума потребления ПНЖК – ω 6.

Наименее оптимальный характер питания (по дельте потребления энергии и макронутриентов) отмечен у пациентов без АС, а наиболее оптимальный — у пациентов с осложненным течением АСБ.

Несмотря на обязательную проводимую медикаментозную терапию у пациентов с АСБ и ее осложненным течением целевые параметры липидограммы не были достигнуты.

Расчет риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них ближайшие 10 лет (рисунок 17) выявил у пациентов с ГЛП существенно более высокий риск ССО (3 и 4), и наибольшее его значение у пациентов с ГЛП IIБ типа.

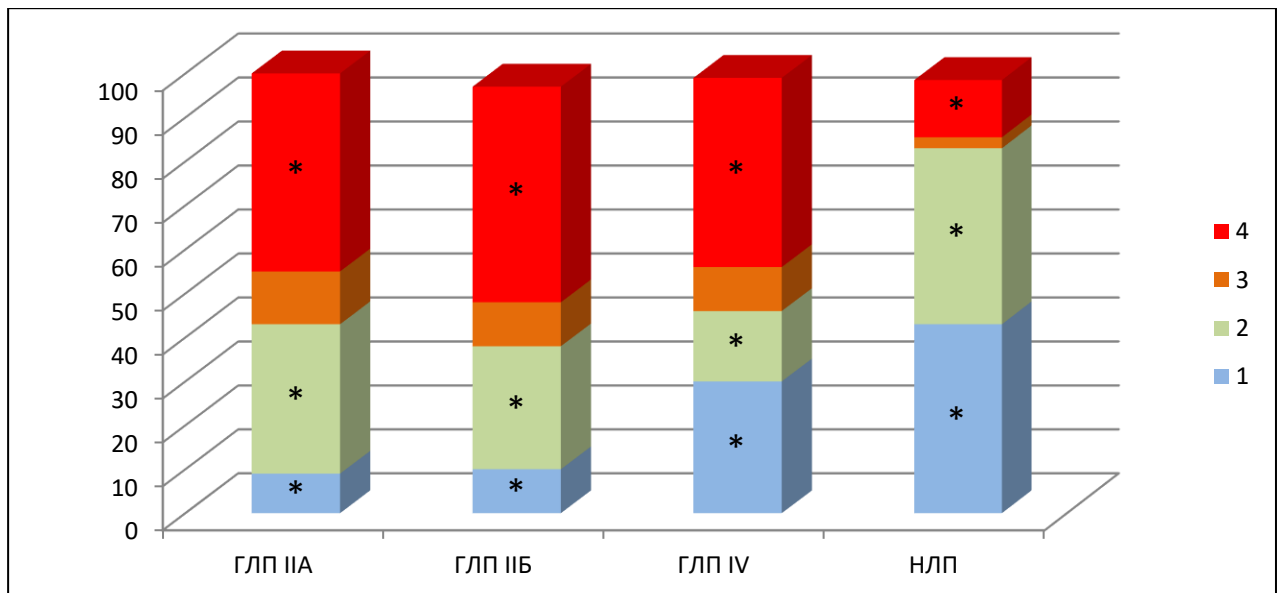


Рисунок 17 – Градация риска ССО между группами. \* —  $p < 0,05$ ,

1 — низкий риск ССО, 2 — умеренный риск ССО, 3 — высокий риск ССО, 4 — очень высокий риск ССО

### 3.2. Особенности пищевого статуса пациентов с разной степенью выраженности атеросклеротического процесса

Следующим разделом работы явилось изучение особенностей пищевого статуса пациентов с дислипидемией при разной степени выраженности атеросклеротического процесса и тяжести атеросклеротической болезни.

Для этого пациенты были поделены на 4 группы:

- Без атеросклероза (без АС)

- С развитием атеросклероза сосудов и клапанов сердца (диагностированным по данным УЗИ диагностики) (АС)
- С развитием атеросклеротической болезни в виде стенокардии напряжения (АСБ)
- С осложненным течением АСБ (наличием в анамнезе ПИКСи/или ОНМК) (Осл. АСБ).

Подробная характеристика групп больных описана в главе «Материалы и методы исследования». Возрастная характеристика – представлена в таблице 39, в которой зафиксированы статистически значимые ( $p < 0,0001$ ) различия по возрасту между исследуемыми группами больных со значительно большим возрастом (на 10-11 лет) у пациентов с осложненным течением АСБ относительно пациентов без АС.

Таблица 39 – Возрастная характеристика групп

| Показатель: | Без АС           | АС               | АСБ          | Осл. АСБ     |
|-------------|------------------|------------------|--------------|--------------|
| М ± SD      | 50,73 ±<br>11,01 | 52,51 ±<br>11,81 | 61,56 ± 8,78 | 61,30 ± 9,80 |
| Уровень P   | $<0,0001$        |                  |              |              |

Согласно гендерному соотношению (таблица 40), отмечено примерно равное значение среди лиц мужского или женского пола разной степени выраженности атеросклеротического процесса и его клинических проявлений.

Таблица 40 – Гендерная характеристика групп

| Клинические признаки | Женский<br>(N=653) | Мужской<br>(N=303) | Уровень P,<br>(df=3) |
|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Без АСБ              | 251 (38,44%)       | 114 (37,62%)       | 0,0573               |
| АС                   | 140 (21,44%)       | 58 (19,14%)        |                      |
| АСБ                  | 196 (30,02%)       | 82 (27,06%)        |                      |
| Осл. АСБ             | 66 (10,11%)        | 49 (16,17%)        |                      |

С целью выявления взаимосвязи между типом нарушения липидного обмена и выраженностью АС был произведен соответствующий расчет. Полученные данные наглядно представлены в таблице 41 и рисунке 18.

Таблица 41 — Распределение показателя «Тип ГЛП» в зависимости от распределения переменной «Диагнозы» (число человек и проценты).

| Тип ГЛП | Без АС<br>(N=342) | АС<br>(N=192) | АСБ<br>(N=247) | Осл. АСБ<br>(N=113) | Уровень<br>Р      |
|---------|-------------------|---------------|----------------|---------------------|-------------------|
| ГЛП 2А  | 202<br>(55,3%)    | 71<br>(35,9%) | 152<br>(54,7%) | 57 (49,6%)          | <b>&lt;0,0001</b> |
| ГЛП 2Б  | 138<br>(37,8%)    | 45<br>(22,7%) | 118<br>(42,4%) | 45 (39,1%)          |                   |
| Норма   | 2 (0,5%)          | 76<br>(38,4%) | (0,0%)         | 1 (0,9%)            |                   |
| ГЛП 4   | 23 (6,3%)         | 6 (3,0%)      | 8 (2,9%)       | 57 12<br>(10,4%)    |                   |

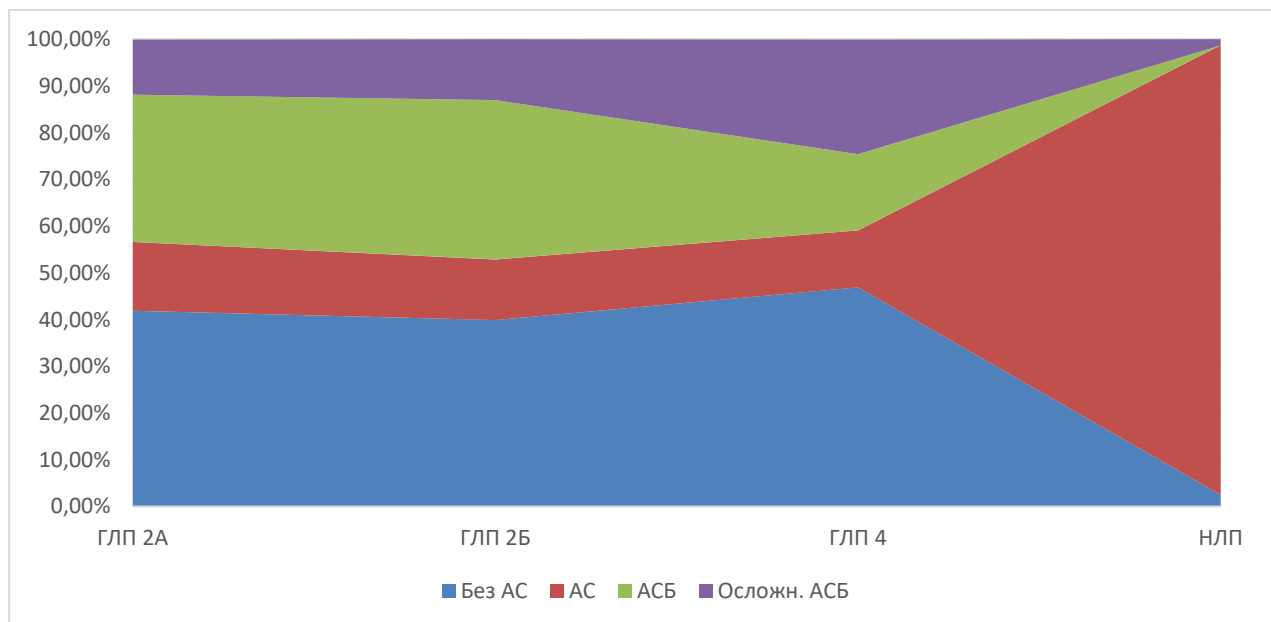


Рисунок 18. Взаимосвязь между типом ГЛП и выраженностью АС и АСБ ( $p < 0,0001$ ).

Обращает на себя внимание существенно большее количество пациентов с АСБ и ее осложненным течением в группах пациентов с ГЛП 2А и ГЛП 2Б типов.

На основании того, что у значительного количества пациентов, включенных в исследование, было диагностировано нарушение энергетического обмена (в виде избыточной массы тела или ожирения I-III степени), был произведен анализ наличия нарушения энергетического обмена среди пациентов с разной степенью выраженности АС и АСБ.

Полученные данные представлены в таблице 42. Выявлено во всех исследуемых группах (примерно в равной мере) доминирование лиц с выраженным ожирением (II-III степени). Статистической значимости по данному параметру между группам не зафиксировано ( $p=0,0949$ ).

Таблица 42 — Распределение верификации ожирения среди исследуемых групп больных (количество больных (%))

| ИМТ, группа           | Без АС<br>(N=342) | АС<br>(N=192)  | АСБ<br>(N=247) | Осл. АСБ<br>(N=113) | Уровень<br>Р |
|-----------------------|-------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------|
| Избыточная масса тела | 25 (7,3%)         | 18 (9,4%)      | 26 (10,5%)     | 1 (0,9%)            | 0,0949       |
| Ожирение I степени    | 50 (14,6%)        | 28 (14,6%)     | 30 (12,1%)     | 18 (15,9%)          |              |
| Ожирение II степени   | 90 (26,3%)        | 44 (22,9%)     | 71 (28,7%)     | 38 (33,6%)          |              |
| Ожирение III степени  | 177<br>(51,8%)    | 102<br>(53,1%) | 120<br>(48,6%) | 58 (49,6%)          |              |

Сравнительный анализ физикальных данных между исследуемыми группами больных (таблицы 43 и 44) выявил статистически значимые различия по всем изучаемым показателям: и по уровню САД ( $p=0,0010$ ) и ДАД ( $p=0,0153$ ), и по величине ЧСС ( $p=0,0006$ ) и по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой ( $p=0,0125$ ).

Таблица 43 — Сравнение групп по параметрам физикальных данных ( $M \pm SD$ )

| Параметр                     | Без АС<br>(N=342)  | АС<br>(N=192)      | АСБ<br>(N=247)     | Осл. АСБ<br>(N=113) | Уровень<br>Р |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|
| САД, мм рт.ст.               | 146,35 ±<br>18,63  | 144,51 ±<br>19,46  | 151,23 ±<br>20,75  | 143,48 ±<br>19,70   | 0,0010       |
| ДАД, мм рт.ст.               | 92,29 ±<br>11,45   | 91,76 ±<br>12,19   | 92,38 ±<br>11,96   | 88,21 ±<br>12,75    | 0,0153       |
| ЧСС, уд/мин                  | 75,98 ±<br>11,29   | 78,25 ±<br>12,88   | 73,04 ±<br>10,80   | 75,85 ±<br>14,07    | 0,0006       |
| Тест с 6-минутной ходьбой, м | 428,79 ±<br>149,73 | 348,95 ±<br>132,27 | 250,45 ±<br>110,78 | 352,53 ±<br>117,03  | 0,0125       |

Таблица 44 — Множественные попарные сравнения групп по параметрам физикальных данных (уровень P)

| Показатель                   | Без АС – АС | Без АС – АСБ  | Без АС – Осл. АСБ | АС – АСБ      | АС – Осл. АСБ | АСБ – Осл. АСБ |
|------------------------------|-------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|----------------|
| САД, мм рт.ст.               | 0,7201      | 0,0633        | 0,6112            | <b>0,0143</b> | 0,9896        | <b>0,0214</b>  |
| ДАД, мм рт.ст.               | 0,9512      | 0,9982        | <b>0,0338</b>     | 0,9176        | 0,1927        | <b>0,0313</b>  |
| ЧСС, уд/мин                  | 0,6140      | <b>0,0175</b> | 0,8214            | <b>0,0023</b> | 0,3393        | 0,6914         |
| Тест с 6-минутной ходьбой, м | 0,4283      | <b>0,0131</b> | 0,4548            | 0,3118        | 1,0000        | 0,3093         |

При этом наибольшее значение САД и ДАД и наименьшая толерантность к физической нагрузке (по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой) выявлено у пациентов в группе с АСБ.

Анализ результатов антропометрии и компонентного состава тела представлен в таблицах 45 и 46. Полученные данные позволили выявить статистически значимые различия между группами практически по всем изучаемым параметрам антропометрии.

Таблица 45 — Сравнение групп по параметрам антропометрии и состава тела (M ± SD)

| Параметр               | Без АС (N=342) | АС (N=192)     | АСБ (N=247)    | Осл. АСБ (N=113) | Уровень P         |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|-------------------|
| Рост, м                | 1,67 ± 0,10    | 1,67 ± 0,10    | 1,65 ± 0,10    | 1,66 ± 0,10      | 0,1967            |
| Масса тела, кг         | 109,45 ± 26,68 | 117,11 ± 31,08 | 103,34 ± 25,41 | 113,86 ± 27,45   | <b>&lt;0,0001</b> |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 39,19 ± 7,86   | 41,76 ± 9,82   | 37,70 ± 8,15   | 41,30 ± 7,93     | <b>&lt;0,0001</b> |
| Объем талии, см        | 106,39 ± 18,98 | 114,20 ± 21,84 | 102,75 ± 16,89 | 122,15 ± 18,10   | <b>&lt;0,0001</b> |
| Объем бедер, см        | 122,78 ± 17,00 | 122,77 ± 19,27 | 119,93 ± 16,79 | 120,32 ± 13,02   | 0,7637            |
| ОТ/ОБ                  | 1,01 ± 0,10    | 0,99 ± 0,12    | 1,00 ± 0,09    | 1,08 ± 0,10      | <b>&lt;0,0001</b> |



|                    |               |               |               |               |         |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| ИФТ                | 47,83 ± 13,37 | 54,98 ± 20,79 | 46,35 ± 11,90 | 54,11 ± 16,67 | <0,0001 |
| Жировая масса, кг  | 48,68 ± 6,03  | 46,56 ± 7,19  | 48,08 ± 7,43  | 47,65 ± 5,59  | 0,7527  |
| % ПЖТ              | 58,86 ± 10,21 | 61,36 ± 14,33 | 58,07 ± 10,08 | 59,99 ± 13,75 | 0,2844  |
| Тощая масса, кг    | 34,51 ± 8,30  | 34,90 ± 9,00  | 32,34 ± 7,46  | 33,23 ± 8,18  | 0,0799  |
| Мышечная масса, кг | 45,71 ± 10,02 | 46,32 ± 11,51 | 43,73 ± 10,68 | 44,46 ± 10,37 | 0,1545  |

Таблица 46 — Множественные попарные сравнения групп по параметрам антропометрии и состава тела (уровень P)

| Показатель             | Без АС – АС | Без АС – АСБ | Без АС – Осл. АСБ | АС – АСБ | АС – Осл. АСБ | АСБ – Осл. АСБ |
|------------------------|-------------|--------------|-------------------|----------|---------------|----------------|
| Масса тела, кг         | 0,0440      | 0,1108       | 0,4233            | <0,0001  | 0,9445        | 0,0098         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 0,0410      | 0,3063       | 0,0733            | 0,0003   | 0,9963        | 0,0016         |
| Объем талии, см        | 0,0189      | 0,3624       | <0,0001           | 0,0003   | 0,1525        | <0,0001        |
| Объем бедер, см        | 0,9787      | 0,8179       | 0,9115            | 0,9446   | 0,9892        | 0,9947         |
| ОТ/ОБ                  | 0,8942      | 0,9937       | <0,0001           | 0,9543   | <0,0001       | <0,0001        |
| ИФТ                    | 0,0006      | 0,9074       | 0,0017            | 0,0001   | 0,9813        | 0,0004         |
| Жировая масса, кг      | 0,8779      | 1,0000       | 0,9467            | 0,8426   | 0,9887        | 0,9297         |
| % ПЖТ                  | 0,5519      | 0,9406       | 0,9996            | 0,3001   | 0,8065        | 0,9562         |
| Тощая масса, кг        | 0,9961      | 0,2822       | 0,5897            | 0,1836   | 0,4390        | 0,9367         |
| Мышечная масса, кг     | 0,9987      | 0,3809       | 0,6770            | 0,2929   | 0,5696        | 0,9515         |

При том, что наибольшие значения массы тела, ИМТ, объема талии и индекса формы тела (ИФТ) зафиксированы у пациентов в группах с АС и осложненным течением АСБ. Т.е. полученные данные не продемонстрировали четкую прямую параллель между тяжестью АС и АСБ и выраженностью изменений параметров антропометрии.

На рисунке 19 представлено процентное содержание основных компонентов тела по результатам биоимпедансного анализа. Полученные результаты компонентного состава тела в исследуемых группах больных согласуются с результатами их антропометрического исследования. Так, наибольшее процентное содержание ЖМ, ТМ, ММ и ОЖ выявлено в группе пациентов с АС. Но при этом, у них же выявлено наименьшее количество ПЖТ. Наименьшее количество ЖМ, ММ и ОЖ выявлено в группе пациентов с АСБ.

Однако, следует уточнить, что данные биоимпедансометрии не получили достаточной степени статистической значимости и позволяют рассуждать лишь о некоторых тенденциях в компонентном составе тела в исследуемых группах больных.

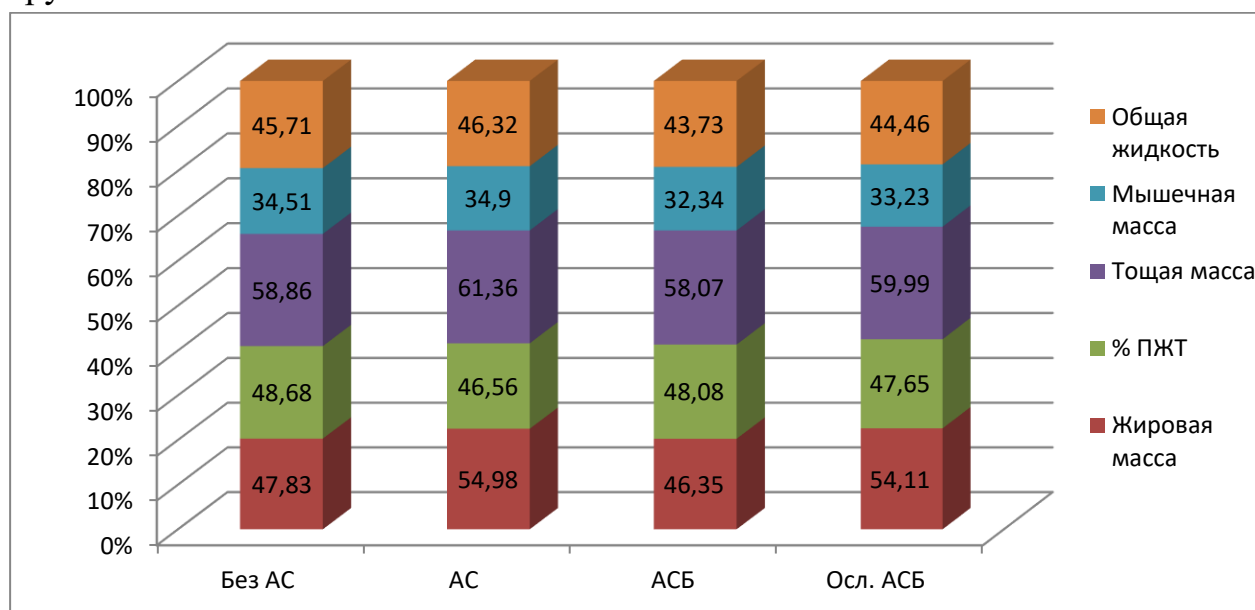


Рисунок 19. Результаты исследования компонентного состава тела в обследуемых группах больных.

Анализ результатов исследования параметров энергетического обмена представлен в таблицах 47 и 48.

Таблица 47 — Сравнение групп по параметрам энергетического обмена (M ± SD)

| Параметр          | Без АС<br>(N=342)    | АС<br>(N=192)        | АСБ<br>(N=247)       | Осл. АСБ<br>(N=113)  | Уровень<br>P |
|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| ЭП,<br>ккал/сутки | 1 819,53 ±<br>533,92 | 1 916,22 ±<br>556,68 | 1 830,49 ±<br>464,86 | 1 808,68 ±<br>457,44 | 0,4818       |
| СОУ,<br>г/сутки   | 178,68 ±<br>112,83   | 150,89 ±<br>118,86   | 148,70 ±<br>129,95   | 134,49 ±<br>110,22   | 0,0182       |
| СОЖ,<br>г/сутки   | 96,48 ±<br>57,99     | 115,56 ±<br>61,02    | 118,13 ±<br>63,73    | 124,72 ±<br>72,47    | 0,0429       |
| СОБ,<br>г/сутки   | 71,20 ±<br>26,00     | 70,65 ±<br>22,23     | 62,83 ±<br>22,96     | 69,70 ±<br>21,45     | 0,0729       |

Таблица 48 — Множественные попарные сравнения групп по параметрам энергетического обмена (уровень P)

| Показатель        | Без АС –<br>АС | Без АС –<br>АСБ | Без АС<br>–Осл.<br>АСБ | АС –<br>АСБ | АС –<br>Осл.<br>АСБ | АСБ –<br>Осл.<br>АСБ |
|-------------------|----------------|-----------------|------------------------|-------------|---------------------|----------------------|
| Параметр          | 0,7072         | 0,9996          | 0,9927                 | 0,8354      | 0,5574              | 0,9853               |
| ЭП,<br>ккал/сутки | 0,1500         | 0,1239          | 0,0485                 | 0,9847      | 0,9337              | 0,9977               |
| СОУ,<br>г/сутки   | 0,1979         | 0,1872          | 0,1049                 | 0,9925      | 0,9758              | 0,9996               |
| СОЖ,<br>г/сутки   | 0,9997         | 0,1631          | 0,9994                 | 0,1270      | 0,9968              | 0,2325               |

Выявлены статистически значимые различия между группами по скорости окисления углеводов (СОУ, p=0,0182) и скорости окисления жиров (СОЖ, p=0,0429). Для большей наглядности, полученные данные представлены на рисунке 20.

Обращает на себя вниманиесущественное отличие в окислении жиров и углеводов у пациентов в группе с осложненным течением АСБ, относительно пациентов трех других групп.

Это касается существенного снижения у них СОУ и повышения СОЖ.

На основании чего можно сделать вывод о более низкой, чем в других группах, потребности в углеводах и более высокой потребности в жирах.

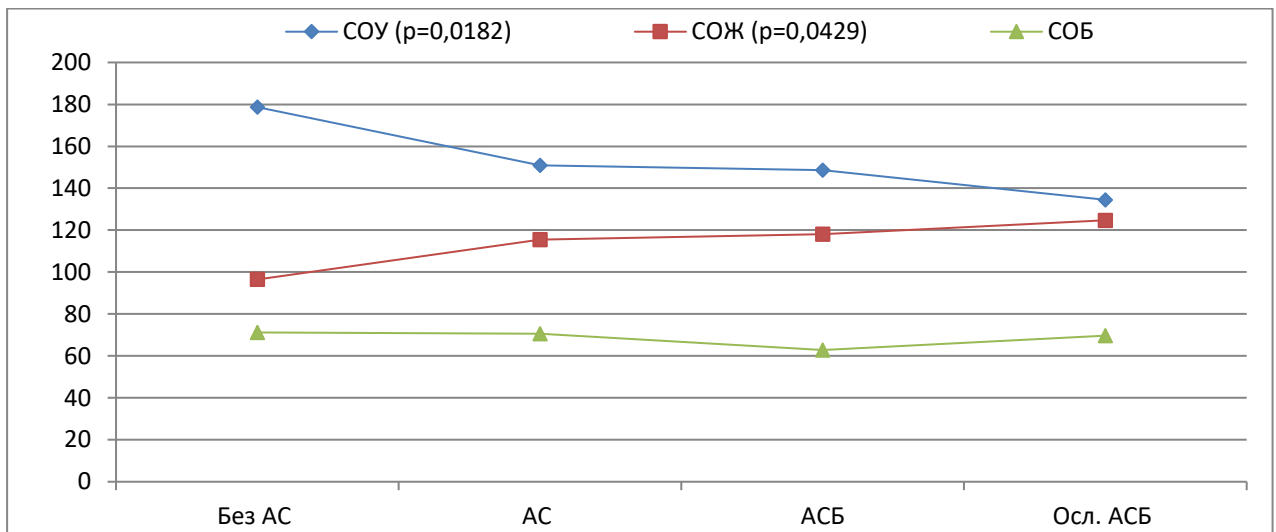


Рисунок 20. Результаты исследования обмена макронутриентов в обследуемых группах больных.

Анализ результатов фактического питания (таблицы 49 и 50) также выявил статистически значимые различия между группами практически по всем изучаемым показателям.

Таблица 49 — Сравнение групп по параметрам фактического питания (M ± SD)

| Параметр                       | Без АС<br>(N=342)   | АС<br>(N=192)       | АСБ<br>(N=247)    | Осл. АСБ<br>(N=113) | Уровень<br>P |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------------|
| Общая калорийность, ккал/сутки | 3 379,17 ± 1 721,03 | 2 921,54 ± 1 453,15 | 2 817,35 ± 994,31 | 2 834,77 ± 1 715,63 | 0,0312       |
| Белки, г/сутки                 | 119,32 ± 56,86      | 103,44 ± 48,70      | 111,89 ± 41,50    | 106,81 ± 74,17      | 0,0381       |
| %СК                            | 14                  | 14                  | 15,9              | 15                  |              |
| Жиры, г/сутки                  | 176,91 ± 107,89     | 142,52 ± 69,75      | 134,31 ± 56,22    | 131,31 ± 95,13      | 0,0010       |
| %СК                            | 47                  | 43,9                | 42,9              | 41,7                |              |
| Углеводы, г/сутки              | 336,75 ± 202,97     | 312,66 ± 197,00     | 263,29 ± 99,32    | 282,85 ± 189,75     | 0,1056       |
| %СК                            | 39,9                | 42,8                | 33,4              | 39,9                |              |
| НЖК, г/сутки                   | 57,27 ± 37,53       | 46,32 ± 25,69       | 43,52 ± 22,13     | 44,84 ± 36,38       | 0,0115       |
| %СК                            | 15,3                | 14,3                | 13,9              | 14,2                |              |
| ПНЖК, г/сутки                  | 40,29 ± 25,98       | 32,41 ± 15,80       | 31,02 ± 13,57     | 29,50 ± 18,90       | 0,0058       |

|                                 |                    |                    |                    |                    |         |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| %СК                             | 10,7               | 10                 | 10                 | 9,4                |         |
| ПНЖК -3,<br>г/сутки             | 5,00 ±<br>4,42     | 3,47 ±<br>1,69     | 3,57 ±<br>1,75     | 3,30 ±<br>2,34     | 0,0004  |
| %СК                             | 1,3                | 1,1                | 1,1                | 1                  |         |
| ПНЖК -6,<br>г/сутки             | 35,98 ±<br>24,04   | 31,63 ±<br>26,20   | 26,06 ±<br>13,66   | 23,34 ±<br>16,13   | <0,0001 |
| %СК                             | 9,6                | 9,7                | 8,3                | 7,4                |         |
| Холестерин,<br>мг/сутки         | 426,56 ±<br>304,54 | 345,67 ±<br>305,07 | 451,96 ±<br>456,52 | 434,22 ±<br>451,59 | 0,0376  |
| Моно- и<br>дисахара,<br>г/сутки | 190,21 ±<br>135,53 | 167,61 ±<br>112,10 | 151,13 ±<br>72,35  | 144,48 ±<br>89,88  | 0,2094  |
| Доб. сахар,<br>г/сутки          | 82,68 ±<br>91,17   | 77,13 ±<br>81,41   | 41,25 ±<br>40,25   | 61,35 ±<br>64,77   | 0,0463  |
| Крахмал,<br>г/сутки             | 227,79 ±<br>799,30 | 145,58 ±<br>122,25 | 96,60 ±<br>71,98   | 85,12 ±<br>76,97   | <0,0001 |
| Пищевые<br>волокна,<br>г/сутки  | 14,08 ±<br>9,84    | 13,36 ±<br>11,23   | 16,38 ±<br>9,50    | 20,54 ±<br>22,52   | 0,0209  |

Таблица 50 — Множественные попарные сравнения параметрам фактического питания (уровень P)

| Показатель                           | Без АС<br>– АС | Без АС –<br>АСБ | Без АС<br>– Осл.<br>АСБ | АС –<br>АСБ | АС –<br>Осл.<br>АСБ | АСБ –<br>Осл.<br>АСБ |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|-------------|---------------------|----------------------|
| Общая<br>калорийность,<br>ккал/сутки | 0,1954         | 0,5369          | 0,0464                  | 0,9947      | 0,8627              | 0,8171               |
| Белки,<br>г/сутки                    | 0,2362         | 0,9922          | 0,0983                  | 0,5749      | 0,9554              | 0,3387               |
| Жиры,<br>г/сутки                     | 0,1993         | 0,1881          | 0,0012                  | 0,9853      | 0,2824              | 0,6446               |
| Углеводы,<br>г/сутки                 | 0,6842         | 0,4102          | 0,1456                  | 0,9278      | 0,7118              | 0,9892               |
| НЖК, г/сутки                         | 0,2412         | 0,3094          | 0,0155                  | 0,9985      | 0,6498              | 0,8381               |

|                                 |        |        |         |        |        |        |
|---------------------------------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| ПНЖК,<br>г/сутки                | 0,4314 | 0,4805 | 0,0059  | 0,9984 | 0,2835 | 0,5301 |
| ПНЖК -3,<br>г/сутки             | 0,0436 | 0,2491 | 0,0007  | 0,9872 | 0,5591 | 0,4727 |
| ПНЖК -6,<br>г/сутки             | 0,6859 | 0,1855 | 0,0002  | 0,7168 | 0,0134 | 0,4151 |
| Холестерин,<br>мг/сутки         | 0,1222 | 0,9760 | 0,8119  | 0,1041 | 0,6437 | 0,6541 |
| Моно- и<br>дисахара,<br>г/сутки | 0,7569 | 0,8540 | 0,2212  | 0,9999 | 0,6868 | 0,8341 |
| Доб. сахар,<br>г/сутки          | 0,9927 | 0,0751 | 0,6662  | 0,1284 | 0,8006 | 0,6577 |
| Крахмал,<br>г/сутки             | 0,8263 | 0,0189 | <0,0001 | 0,1368 | 0,0013 | 0,7446 |
| Пищевые<br>волокна,<br>г/сутки  | 0,9194 | 0,3353 | 0,3331  | 0,1192 | 0,1012 | 0,9980 |

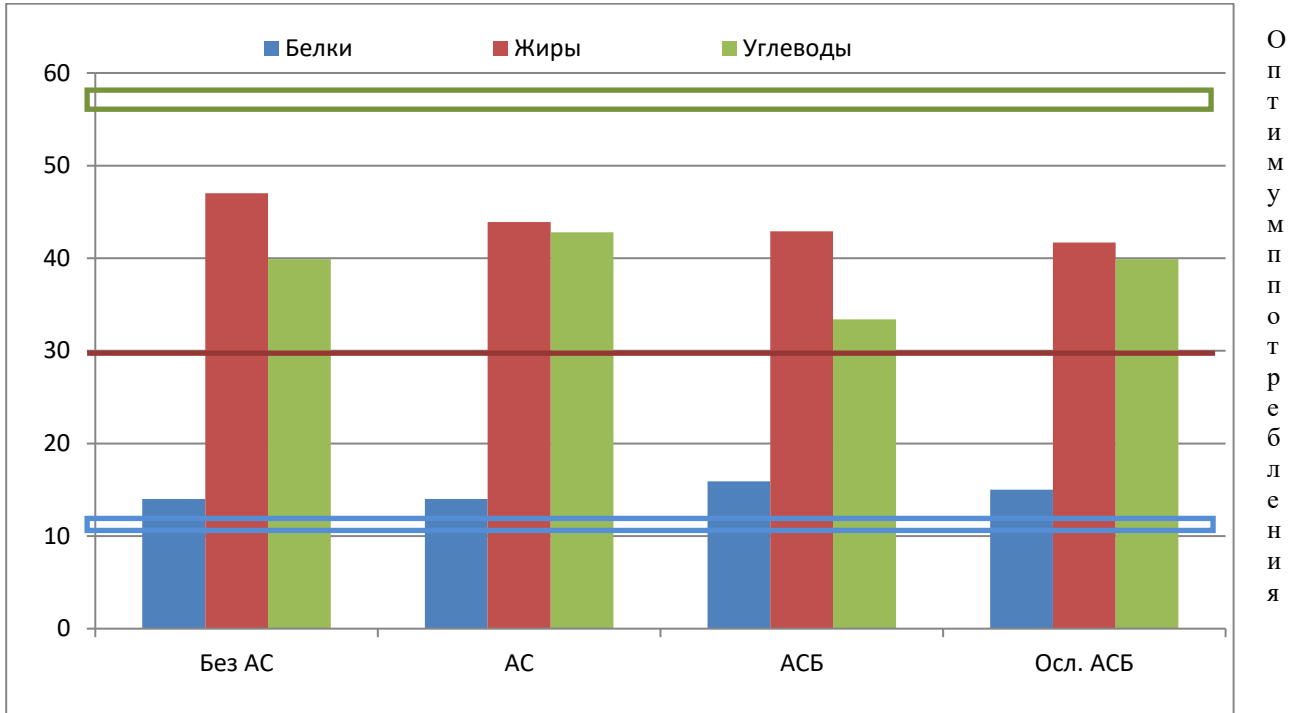
При этом, наибольшая суточная калорийность рациона питания и потребление макронутриентов выявлено в группе пациентов без АС. Однако, у пациентов с осложненным течением АСБ выявлено большее потребление холестерина и пищевых волокон.

С целью определения полноценности фактического питания пациентов был произведен расчет среднесуточного процентного содержания в нем основных нутриентов и сравнение полученных значений с оптимумом потребления. Полученные данные представлены на рисунках 21 и 22.

Во всех группах больных зафиксировано оптимальное и субоптимальное потребления белка, существенное превышение норматива потребления жиров и крайне недостаточное потребление углеводов.

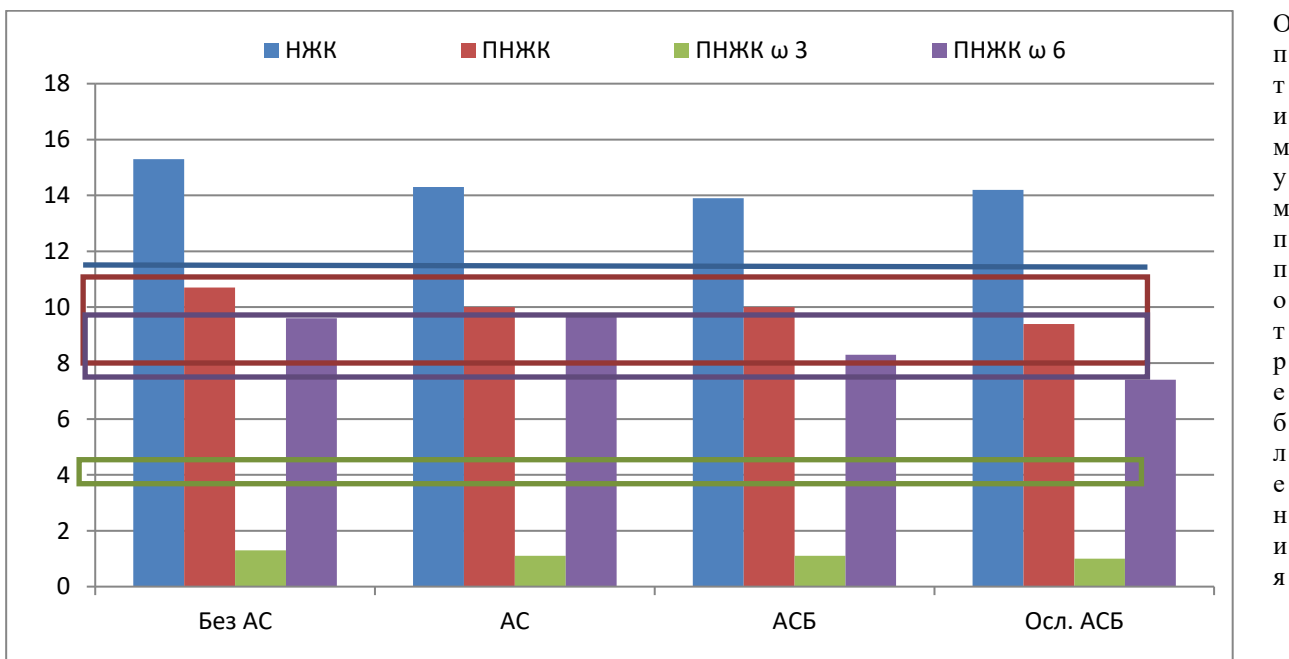
Анализ жирнокислотного состава рациона также во всех группах зафиксировал существенное превышение оптимума потребления насыщенных жиров (НЖК), оптимальное и субоптимальное потребление суммы ПНЖК и ПНЖК –  $\omega$ 3. У пациентов первой (без АС) и второй (АС) групп зафиксировано превышение оптимума потребления ПНЖК –  $\omega$  6.

На основании полученных данных можно сделать вывод о наименее оптимальном характере питания в группе пациентов без АС, а наиболее оптимальном – в группе с осложненным течением АСБ.



О П Т И М У М П О Т Р Е Б Л Е Н И Я

Рисунок 21. Сравнение содержания макронутриентов в рационах больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления.



О П Т И М У М П О Т Р Е Б Л Е Н И Я

Рисунок 22. Сравнение жирового состава рационов больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления.

Сравнение фактического потребления макроэлементов и энергии с истинными потребностями пациентов в них показало, что во всех исследуемых группах больных истинный профиль питания пациентов носит не рациональный характер (рисунок 23), характеризующийся избыточной калорийностью среднесуточного рациона питания и избыточным потреблением макроэлементов.

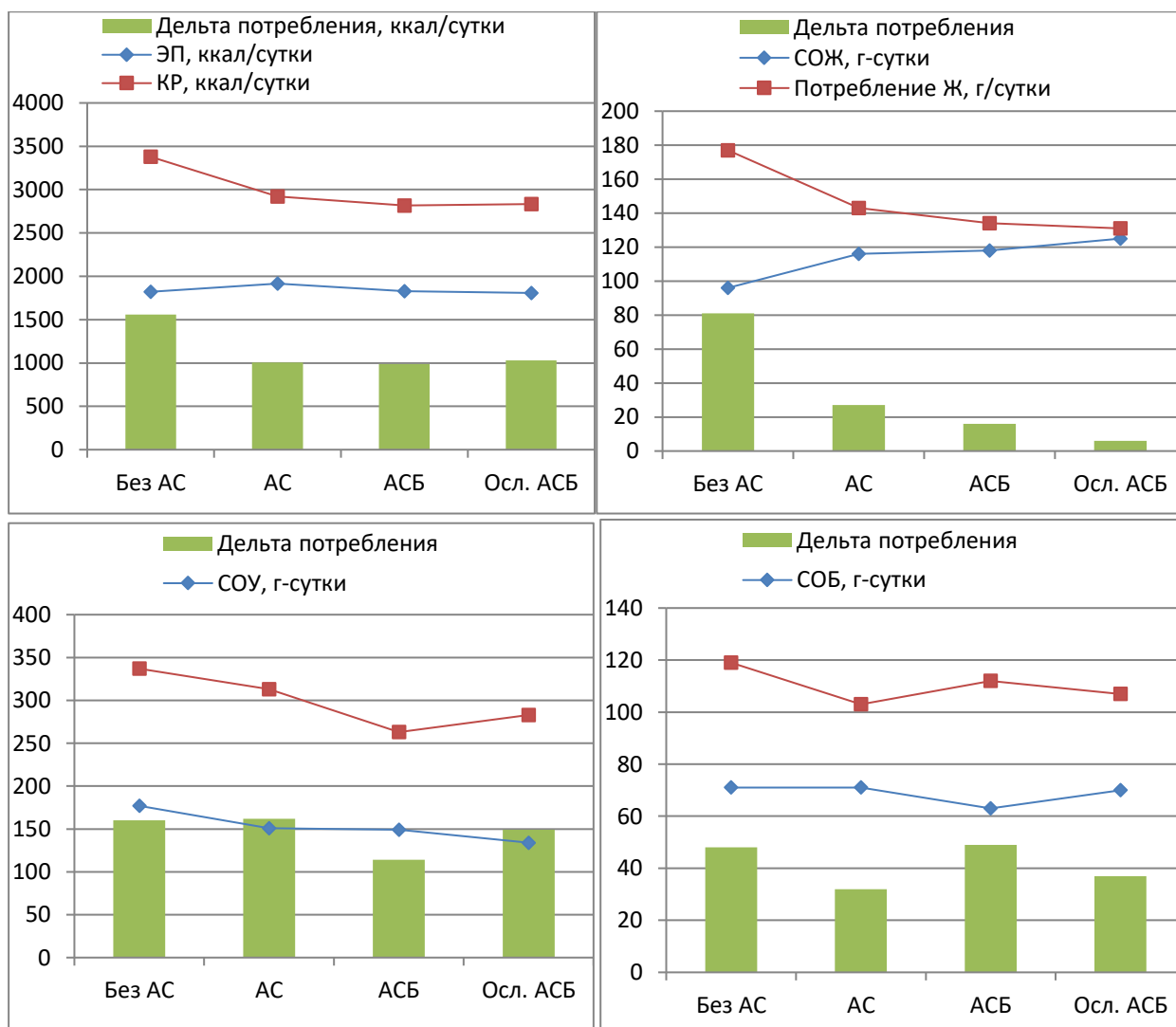


Рисунок 23. Сравнение фактического потребления энергии и макроэлементов с истинными потребностями в них (дельта потребления).

При этом, наименее функциональный характер питания выявлен у пациентов первой группы (без АС), особенно по дельте потребления энергии и жиров. Наиболее функциональный характер питания характерен для пациентов с осложненным течением АСБ.



Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови также выявил множественные различия между группами с высокой степенью статистической значимости. Прежде всего это касается липидограммы (таблицы 51 и 52), выявившей превышение целевых значений ее параметров во всех исследуемых группах. В частности, уровень ХС ЛПНП у пациентов без АС составил в среднем  $3,89 \pm 1,05$  ммоль/л, у пациентов с АС —  $3,05 \pm 0,94$  ммоль/л, у пациентов с АСБ —  $3,72 \pm 1,13$  ммоль/л и пациентов с осложненным течением АСБ —  $2,81 \pm 1,09$  ммоль/л, что не соответствует его необходимым целевым значениям для данных категорий больных — 3,0 ммоль/л, 2,6 ммоль/л, 1,8 ммоль/л и 1,4 ммоль/л, соответственно.

Таблица 51 — Сравнение групп по параметрам биохимического анализа крови (M ± SD)

| Параметр                | Без АС<br>(N=342)      | АС<br>(N=192)          | АСБ<br>(N=247)         | Осл. АСБ<br>(N=113)    | Уровень<br>P |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------|
| ОХС, ммоль/л            | $5,95 \pm 1,17$        | $5,05 \pm 1,18$        | $5,86 \pm 1,31$        | $4,74 \pm 1,23$        | <0,0001      |
| ТГ, ммоль/л             | $1,80 \pm 0,96$        | $1,52 \pm 0,96$        | $1,78 \pm 0,93$        | $1,84 \pm 0,98$        | <0,0001      |
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л     | $1,25 \pm 0,37$        | $1,30 \pm 0,40$        | $1,33 \pm 0,42$        | $1,11 \pm 0,32$        | <0,0001      |
| ХС ЛПОНП,<br>ммоль/л    | $0,82 \pm 0,44$        | $0,69 \pm 0,44$        | $0,81 \pm 0,43$        | $0,83 \pm 0,44$        | <0,0001      |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л     | $3,89 \pm 1,05$        | $3,05 \pm 0,94$        | $3,72 \pm 1,13$        | $2,81 \pm 1,09$        | <0,0001      |
| КА, ед                  | $4,11 \pm 1,46$        | $3,12 \pm 1,38$        | $3,68 \pm 1,45$        | $3,52 \pm 1,31$        | <0,0001      |
| Глюкоза,<br>ммоль/л     | $5,67 \pm 1,05$        | $5,84 \pm 1,40$        | $6,06 \pm 1,61$        | $6,52 \pm 1,90$        | <0,0001      |
| АСТ, ЕД/дл              | $29,64 \pm$<br>$21,77$ | $28,43 \pm$<br>$17,19$ | $25,91 \pm$<br>$16,72$ | $27,08 \pm$<br>$20,51$ | 0,0127       |
| АЛТ, ЕД/дл              | $36,70 \pm$<br>$29,34$ | $34,35 \pm$<br>$26,65$ | $28,87 \pm$<br>$17,98$ | $33,61 \pm$<br>$31,57$ | 0,0020       |
| Общий бил-н,<br>ммоль/л | $15,52 \pm 6,56$       | $16,23 \pm 8,18$       | $16,35 \pm 6,50$       | $15,82 \pm 8,35$       | 0,1146       |
| Креатинин,<br>ммоль/л   | $72,08 \pm$<br>$16,09$ | $67,03 \pm$<br>$15,87$ | $77,35 \pm$<br>$22,03$ | $74,29 \pm$<br>$21,07$ | <0,0001      |

|                           |                    |                    |                    |                    |         |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Мочевина,<br>ммоль/л      | 5,11 ± 1,76        | 4,46 ± 1,50        | 5,94 ± 2,02        | 5,80 ± 2,98        | <0,0001 |
| Мочевая к-та,<br>мкмоль/л | 375,69 ±<br>100,52 | 372,00 ±<br>104,02 | 374,06 ±<br>100,41 | 389,11 ±<br>121,00 | 0,7762  |
| Калий, ммоль/л            | 4,30 ± 0,32        | 4,30 ± 0,42        | 4,38 ± 0,41        | 4,48 ± 0,45        | 0,0032  |

Таблица 52 — Множественные попарные сравнения по параметрам биохимического анализа крови

| Показатель              | Уровень<br>Р<br>Без АС<br>– АС | Уровень<br>Р<br>Без АС<br>–АСБ | Уровень<br>Р<br>Без АС<br>– Осл.<br>АСБ | Уровень<br>Р<br>АС –<br>АСБ | Уровень<br>Р<br>АС –<br>Осл.<br>АСБ | Уровень<br>Р<br>АСБ –<br>Осл.<br>АСБ |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| ОХС, ммоль/л            | <0,0001                        | 0,7757                         | <0,0001                                 | <0,0001                     | 0,4837                              | <0,0001                              |
| ТГ, ммоль/л             | 0,0001                         | 0,9994                         | 0,9882                                  | 0,0004                      | 0,0026                              | 0,9788                               |
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л     | 0,6640                         | 0,1502                         | 0,0016                                  | 0,8939                      | 0,0001                              | <0,0001                              |
| ХС ЛПОНП,<br>ммоль/л    | 0,0002                         | 0,9999                         | 0,9952                                  | 0,0005                      | 0,0044                              | 0,9923                               |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л     | <0,0001                        | 0,2515                         | <0,0001                                 | <0,0001                     | 0,6377                              | <0,0001                              |
| КА, ед                  | <0,0001                        | 0,0058                         | 0,0052                                  | 0,0002                      | 0,0729                              | 0,8334                               |
| Глюкоза,<br>ммоль/л     | 0,8167                         | 0,1025                         | <0,0001                                 | 0,6931                      | 0,0037                              | 0,0400                               |
| АСТ, ЕД/дл              | 0,9388                         | 0,0330                         | 0,2251                                  | 0,2963                      | 0,5650                              | 0,9998                               |
| АЛТ, ЕД/дл              | 0,8620                         | 0,0043                         | 0,2164                                  | 0,1605                      | 0,6503                              | 0,9629                               |
| Общий бил-н,<br>ммоль/л | 1,0000                         | 0,2192                         | 0,9844                                  | 0,3797                      | 0,9846                              | 0,3766                               |
| Креатинин,<br>ммоль/л   | 0,0034                         | 0,0405                         | 0,9839                                  | <0,0001                     | 0,0195                              | 0,4213                               |

|                           |         |         |        |         |        |        |
|---------------------------|---------|---------|--------|---------|--------|--------|
| Мочевина,<br>ммоль/л      | <0,0001 | <0,0001 | 0,6988 | <0,0001 | 0,0002 | 0,0312 |
| Мочевая к-та,<br>мкмоль/л | 0,9950  | 0,9999  | 0,8536 | 0,9979  | 0,7988 | 0,8487 |
| Калий, ммоль/л            | 0,9989  | 0,5613  | 0,0134 | 0,6276  | 0,0174 | 0,5228 |

Наглядно полученные данные представлены на рисунке 24.

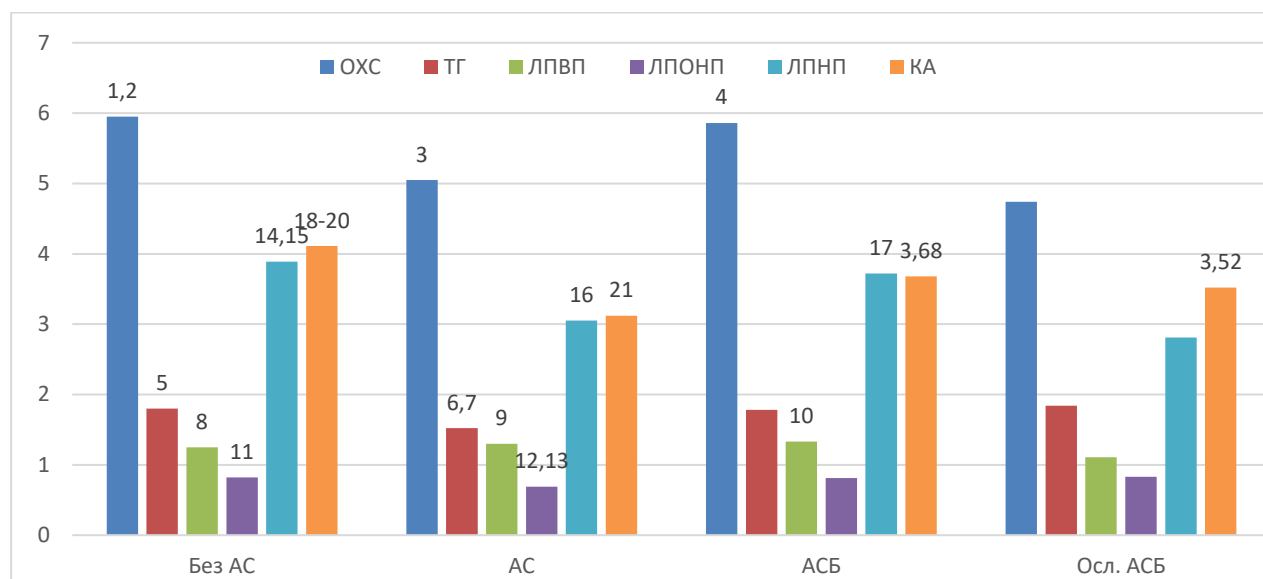


Рисунок 24. Сравнительный анализ параметров липидограммы у исследуемых групп больных

1-Без АС → АС,  $p < 0,0001$

2-Без АС → Осл. АСБ,  
 $p < 0,0001$

3-АС → АСБ,  $p < 0,0001$

4-АСБ → Осл. АСБ,  $p < 0,0001$

5-Без АС → АС,  $p = 0,0001$

6-АС → АСБ,  $p = 0,0004$

7-АС → Осл. АСБ,  $p = 0,0026$

8-Без АС → Осл. АСБ,

$p = 0,0016$

9-АС → Осл. АСБ,  $p = 0,0001$

10-АСБ → Осл. АСБ,  $p < 0,0001$

11-Без АС → АС,  $p = 0,0002$

12-АС → АСБ,  $p = 0,0005$

13-АС → Осл. АСБ,  $p = 0,0044$

14-Без АС → АС,  $p < 0,0001$

15-Без АС → Осл. АСБ,

$p < 0,0001$

16-АС → АСБ,  $p < 0,0001$

17-АСБ → Осл. АСБ,  $p < 0,0001$

18-Без АС → АС,  $p < 0,0001$

19-Без АС → АСБ,  $p = 0,0058$

20-Без АС → Осл. АСБ,

$p = 0,0052$

21-АС → АСБ,  $p = 0,0002$

На рисунке 25 представлен сравнительный анализ между группами по параметрам биохимического анализа крови. Обращает на себя внимание несколько более высокий уровень всех параметров у пациентов первой группы. Но следует заметить, что во всех обследуемых группах больных все представленные на данном рисунке параметры в среднем зафиксированы в пределах нормальных значений.

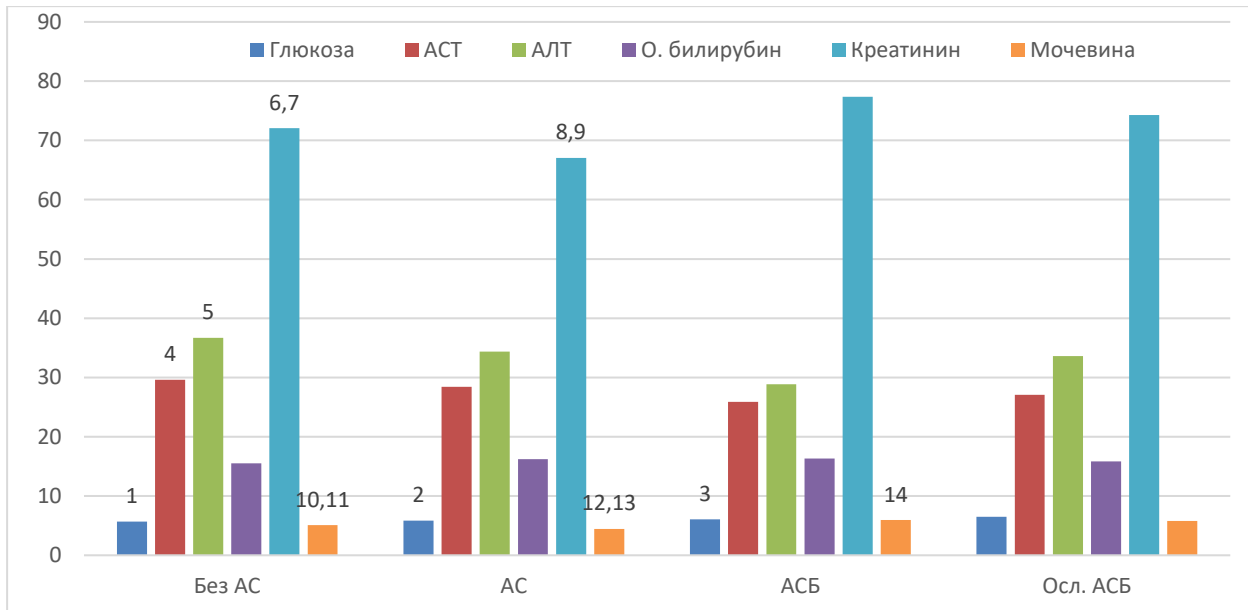


Рисунок 25. Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови у исследуемых групп больных

1-Без АС→Осл. АСБ,  $p<0,0001$

2-АС → Осл. АСБ,  $p=0,0037$

3-АСБ → Осл. АСБ,  $p=0,0400$

4-Без АС →АСБ,  $p=0,0330$

5-Без АС → АСБ,  $p=0,0043$

6-Без АС →АС,  $p=0,0034$

7-Без АС →АСБ,  $p=0,0405$

8-АС → АСБ,  $p<0,0001$

9-АС → Осл. АСБ,  $p=0,0195$

10-Без АС →АС,  $p<0,0001$

11-Без АС →АСБ,  $p<0,0001$

12-АС → АСБ,  $p<0,0001$

13-АС → Осл. АСБ,  $p=0,0002$

14-АСБ → Осл. АСБ,  $p=0,0312$

Резюмируя данный раздел работы можно заключить, что пищевой статус пациентов с нарушением липидного обмена при разной степени выраженности АС и АСБ имеет ряд отличий:

1. Существенно больший возраст пациентов с верифицированной АСБ и ее осложненным течением;
2. Наличие прямой взаимосвязи между выраженностью атеросклеротического процесса и типом нарушения липидного обмена. В частности, существенно большее количество пациентов с АСБ и ее осложненным течением в группах пациентов с ГЛП 2А и ГЛП 2Б типов;
3. Отсутствие прямой взаимосвязи между выраженностью атеросклеротического процесса, параметрами антропометрии и состава тела;
4. Существенное снижение СОУ и повышение СОЖ у пациентов с осложненным течением АСБ, относительно пациентов трех других групп;
5. Избыточную калорийность суточного рациона питания и потребление макронутриентов, с наибольшими значениями в

- группе пациентов без АС, и наибольшими значениями потребления холестерина и пищевых волокон у пациентов с осложненным течением АСБ;
6. Существенное превышение оптимума потребления насыщенных жиров (НЖК), оптимальное и субоптимальное потребление суммы ПНЖК и ПНЖК – ω 3. У пациентов без АС и умеренно развитым АС (без клинических проявлений и осложнений) — превышение оптимума потребления ПНЖК – ω 6;
  7. Наименее функциональный характер питания (по дельте потребления энергии и макронутриентов) — у пациентов без АС, а наиболее функциональный характер питания — у пациентов с осложненным течением АСБ;
  8. Отсутствие достижения целевых параметров липидограммы, несмотря на обязательную проводимую медикаментозную терапию у пациентов с АСБ и ее осложненным течением.

### **3.3. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров пищевого статуса**

С целью выявления статистически значимых взаимосвязей изучаемых параметров инструментальной диагностики пищевого статуса, параметров лабораторной диагностики и фактического питания был проведен корреляционный анализ полученных данных с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Результаты корреляционного анализа позволили выявить множественные статистически значимые взаимосвязи между изучаемыми показателями. В частности, умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребляемого холестерина (по результатам исследования фактического питания) и массой тела (рисунок 26).

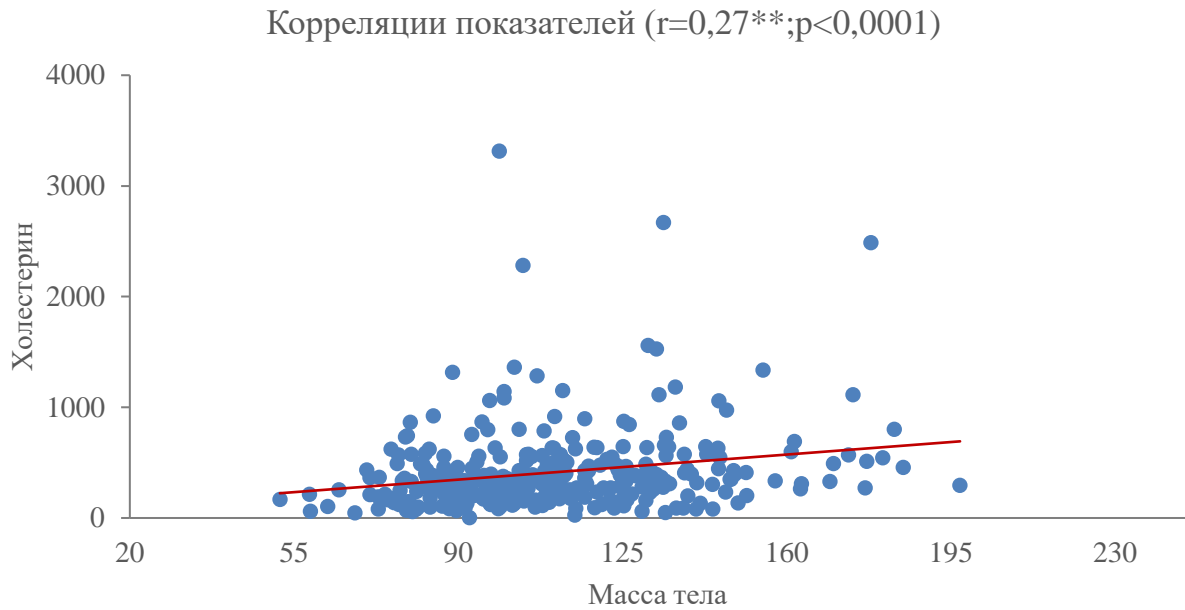


Рисунок 26. Прямая корреляционная зависимость между уровнем холестерина пищи и массой тела пациентов.

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребляемого холестерина пищи и объемом талии (рисунок 27).

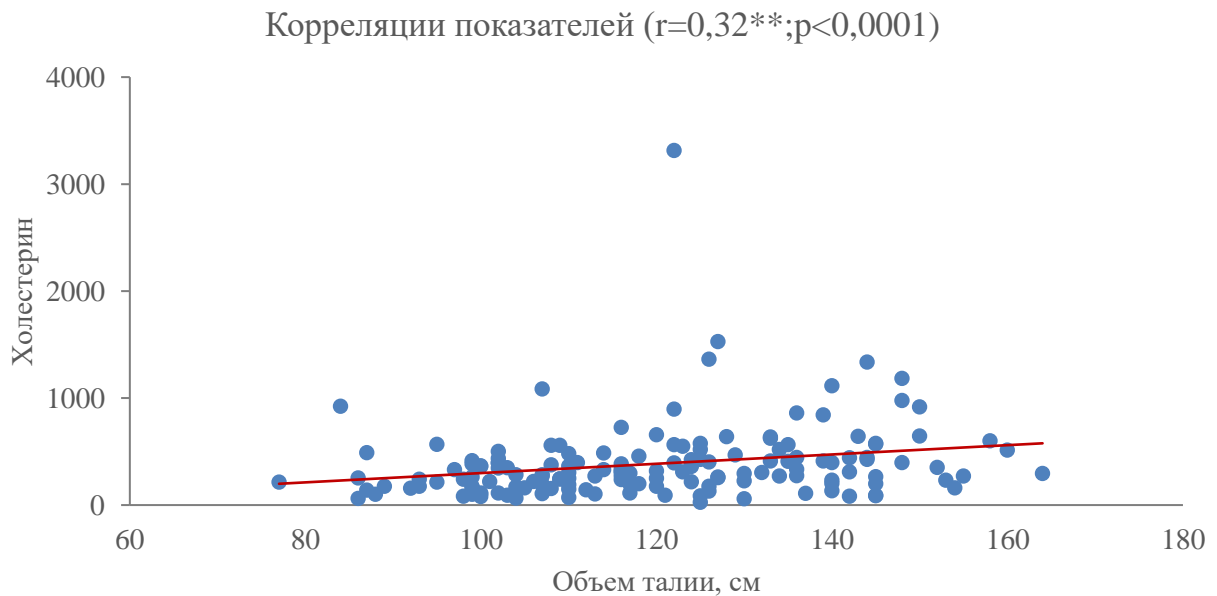


Рисунок 27. Прямая корреляционная зависимость между уровнем холестерина пищи и объемом талии пациентов.

Прямую взаимосвязь между уровнем потребляемого железа и массой тела (рисунок 28).

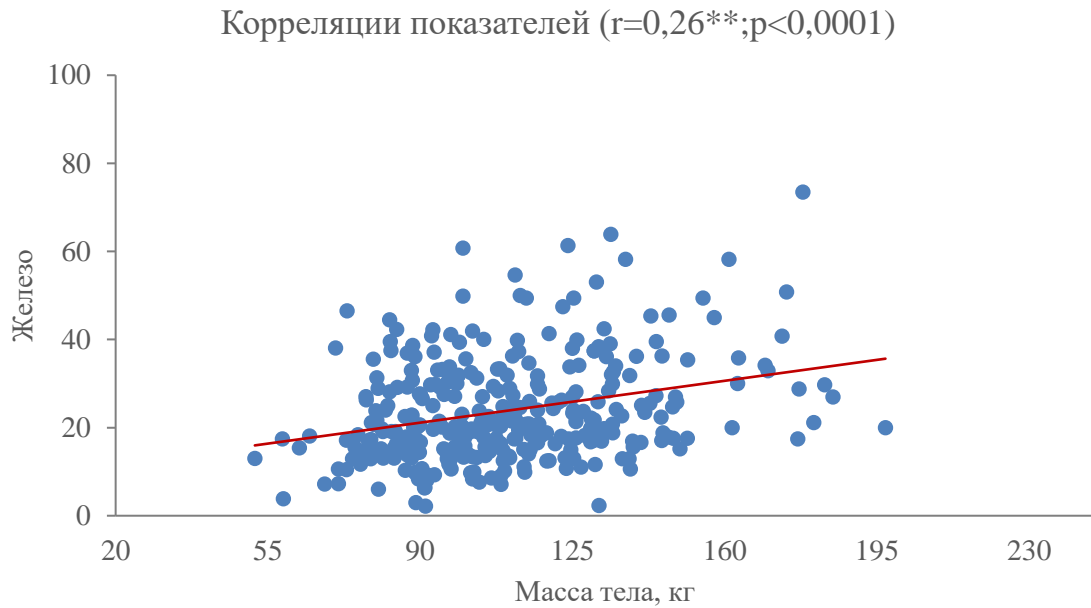


Рисунок 28. Прямая корреляционная зависимость между уровнем железа пищи и массой тела.

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребляемого витамина В<sub>1</sub> и объемом талии (рисунок 29).

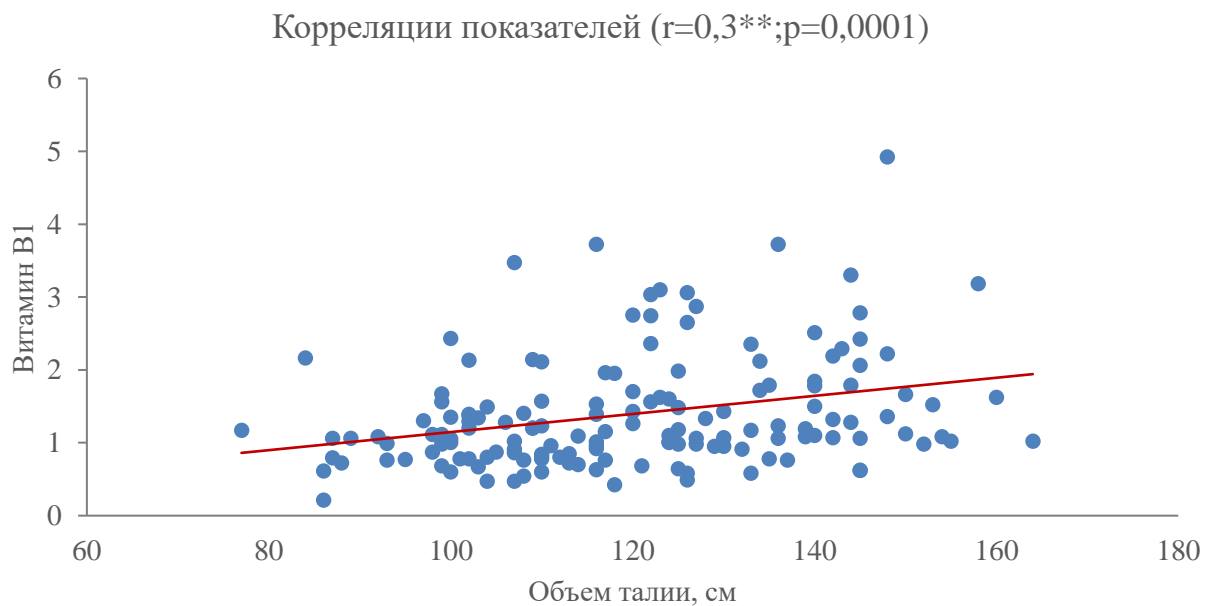


Рисунок 29. Прямая корреляционная зависимость между уровнем витамина В<sub>1</sub> и объемом талии.

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления насыщенных жирных кислот и тощей массой тела (рисунок 30).

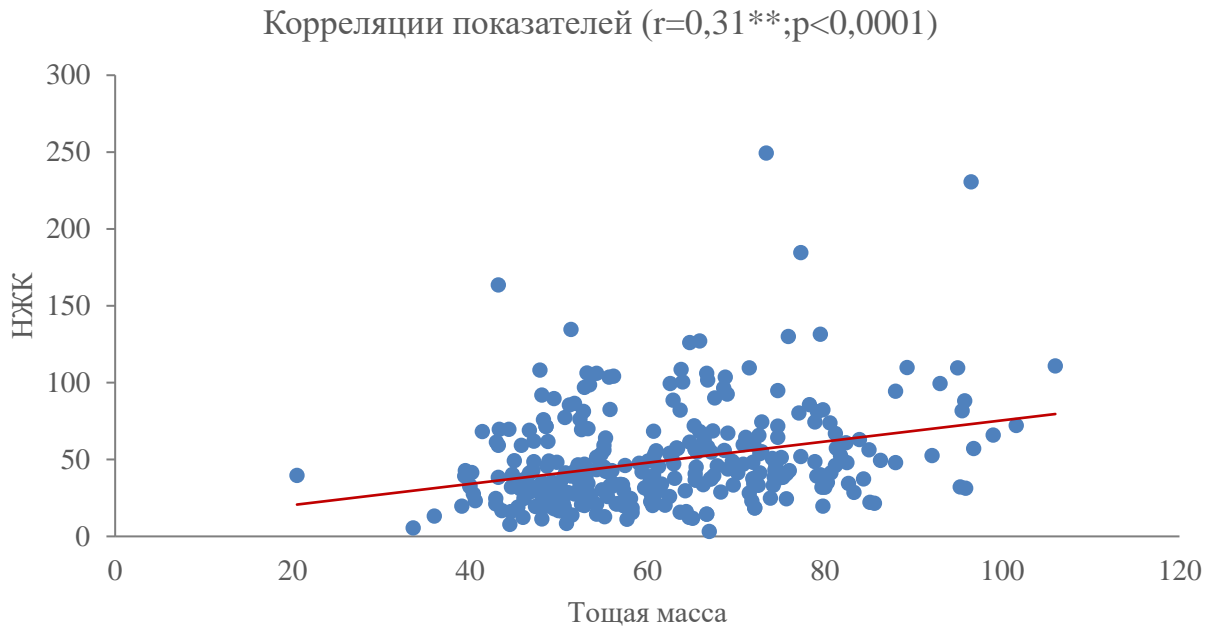


Рисунок 30. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления НЖК и тощей массой тела

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления НЖК и мышечной массой тела (рисунок 31).

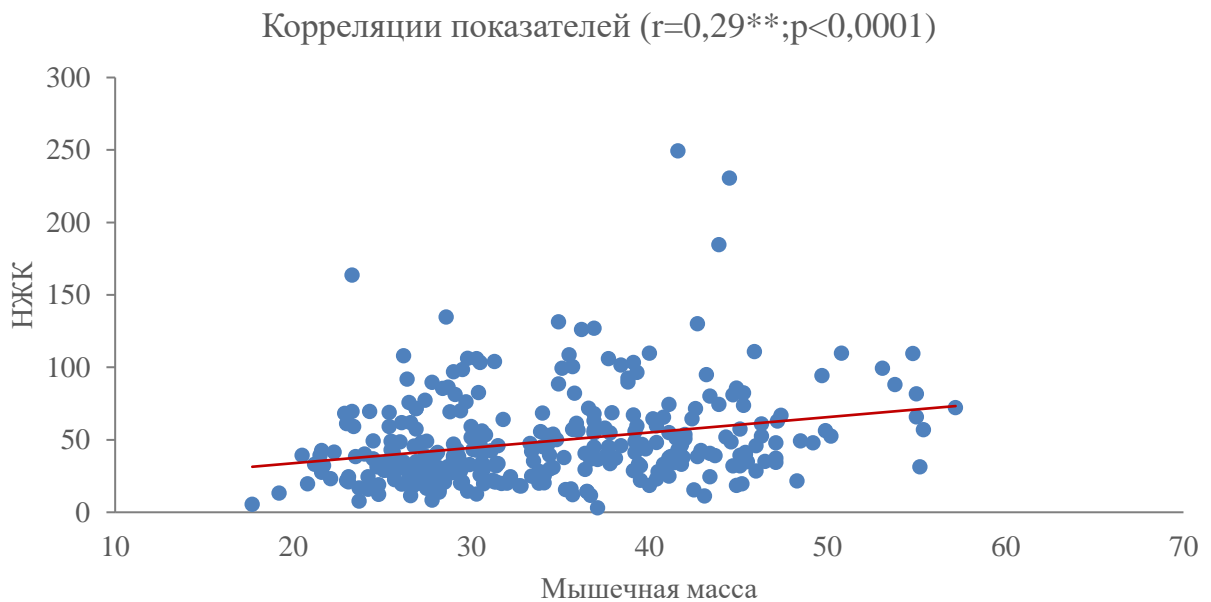


Рисунок 31. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления НЖК и мышечной массой тела

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления фосфора и тощей массой тела (рисунок 32).



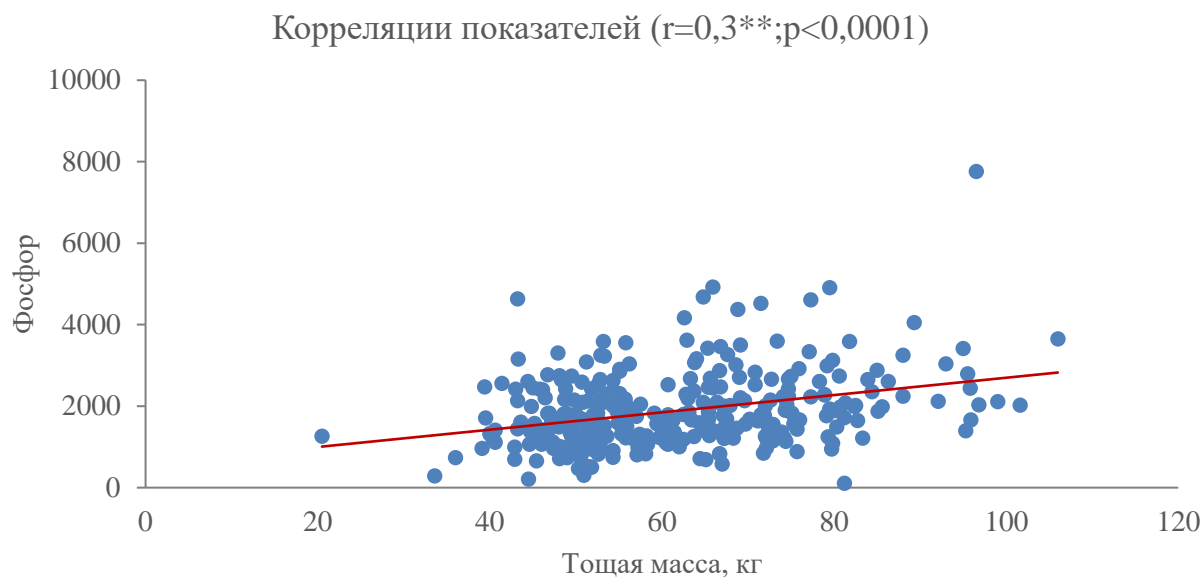


Рисунок 32. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления фосфора и тощей массой тела

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления фосфора и общей жидкостью организма (рисунок 33).

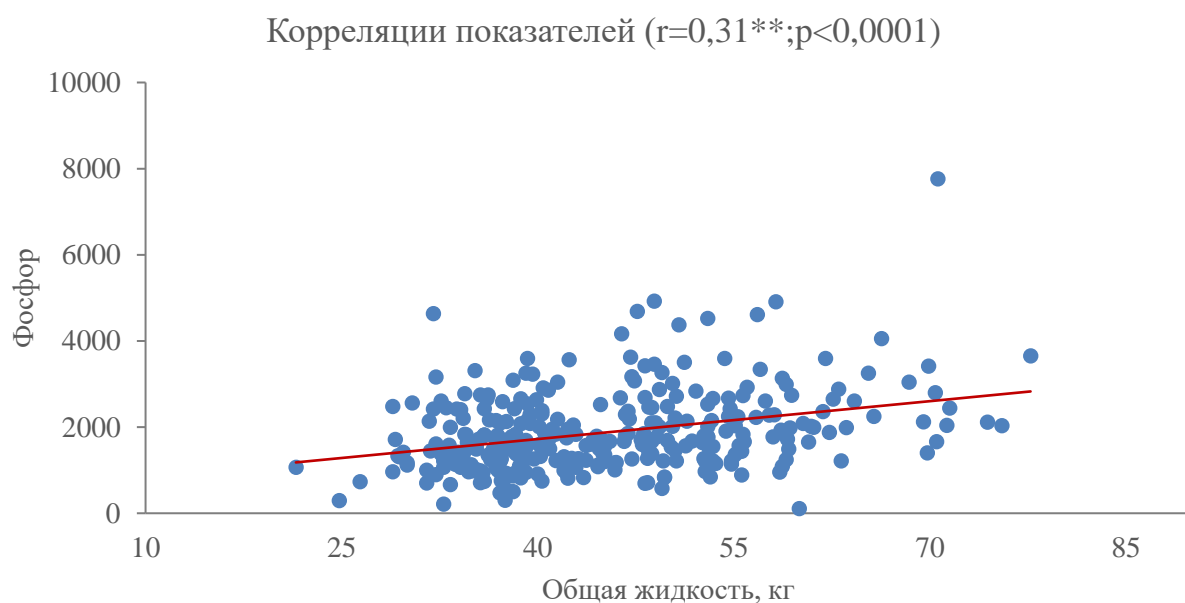


Рисунок 33. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления фосфора и общей жидкостью организма

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления витамина  $B_{12}$  и мышечной массой (рисунок 34).

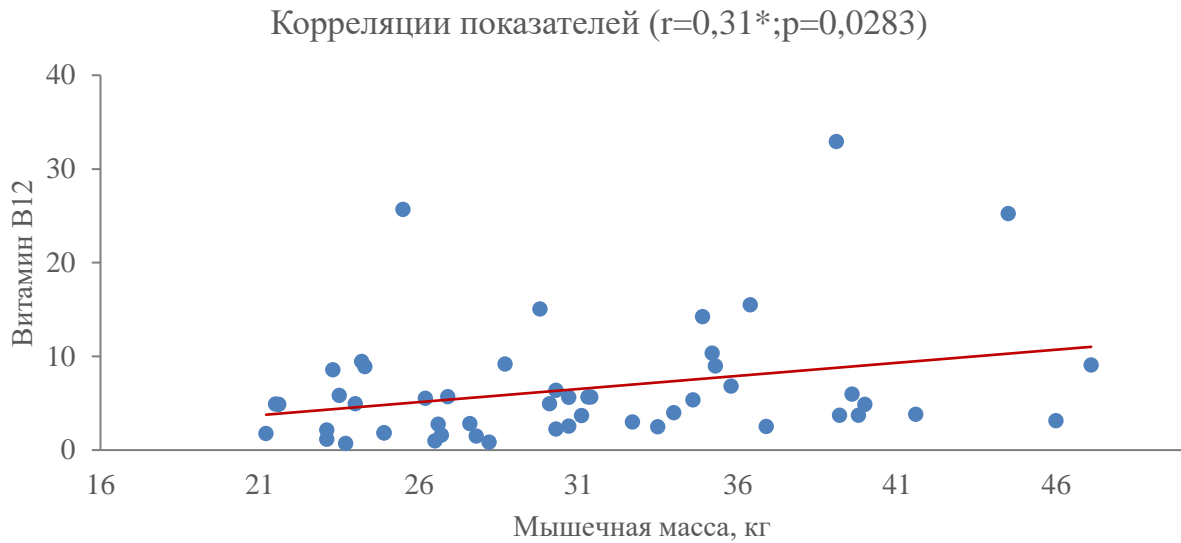


Рисунок 34. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления витамина В<sub>12</sub> и мышечной массой

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления НЖК и энерготратами покоя (рисунок 35).

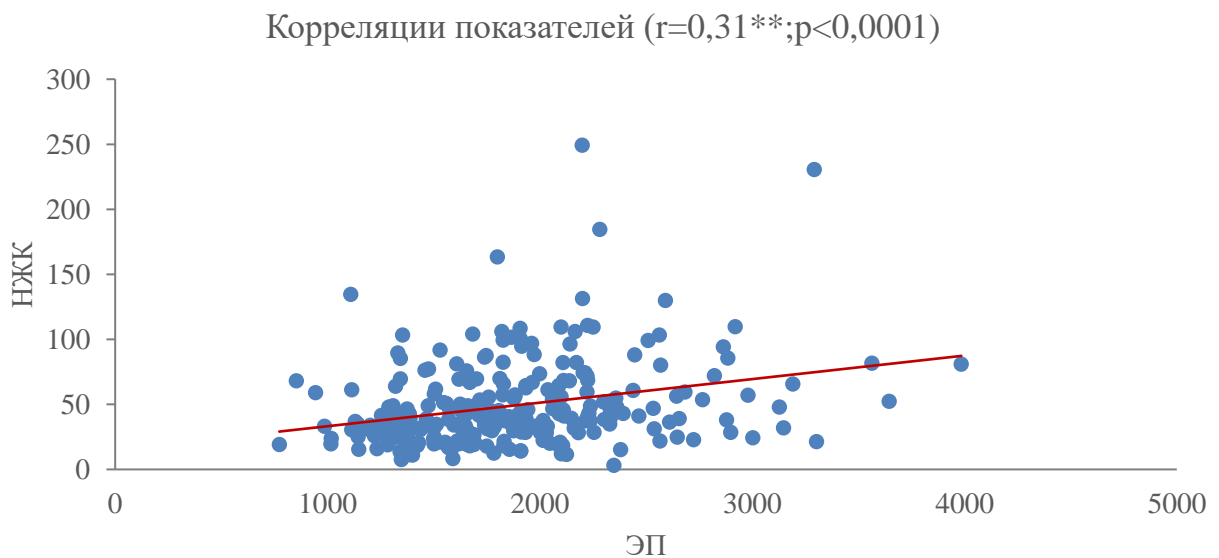


Рисунок 35. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления НЖК и энерготратами покоя

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления НЖК и скоростью окисления белка (рисунок 36).

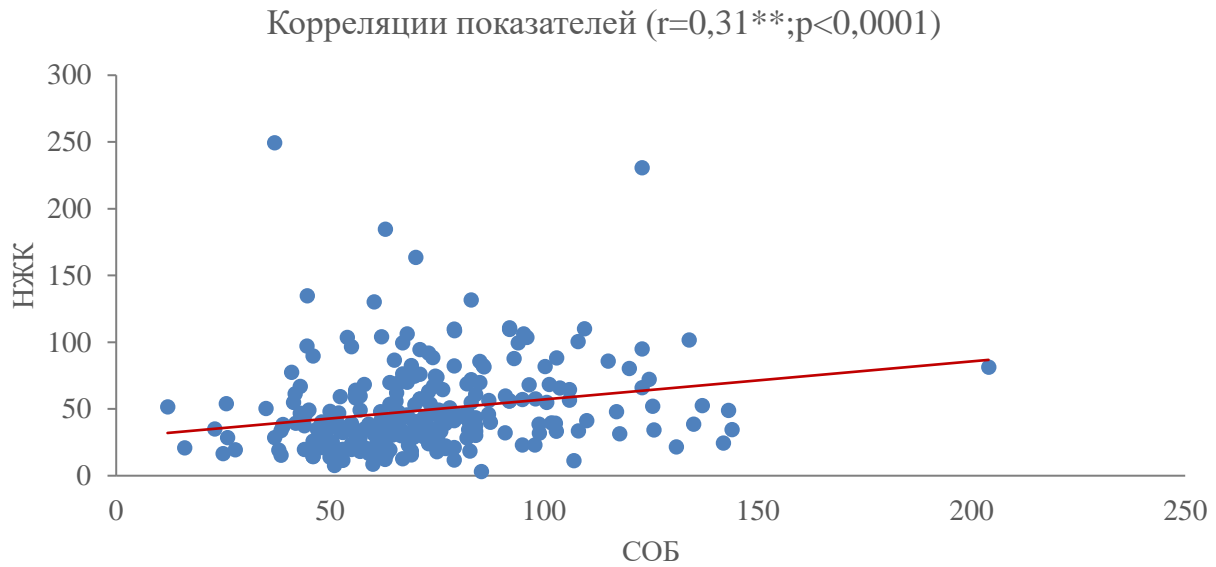


Рисунок 36. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления НЖК и скоростью окисления белка

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления натрия и скоростью окисления жиров (рисунок 37).

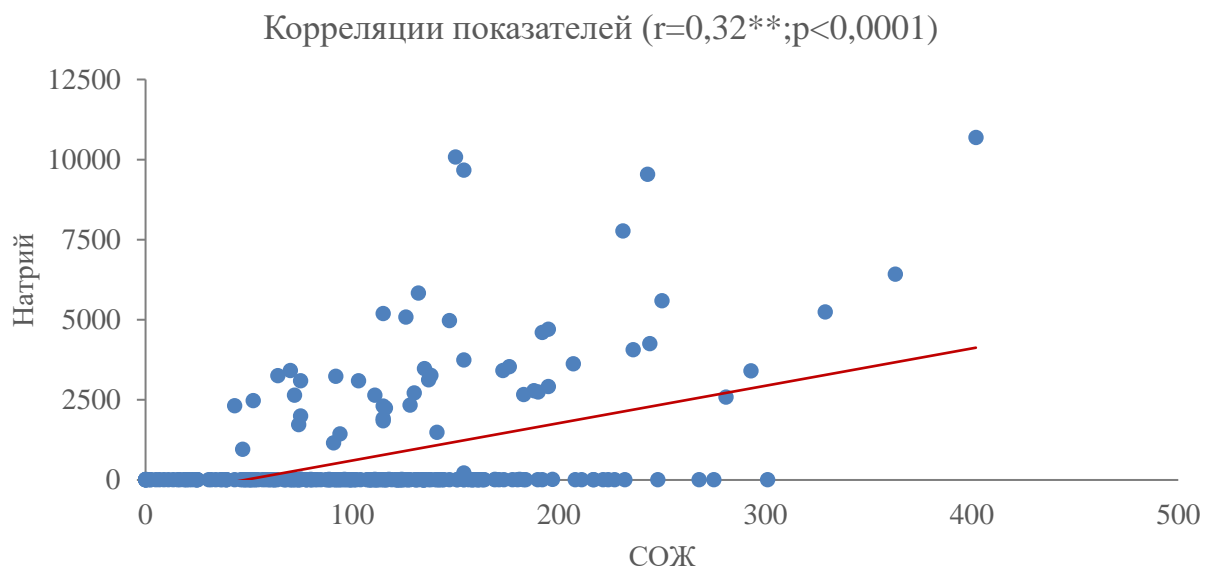


Рисунок 37. Прямая корреляционная зависимость между уровнем потребления натрия и скоростью окисления жиров

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления фосфора и ЭП (рисунок 38).

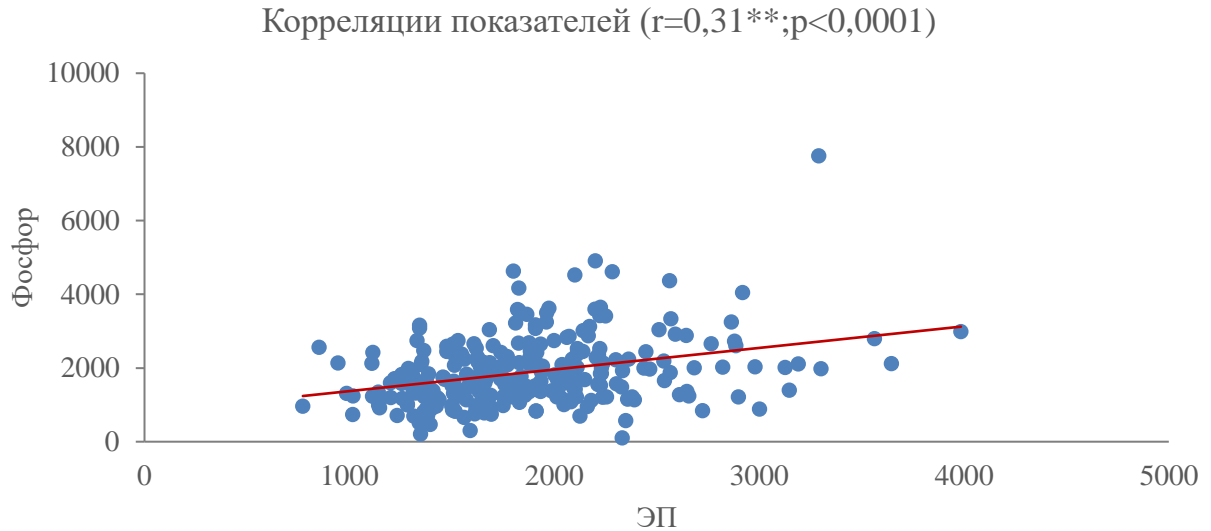


Рисунок 38. Прямая корреляционная зависимость между потреблением фосфора и ЭП

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления витамина В<sub>12</sub> и ЭП (рисунок 39).

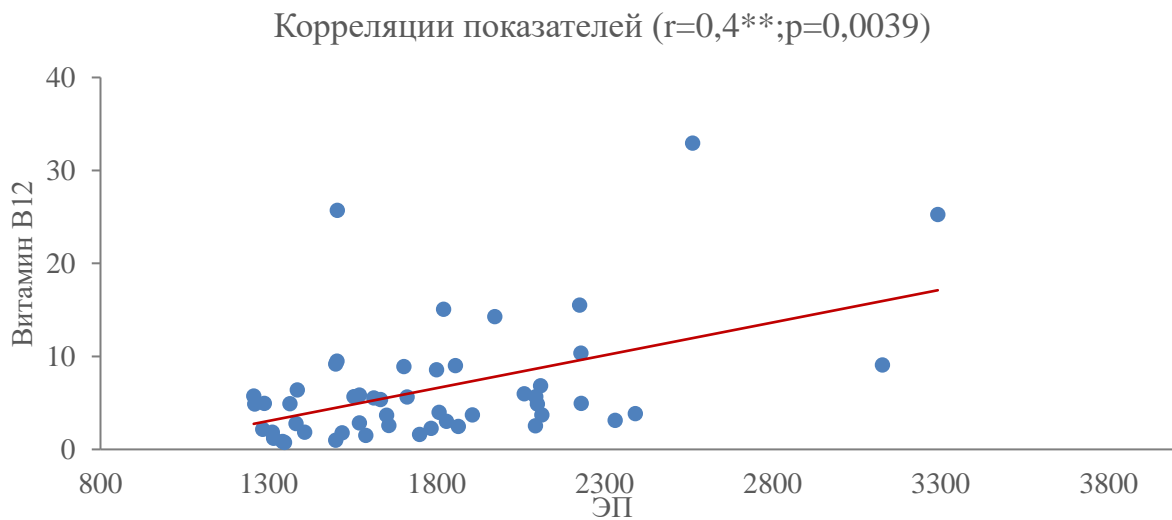


Рисунок 39. Прямая корреляционная зависимость между потреблением витамина В<sub>12</sub> и ЭП

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления витамина В<sub>6</sub> и СОЖ (рисунок 40).

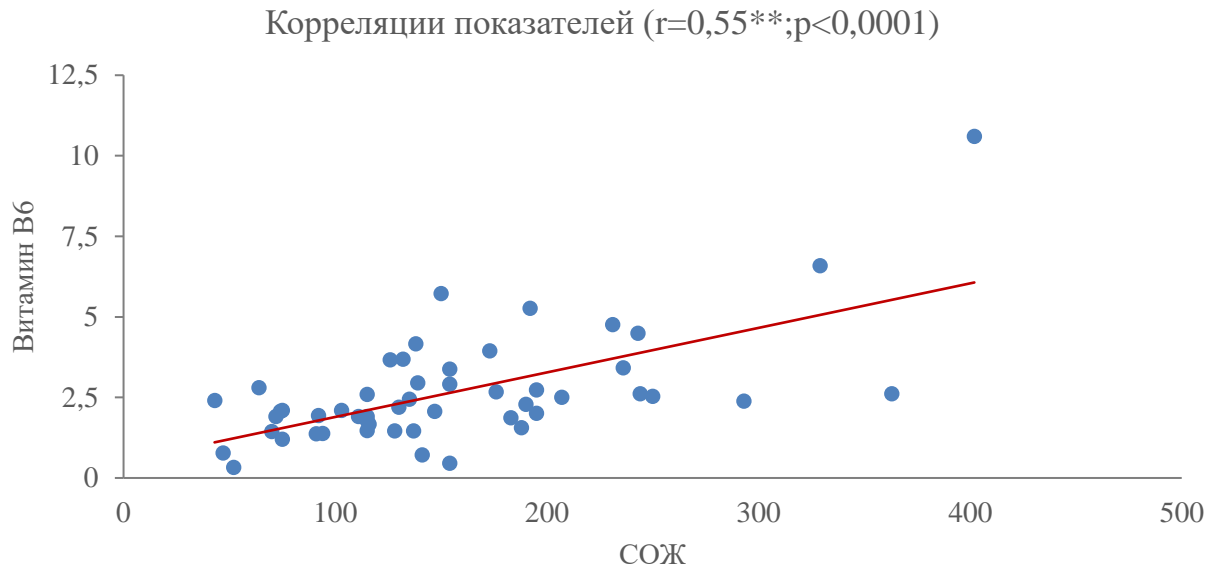


Рисунок 40. Прямая корреляционная зависимость между потреблением витамина В<sub>6</sub> и СОЖ

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления фолатов и СОЖ (рисунок 41).

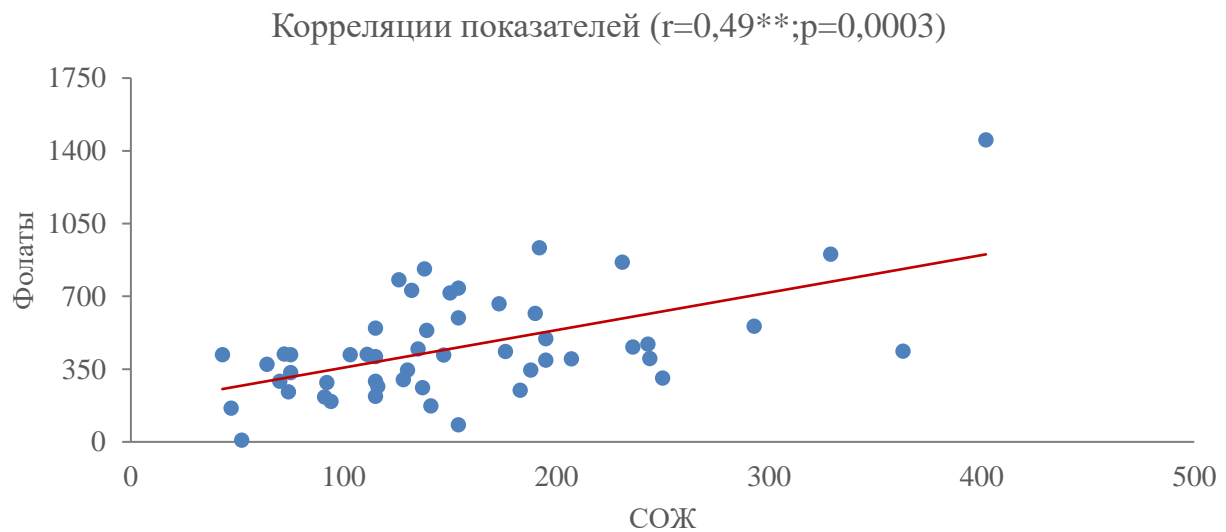


Рисунок 41. Прямая корреляционная зависимость между потреблением витамина фолатов и СОЖ

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления фолатов и СОБ (рисунок 42).

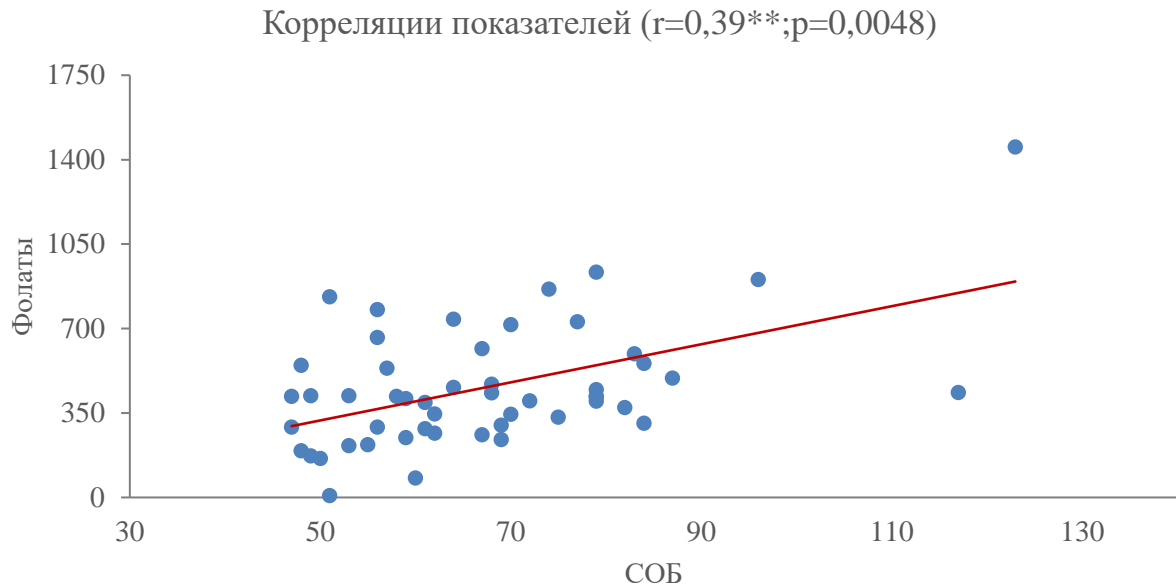


Рисунок 42. Прямая корреляционная зависимость между потреблением витамина фолатов и СОБ

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления фолатов и уровнем ХС ЛПНП (рисунок 43).

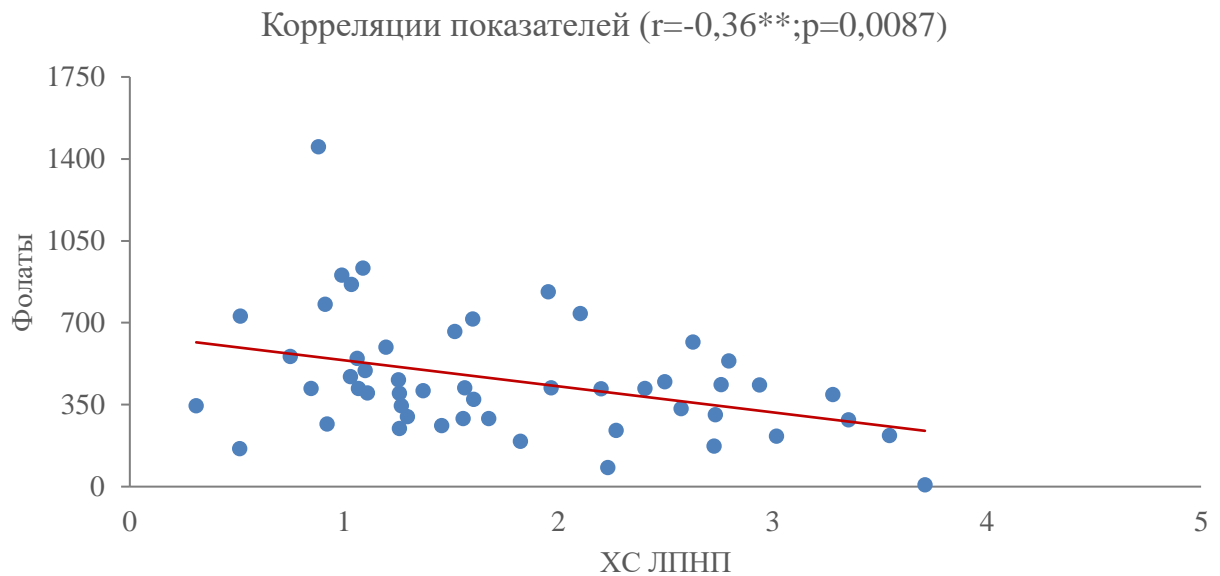


Рисунок 43. Прямая корреляционная зависимость между потреблением фолатов и уровнем ХС ЛПНП.

Умеренную прямую взаимосвязь между уровнем потребления углеводов и уровнем мочевой кислоты в крови (рисунок 44).

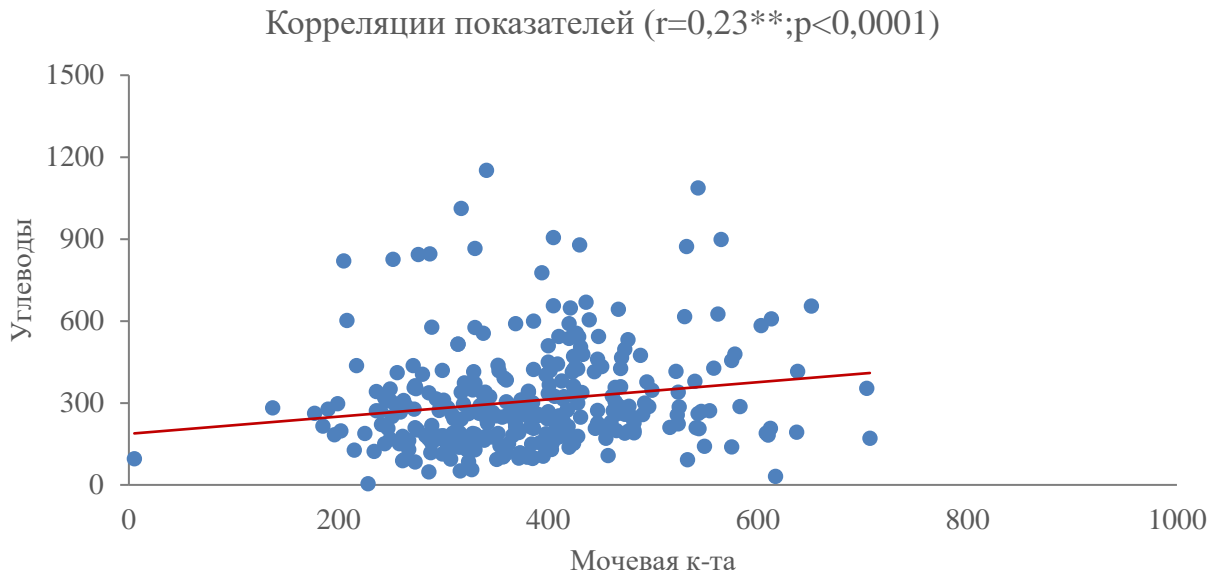


Рисунок 44. Прямая корреляционная зависимость между потреблением углеводов и уровнем мочевой кислоты в крови.

Иными словами, были выявлены множественные статистически значимые взаимосвязи между параметрами пищевого статуса — параметрами фактического питания и состава тела, фактического питания и энергетического обмена, фактического питания и лабораторных исследований, состава тела и лабораторных исследований. Что подтверждает предположение о наличии тесной взаимозависимости разных компонентов пищевого статуса.

### 3.4. Однофакторное прогнозирование рисков развития заболеваний

Особый интерес представляло прогнозирование рисков развития того или иного клинического события от конкретных количественных или бинарных показателей пищевого статуса пациентов.

Статистическая значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и, таким образом, были отобраны ключевые факторы развития рисков развития того или иного клинического события.

Относительный риск представляет собой отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора). Относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами.

Относительный риск < 1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже чем в контрольной. Относительный риск > 1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще чем в контрольной.

Ниже приведены примеры прогнозирования развития разных клинических форм ишемической болезни сердца.

В таблице 530 представлен ТОП-20 факторов риска развития ИБС: безболевого ишемии миокарда.

Таблица 53 - ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: безболевого ишемии миокарда

| Фактор   | ИБС: безболевого ишемии:<br>частота (риск, %) |                 | Изменение<br>риска<br>(95% ДИ) | Относитель-<br>ный риск<br>(95% ДИ) | Уровень P |
|--|---|-----------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------|
|  | Фактор: Нет                                   | Фактор:<br>Есть |                                |                                     |           |
| СОЭ, динамика<br>< -20,0 мм/ч                      | 3 (0,4%)                                      | 2 (25,0%)       | 24,6<br>(-5,4; 54,6)%          | 57,33<br>(11,03;<br>297,90)         | <0,0001   |
| ХС ЛПНП,<br>динамика $\geq$ -<br>1,0 ммоль/л       | 1 (0,1%)                                      | 2 (10,5%)       | 10,4<br>(-3,4; 24,2)%          | 74,11<br>(7,02; 782,34)             | <0,0001   |
| ХС ЛПОНП $\geq$<br>0,6 ммоль/л                     | 2 (0,3%)                                      | 1 (20,0%)       | 19,7<br>(-15,3; 54,8)%         | 71,3<br>(7,64; 665,40)              | <0,0001   |
| Фибриноген $\geq$<br>683,0 мг/дл                   | 2 (0,4%)                                      | 2 (16,7%)       | 16,3<br>(-4,8; 37,4)%          | 45,67<br>(7,01; 297,68)             | <0,0001   |
| Тромбоциты <<br>158,0 $\times 10^9$ /л             | 1 (0,2%)                                      | 3 (11,1%)       | 10,9<br>(-1,0; 22,8)%          | 53,89<br>(5,80; 501,03)             | <0,0001   |
| Наличие СД в<br>анамнезе                           | 4 (0,4%)                                      | 4 (8,3%)        | 7,9<br>(0,1; 15,7)%            | 18,9<br>(4,87; 73,27)               | <0,0001   |
| Наличие<br>синдрома<br>обструктивного<br>апноэ сна | 7 (0,7%)                                      | 1 (25,0%)       | 24,3<br>(-18,2; 66,7)%         | 33,96<br>(5,34; 216,20)             | <0,0001   |
| ОХС > 4,0<br>ммоль/л                               | 3 (0,3%)                                      | 5 (5,7%)        | 5,4<br>(0,5; 10,3)%            | 16,65<br>(4,05; 68,48)              | <0,0001   |
| Калий (1 визит)<br>< 3,7                           | 5 (1,0%)                                      | 3 (16,7%)       | 15,6<br>(-1,6; 32,9)%          | 16,03<br>(4,15; 61,96)              | <0,0001   |
| Прием<br>ингибиторов<br>АПФ                        | 1 (100,0%)                                    | 1 (1,9%)        | -98,1<br>(-101,8; -<br>94,5)%  | 0,02<br>(0,00; 0,13)                | <0,0001   |
| Отеки нижних<br>конечностей                        | 5 (0,5%)                                      | 3 (8,6%)        | 8,0<br>(-1,3; 17,3)%           | 15,75<br>(3,92; 63,31)              | <0,0001   |



|                                       |          |           |                       |                         |         |
|---------------------------------------|----------|-----------|-----------------------|-------------------------|---------|
| Тромбоциты < 174,6×10 <sup>9</sup> /л | 2 (0,3%) | 5 (5,9%)  | 5,6<br>(0,6; 10,6)%   | 19,56<br>(3,85; 99,25)  | <0,0001 |
| Объем талии,<br>≥ 149,0 см            | 2 (1,2%) | 2 (28,6%) | 27,4<br>(-6,1; 60,9)% | 23,71<br>(3,89; 144,64) | <0,0001 |
| Макс. ЧСС < 105,0 уд/мин              | 2 (0,3%) | 5 (4,7%)  | 4,4<br>(0,3; 8,4)%    | 15,28<br>(3,00; 77,76)  | <0,0001 |
| Доб. сахар < 3,9 г/сутки              | 1 (0,4%) | 2 (11,8%) | 11,4<br>(-4,0; 26,7)% | 29,65<br>(2,83; 310,77) | <0,0001 |
| Витамин В <sub>1</sub> < 0,6 мг/сутки | 3 (1,0%) | 2 (16,7%) | 15,7<br>(-5,4; 36,8)% | 17,06<br>(3,14; 92,77)  | <0,0001 |
| Нарушение ритма сердца                | 5 (0,6%) | 3 (6,4%)  | 5,8<br>(-1,2; 12,8)%  | 11,58<br>(2,85; 47,00)  | <0,0001 |
| НК ФК 4                               | 7 (0,7%) | 1 (16,7%) | 15,9<br>(-13,9;45,8)% | 22,6<br>(3,26; 156,52)  | <0,0001 |
| Повышение АД ≥ 1,0 мм рт.ст.          | 7 (0,7%) | 1 (16,7%) | 15,9<br>(-13,9;45,8)% | 22,6<br>(3,26; 156,52)  | <0,0001 |
| ОХС (динамика) < 3,6 ммоль/л          | 2 (0,3%) | 5 (3,7%)  | 3,4<br>(0,2; 6,6)%    | 13,58<br>(2,66; 69,31)  | <0,0001 |

На основании таблицы 53 можно сделать вывод о том, что 20 из 20 факторов имеют статистическую значимость влияния на развития ИБС: безболевого ишемии миокарда с диапазоном уровней рисков от 3,7% до 100,0%. Тремя ключевыми статистически значимыми факторами риска ее развития являются: «СОЭ (динамика) < -20,0 мм/ч», «ХС ЛПНП (динамика) ≥ -1,0 ммоль/л» и «ХС ЛПОНП ≥ 0,6 ммоль/л». Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска «ИБС: безболевого ишемия» более чем в 57,3 раза.

В таблице 54 представлен ТОП-20 факторов риска развития ИБС: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС).

Таблица 54 — ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)

| Фактор                           | ИБС: ПИКС:<br>частота (риск, %) |              | Изменение<br>риска (95%<br>ДИ) | Относитель-<br>ный риск<br>(95% ДИ) | Уровень Р |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------|
|                                  | Фактор: Нет                     | Фактор: Есть |                                |                                     |           |
| Наличие ПИКС или ОНМК в анамнезе | 2 (0,2%)                        | 85 (73,9%)   | 73,7<br>(65,6;<br>81,7)%       | 310,8<br>(77,53;<br>1 245,97)       | <0,0001   |

|   |           |            |                        |                        |         |
|---|-----------|------------|------------------------|------------------------|---------|
| ОХС >3,6 ммоль/л                            | 30 (4,1%) | 48 (35,3%) | 31,2<br>(23,1; 39,4)%  | 8,69<br>(5,72; 13,20)  | <0,0001 |
| Наличие атеросклероза                       | 16 (2,4%) | 71 (25,4%) | 23,1<br>(17,8; 28,3)%  | 10,77<br>(6,37; 18,19) | <0,0001 |
| АГ 3  | 12 (1,9%) | 75 (22,7%) | 20,7<br>(16,1; 25,4)%  | 11,8<br>(6,51; 21,39)  | <0,0001 |
| НК ФК 2                                     | 40 (5,0%) | 47 (31,5%) | 26,6<br>(19,0; 34,2)%  | 6,36<br>(4,34; 9,34)   | <0,0001 |
| Гиперлипидемия                              | 35 (4,5%) | 51 (29,1%) | 24,6<br>(17,7; 31,5)%  | 6,43<br>(4,32; 9,57)   | <0,0001 |
| Зоны гипокинеза по данным ЭХОКГ             | 5 (3,0%)  | 16 (61,5%) | 58,5<br>(39,6; 77,4)%  | 20,43<br>(8,18; 51,02) | <0,0001 |
| ФВ < 58,0%                                  | 3 (0,7%)  | 62 (17,9%) | 17,2<br>(13,1; 21,3)%  | 25,67<br>(8,13; 81,07) | <0,0001 |
| Стентирование коронарных артерий в анамнезе | 75 (8,0%) | 12 (66,7%) | 58,7<br>(36,8; 80,5)%  | 8,34<br>(5,63; 12,34)  | <0,0001 |
| Зоны дискинеза по данным ЭХОКГ              | 13 (7,1%) | 14 (77,8%) | 70,7<br>(51,2; 90,3)%  | 11,01<br>(6,17; 19,65) | <0,0001 |
| Ангиопатия сетчатки                         | 54 (6,3%) | 26 (33,8%) | 27,5<br>(16,8; 38,2)%  | 5,38<br>(3,58; 8,07)   | <0,0001 |
| ОХС (динамика) <2,5 ммоль/л                 | 41 (5,3%) | 46 (24,7%) | 19,4<br>(13,0; 25,8)%  | 4,64<br>(3,15; 6,86)   | <0,0001 |
| ХС ЛПНП (динамика) <2,3 ммоль/л             | 23 (3,6%) | 64 (19,9%) | 16,2<br>(11,6; 20,8)%  | 5,47<br>(3,46; 8,64)   | <0,0001 |
| Зоны акинеза по данным ЭХОКГ                | 9 (5,0%)  | 8 (80,0%)  | 75,0<br>(50,0; 100,0)% | 16<br>(7,88; 32,48)    | <0,0001 |
| Сахарный диабет                             | 53 (6,3%) | 31 (30,1%) | 23,8<br>(14,8; 32,8)%  | 4,79<br>(3,23; 7,09)   | <0,0001 |
| ХС ЛПНП ≥2,6 ммоль/л                        | 39 (5,2%) | 48 (23,1%) | 17,9<br>(11,9; 23,8)%  | 4,42<br>(2,98; 6,55)   | <0,0001 |

|  |            |            |                       |                      |         |
|--|------------|------------|-----------------------|----------------------|---------|
| ХС ЛПНП,<br>динамика<br>(динамика) <<br>-2,8 ммоль/л | 25 (4,6%)  | 44 (24,4%) | 19,8<br>(13,3; 26,4)% | 5,31<br>(3,35; 8,42) | <0,0001 |
| QT < 0,9ms   | 23 (10,4%) | 33 (54,1%) | 43,7<br>(30,6; 56,9)% | 5,22<br>(3,33; 8,20) | <0,0001 |
| Натрий ≥<br>959,0 г/сутки                            | 30 (11,1%) | 28 (56,0%) | 44,9<br>(30,6; 59,1)% | 5,04<br>(3,32; 7,65) | <0,0001 |
| ДЭП  | 59 (6,8%)  | 22 (32,8%) | 26,1<br>(14,7; 37,4)% | 4,86<br>(3,19; 7,41) | <0,0001 |

Тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска «ИБС: ПИКС» являются: наличие ПИКС или ОНМК в анамнезе, ОХС >3,6 ммоль/л и наличие атеросклероза сосудов с уровнями абсолютного риска «ИБС: ПИКС» более 25,4%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития данной патологии более чем в 8,7 раза.

В таблице 55 представлен ТОП-20 факторов риска развития ИБС: проведенное оперативное лечение в виде аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

Таблица 55 — ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: проведенное оперативное лечение в виде аорто-коронарного шунтирования (АКШ)

| Фактор                                     | ИБС: ПИКС:<br>частота (риск, %) |                 | Изменение<br>риска (95%<br>ДИ) | Относитель-<br>ный риск<br>(95% ДИ) | Уровень<br>P |
|--|---------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------|
|  | Фактор:<br>Нет                  | Фактор:<br>Есть |                                |                                     |              |
| Фибриноген<br>(динамика) < -288,0<br>мг/дл | 2 (0,4%)                        | 1 (50,0%)       | 49,6 (-19,7;<br>118,9)%        | 137 (19,33;<br>970,83)              | <0,0001      |
| Масса тела < 60,0 кг                       | 9 (0,9%)                        | 2 (28,6%)       | 27,6<br>(-5,8;<br>61,1)%       | 30,1<br>(7,88; 114,90)              | <0,0001      |
| Гиперлиппротеидемия                        | 1 (0,1%)                        | 10 (5,7%)       | 5,6<br>(2,1; 9,0)%             | 44,06<br>(5,68; 341,91)             | <0,0001      |
| Наличие ПИКС в<br>анамнезе                 | 3 (0,4%)                        | 8 (7,0%)        | 6,6<br>(1,9; 11,3)%            | 19,48<br>(5,24; 72,37)              | <0,0001      |
| Наличие ОНМК в<br>анамнезе                 | 7 (0,8%)                        | 4 (12,5%)       | 11,7 (0,3;<br>23,2)%           | 16,48 (5,08;<br>53,47)              | <0,0001      |
| QRS < 0,1мс                                | 2 (0,8%)                        | 5 (11,4%)       | 10,5 (1,1;<br>20,0)%           | 13,52 (2,71;<br>67,51)              | <0,0001      |

|                                     |          |           |                      |                      |         |
|-------------------------------------|----------|-----------|----------------------|----------------------|---------|
| Калий (динамика) < -0,1 ммоль/л     | 3 (0,9%) | 7 (9,2%)  | 8,3 (1,7; 14,8)%     | 9,7 (2,57; 36,65)    | <0,0001 |
| Базофилы $\geq$ 0,4%                | 2 (0,3%) | 9 (3,4%)  | 3,1 (0,9; 5,3)%      | 11,47 (2,49; 52,74)  | <0,0001 |
| Тест с 6-минутной ходьбой < 120,0 м | 1 (1,5%) | 1 (50,0%) | 48,5 (-20,9; 117,8)% | 32,5 (2,98; 354,02)  | <0,0001 |
| АГ 3                                | 1 (0,2%) | 10 (3,0%) | 2,9 (1,0; 4,7)%      | 18,85 (2,42; 146,63) | <0,0001 |
| Х С ЛПВП < 0,9 ммоль/л              | 2 (0,3%) | 8 (3,5%)  | 3,2 (0,8; 5,6)%      | 11,21 (2,40; 52,38)  | 0,0001  |
| Атеросклероз                        | 2 (0,3%) | 9 (3,2%)  | 2,9 (0,8; 5,0)%      | 10,9 (2,37; 50,14)   | 0,0001  |
| ТГ $\geq$ 2,5 ммоль/л               | 6 (0,7%) | 4 (6,0%)  | 5,2 (-0,5; 10,9)%    | 7,99 (2,31; 27,62)   | 0,0001  |
| ХС ЛПОНП $\geq$ 1,1 ммоль/л         | 7 (0,8%) | 4 (6,0%)  | 5,2 (-0,5; 10,9)%    | 7,55 (2,27; 25,14)   | 0,0001  |
| ДЭП                                 | 7 (0,8%) | 4 (6,0%)  | 5,2 (-0,5; 10,9)%    | 7,44 (2,23; 24,77)   | 0,0002  |
| Моно- и дисахара < 53,6 г/сутки     | 2 (0,8%) | 2 (12,5%) | 11,7 (-4,5; 27,9)%   | 15,75 (2,37; 104,64) | 0,0002  |
| PQ < 0,2 мс                         | 2 (0,9%) | 5 (10,6%) | 9,7 (0,8; 18,6)%     | 11,28 (2,26; 56,36)  | 0,0002  |
| Ангиопатия сетчатки                 | 6 (0,7%) | 4 (5,2%)  | 4,5 (-0,5; 9,5)%     | 7,44 (2,14; 25,79)   | 0,0002  |
| Пол (Мужской)                       | 2 (0,3%) | 9 (3,0%)  | 2,7 (0,7; 4,6)%      | 9,68 (2,10; 44,54)   | 0,0003  |
| QT < 0,4 мс                         | 2 (0,9%) | 5 (9,3%)  | 8,4 (0,6; 16,2)%     | 10,56 (2,10; 52,95)  | 0,0004  |

Тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска ИБС: проведенное оперативное лечение в виде аорто-коронарного шунтирования (АКШ) являются: фибриноген (динамика) < -288,0 мг/дл, масса тела < 60,0 кг, гиперлипопротеидемия. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска данной патологии более чем в 30,1 раза.

В таблице 56 представлен ТОП-20 факторов риска развития ИБС: стенокардия напряжения ФК I.

Таблица 56 — ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: стенокардия напряжения ФК I

| Фактор   | ИБС: стенокардия напряжения ФК I (риск, %) |              | Изменение риска (95% ДИ) | Относительный риск (95% ДИ) | УровеньР |
|--|--|--------------|--------------------------|-----------------------------|----------|
|  | Фактор: Нет                                | Фактор: Есть |                          |                             |          |
| Диагнозы – Стенокардия напряжения                      | 17 (2,5%)                                  | 61 (21,9%)   | 19,4 (14,4; 24,4)%       | 8,75 (5,21; 14,71)          | <0,0001  |
| Терапия фибратами                                      | 0 (0,0%)                                   | 1 (100,0%)   | 100,0                    | -                           | <0,0001  |
| Наличие эпизодов депрессии ST ≥ 1,0 мм по данным СМЭКГ | 12 (3,7%)                                  | 33 (20,5%)   | 16,8 (10,2; 23,4)%       | 5,53 (2,94; 10,42)          | <0,0001  |
| Жалобы на боли в сердце                                | 28 (4,8%)                                  | 50 (13,7%)   | 8,9 (4,9; 12,8)%         | 2,84 (1,82; 4,43)           | <0,0001  |
| Ср САД день ≥ 142,0 мм рт.ст. по данным СМАД           | 0 (0,0%)                                   | 4 (15,4%)    | 15,4                     | -                           | <0,0001  |
| Мин сатур-я ≥ 93,8%                                    | 1 (2,4%)                                   | 1 (100,0%)   | 97,6 (93,0;102,2) %      | 42 (6,06; 291,24)           | <0,0001  |
| Мин. САД день ≥ 124,00 мм рт.ст. по данным СМАД        | 1 (0,9%)                                   | 3 (25,0%)    | 24,1 (-0,5; 48,7)%       | 27,5 (3,10; 244,08)         | <0,0001  |
| РН мочи ≥ 7,0  | 0 (0,0%)                                   | 1 (33,3%)    | 33,3                     | -                           | <0,0001  |
| Объем талии < 112,0см                                  | 4 (1,7%)                                   | 42 (11,1%)   | 9,4 (5,8; 13,0)%         | 6,56 (2,38; 18,05)          | <0,0001  |
| ИБС в анамнезе   | 72 (10,3%)                                 | 6 (2,3%)     | -8,0 (-10,9; -5,1)%      | 0,23 (0,10; 0,51)           | <0,0001  |

|   |           |            |                            |                            |        |
|---|-----------|------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| Мочевая к-та<br><<br>298,0мкмоль<br>/л                  | 36 (5,9%) | 30 (14,3%) | 8,4<br>(3,3; 13,5)%        | 2,43<br>(1,54; 3,84)       | 0,0001 |
| Макс. ДАД ≥<br>107,0 мм<br>рт.ст. по<br>данным<br>СМАД  | 1 (0,7%)  | 9 (12,7%)  | 11,9<br>(4,1; 19,8)%       | 17,37<br>(2,24;<br>134,36) | 0,0001 |
| ВИВР ≥<br>124,0   | 16 (6,3%) | 19 (19,6%) | 13,3<br>(4,8; 21,7)%       | 3,1<br>(1,66; 5,77)        | 0,0002 |
| ГР < 1,6Ед/г<br>Нь                                      | 13 (5,4%) | 28 (16,3%) | 10,9<br>(4,6; 17,1)%       | 3,01<br>(1,60; 5,63)       | 0,0003 |
| Ср ДАД<br>день ≥ 85,0<br>мм рт.ст. по<br>данным<br>СМАД | 0 (0,0%)  | 4 (10,0%)  | 10,0                       | -                          | 0,0004 |
| Х С ЛПВП ≥<br>1,5 ммоль/л                               | 50 (6,6%) | 28 (13,9%) | 7,2<br>(2,1; 12,3)%        | 2,09<br>(1,35; 3,23)       | 0,0009 |
| РГ аорта ≥<br>29,0                                      | 3 (3,6%)  | 1 (50,0%)  | 46,4<br>(-<br>23,0;115,8)% | 14<br>(2,37; 82,72)        | 0,0021 |
| Калий,<br>динамика < -<br>0,4                           | 21 (5,8%) | 6 (20,7%)  | 14,9<br>(0,0; 29,8)%       | 3,58<br>(1,57; 8,16)       | 0,0023 |
| Макс. САД ≥<br>173,0 мм<br>рт.ст. по<br>данным<br>СМАД  | 4 (2,4%)  | 6 (14,0%)  | 11,5<br>(0,9; 22,2)%       | 5,79<br>(1,71; 19,61)      | 0,0016 |
| Возраст ≥<br>51,0 лет                                   | 11 (3,9%) | 67 (10,0%) | 6,1<br>(2,9; 9,3)%         | 2,55<br>(1,37; 4,76)       | 0,0018 |

Тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска ИБС: стенокардия напряжения ФК I являются: наличие ИБС в анамнезе, терапия фибратами и наличие эпизодов депрессии ST ≥ 1,0 мм по данным СМЭКГ.

Таким образом, эти примеры клинического течения ИБС демонстрируют существенные отличия в прогнозируемых факторах риска их развития. В одном случае ключевыми являются параметры лабораторной диагностики, в другом

случае параметры клинического течения атеросклеротического процесса, в третьем и четвертом – их совокупность.

Результаты данного раздела работы позволили выявить конкретные факторы прогнозирования развития той или иной формы ИБС. Принимая во внимание наличие которых, при адекватной их коррекции, даст возможность проводить своевременные профилактические мероприятия развития и прогрессирования данных нозологических форм.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние несколько десятилетий ССЗ были и остаются основной причиной смертности во всем мире, что неуклонно привело к увеличению бремени здравоохранения и экономики. Конвергенция данных эпидемиологических, обсервационных, генетических и клинических исследований установила тесную связь между ДЛП и риском ССЗ.

ДЛП относится к гетерогенной группе липидных аномалий, таких как повышение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, ТГ, ЛП (а) и снижение уровня ХС ЛПВП.

Согласно недавнему докладу ВОЗ, глобальная распространенность повышенного ОХС в плазме крови среди взрослых  $\geq 25$  лет в 2018 году составила примерно 39% случаев. Более 30% смертей от ИБС или ишемического инсульта были связаны с повышенным уровнем ХС ЛПНП в плазме.

Установлена тесная причинно-следственная связь уровня ХС ЛПНП при АССЗ.

Метаанализ 170 000 участников показал, что снижение основных сосудистых событий прямо пропорционально достигнутому абсолютному снижению ХС ЛПНП. Каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1,00 ммоль/л связано с примерно одной пятой ежегодного снижения частоты основных сосудистых событий, независимо от исходного уровня холестерина. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови на 2-3 ммоль/л снизит их риск на 40-50%.

Однако, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов и новых гиполипидемических агентов, сохраняется значительный остаточный риск, при этом большинство прогнозируемых первых и повторяющихся событий АССЗ не удается предотвратить.

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что ТГ и/или содержание холестерина в ЛП, богатых ТГ, могут способствовать этому остаточному риску. Это представляет особый особый интерес, поскольку растущие эпидемии Ож, МС и СД связаны с резким увеличением распространенности ГТГ и ее потенциального пересечения с АССЗ.

По последним оценкам ВОЗ, свыше 1,9 миллиарда взрослых людей по всему миру в 2016 году имели избыточный вес, что соответствовало на тот момент примерно 40% населения. Из них у каждого третьего отмечалось Ож.



При этом, мировые масштабы ожирения за последние 40 лет продолжают расти, постепенно охватывая страны с меньшими доходами на душу населения.

С целью преодоления данной проблемы, начиная с принятой в 2004 году «Глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью» и по настоящее время, ВОЗ разрабатывает многочисленные стратегии и декларации. Выдвигает необходимые меры, цель которых — противодействие нарушению структуры питания как на глобальном и региональном, так и на индивидуальном уровнях. Включая количественные ориентиры по среднесуточному потреблению отдельных групп пищевых веществ и продуктов, и призывы к повышению уровня физической активности.

Нарушение характера питания (избыточное потребление, недостаточное потребление и дефицит нутриентов) является одним из ключевых факторов риска развития ССЗ. Дисбаланс в характере питания способствует формированию АЗФР, что увеличивает риск развития социально-значимых заболеваний, таких как ССЗ и С.

Опубликованный анализ данных свидетельствует, что, в 2017 г. 11 млн. смертей в мире (каждый пятый случай) были обусловлены нарушениями в характере питания: избыточным потреблением натрия/соли, недостаточным потреблением цельнозерновых продуктов, овощей и фруктов и др.. Пищевые факторы и малоподвижный образ жизни вносят вклад в 60% случаев СД, в 20% случаев ИБС и мозгового инсульта.

Результаты обновленного Кокрановского обзора 15 рандомизированных контролируемых исследований показали снижение риска развития комбинированных ССС на 17% при сокращении потребления НЖК в течение, как минимум, двух лет.

Установлено также, что риск развития ИБС определяется составом и количеством жиров в рационе питания человека. И, среди всех видов жирных кислот, со снижением риска смерти от всех причин и риска смерти от ССЗ ассоциируются ПНЖК. В то время как транс-изомеры жирных кислот и, в меньшей степени НЖК, ассоциируются с повышенным риском общей смерти и смерти от ССЗ.

Низкое потребление ПНЖК  $\omega$ -3 связано с более высокой частотой внезапной смерти от остановки сердца, тогда как при потреблении их дважды в неделю, либо при включении в рацион жирной рыбы и орехов, отмечается значительное снижение риска (на 45-70%) остановки сердца.

Ключевые пищевые привычки в сообществе были изучены на основании исследования рационов питания населения. Обнаружено, что рацион питания

в целом в большей степени свидетельствует о риске развития заболеваний, чем потребление определенных пищевых веществ или продуктов.

Резюмируя вышеописанное можно заключить, что, литературные данные, касающиеся пищевого статуса пациентов с ССЗ, включают только причинно-следственные связи между ДЛП и ожирением, и ДЛП и фактическим питанием населения. Остаются не изученными вопросы расширенного обследования ПС у пациентов с ДЛП, затрагивающие параметры состава тела, энергетического обмена и обмена макронутриентов, их взаимосвязь с показателями клинического статуса и лабораторной диагностики.

Отдельной большой темой является изучение всего вышеописанного у пациентов с наиболее атерогенными типами ГЛП: ГЛП IIA, ГЛП IIB и ГЛП IV типа. При этом владение информацией об особенностях ПС при разном типе нарушения липидного обмена позволит лучше понимать суть патофизиологических изменений в организме. Разработать способы направленной коррекции того или иного типа ГЛП, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий и комплаентность к ним, повысить качество и продолжительность жизни больных с ГЛП и АСБ, снизить экономическое бремя на их лечение и реабилитацию.

Это явилось основанием для выполнения представленной работы, которая была проведена в 3 этапа. Первый этап посвящен изучению ПС пациентов с ГЛП различных типов. Второй этап – оценке клинической эффективности диетотерапии, обогащенной компонентами гипополипидемического действия. Третий этап – разработке и клинической апробации специализированных пищевых продуктов гипополипидемической направленности.

На первом этапе 956 пациентов, на основании клинико-инструментального обследования, анализа липидограммы крови, стратификации риска ССО по шкале SCORE2 и определения категории риска ССО, были поделены на 4 группы: без ГЛП (с НЛП), с ГЛП IIA типа, с ГЛП IIB типа и ГЛП IV типа.

Всем им проведено расширенное исследование ПС, включающее антропометрическое обследование, исследование компонентного состава тела, параметров энергетического обмена и обмена макронутриентов (белков, жиров и углеводов), исследование биомаркеров ПС (показателей липидного, углеводного, белкового обмена, параметров системы ПОЛ-АОЗ, витаминно-

минерального и гормонального статуса), исследование фактического питания в домашних условиях.

Полученные данные позволили выявить ряд особенностей ПС у пациентов с ГЛП и различными типами ГЛП. А именно, у пациентов с ГЛП чаще формируется атеросклеротическое поражение сосудов и развивается АСБ с разнообразными ее клиническими проявлениями, тяжелыми формами ГБ, ИБС, и как следствие, хронической сердечной недостаточностью. Что находит непосредственное отражение и в жалобах, предъявляемых больными, и в результатах их обследования.

При этом, у пациентов с ГЛП IV типа чаще диагностируются нарушения обмена веществ: углеводов (от гипергликемии натощак до сахарного диабета 2 типа) и пуринов (в виде гиперурикемии).

Анализ параметров антропометрии не выявил принципиальных отличий между пациентами с ГЛП и НЛП. Анализ компонентного состава тела продемонстрировал статистически значимые различия между группами по количеству ЖМ ( $p=0,035$ ), ТМ ( $p=0,004$ ), ММ ( $p=0,0001$ ) и ОЖ ( $p=0,0001$ ). При этом наибольшее значение изучаемых параметров зафиксировано у пациентов с ГЛП IV типа, а наименьшее — с ГЛП IIА типа.

Статистически значимые различия по содержания общей жидкости между группами больных с ГЛП IIА типа и ГЛП IV типа ( $p=0,002$ ), между группами с ГЛП IIА типа и НЛП ( $48,4 \pm 10,3$  кг,  $p=0,039$ ). Статистически значимые различия по количеству тощей массы между группами больных с ГЛП IIА типа и ГЛП IV типа ( $p=0,010$ ), между группами с ГЛП IIБ типа и ГЛП IV типа ( $p=0,033$ ).

При изучении энергетического обмена множественными попарными сравнениями у пациентов с ГЛП IIА типа в сравнении с пациентами с ГЛП IV типа выявлена статистически значимая разница в ЭП и ЭП/МТ ( $p=0,002$  и  $p=0,006$ , соответственно), СОЖ и СОЖ/МТ ( $p=0,001$  и  $p=0,002$ ), скорости окисления белков — СОБ ( $p=0,012$ ).

Результаты исследования фактического питания выявили статистически значимые различия между группами по калорийности рациона ( $p=0,019$ ), потреблению белка ( $p=0,009$ ), углеводов ( $p=0,010$ ), холестерина ( $p<0,0001$ ), моно- и дисахаров ( $p=0,020$ ) и добавленного сахара ( $p=0,006$ ), с максимальными значениями в группе пациентов с ГЛП IV типа. При этом, у пациентов всех исследуемых групп было зафиксировано недостаточное потребление углеводов, избыточное потребление жиров (в том числе насыщенных) при оптимальном потреблении белков.

Таким образом, у пациентов с ГЛП IIА типа по сравнению с остальными изучаемыми группами выявлены статистически значимо меньшие МТ ( $p < 0,0001$ ), ИМТ ( $p = 0,0084$ ), ММ ( $p = 0,0001$ ) и ОЖ ( $p = 0,0001$ ).

При исследовании энергетического обмена выявлена статистически значимо меньшая величина энерготрат покоя (ЭП, ЭП/МТ), скорость окисления жиров (СОЖ, СОЖ/МТ), высокая скорость окисления углеводов (СОУ, СОУ/МТ), доминирование окисления углеводов в сравнении с окислением других макронутриентов.

Рацион питания пациентов с ГЛП IIА характеризуется наибольшим содержанием жиров и НЖК, и наименьшим – углеводов. Суммарный анализ соотношения потребления энергии, белков и углеводов с истинными потребностями в них (дельта потребления) свидетельствует о наиболее близком к оптимальному потреблению ими углеводов и наименее близком — потреблению жиров

У пациентов с ГЛП IV по сравнению с остальными типами зафиксированы статистически значимо большие МТ ( $p < 0,0001$ ) и ИМТ ( $p = 0,008$ ). Анализ удельных величин состава тела выявил у них большее значение ММ/МТ и ОЖ/МТ, на фоне такого же, как в других группах, уровня ЖМ/МТ.

У этих пациентов также выявлена наиболее высокая активность энергетических процессов (ЭП и ЭП/МТ), скорость окисления макронутриентов (СОУ и СОУ/МТ, СОЖ и СОЖ/МТ, СОБ и СОБ/МТ) с равным вкладом окисления макронутриентов в энергетический обмен.

Рацион питания пациентов с ГЛП IV типа характеризуется наибольшей калорийностью, избыточным содержанием холестерина, жира (но меньшим, чем в других группах), белков, недостаточным — углеводов, в т.ч. ПВ. При этом сравнение потребления энергии, белков и углеводов с истинными потребностями в них свидетельствует о более оптимальном содержании в рационе жиров и избыточным — углеводов.

Показатели ПС у пациентов с ГЛП IIБ характеризуются промежуточными значениями между таковыми у пациентов с ГЛП IIА и IV типов. Однако, анализ наиболее атерогенных параметров липидограммы (ХС ЛПНН, ХС-неЛПВП, апоВ/апоА1, КА) зафиксировал у них наибольший уровень данных показателей ( $p < 0,0001$ ). На основании этого можно сделать вывод о наиболее атерогенном уровне и соотношении показателей липидного спектра крови у пациентов с ГЛП IIБ типа относительно лиц с другими типами ГЛП.

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что в отличие от пациентов с НЛП у пациентов с ГЛП IIIA типа выявлены отличия в составе тела и энергетическом обмене, клиническом статусе и некоторых биомаркеров ПС. У пациентов с ГЛП IV типом — отклонения от нормы параметров фактического питания и, как следствие, таких биомаркеров ПС (уровень ТГ, глюкозы и АЛТ) как при «дислипидемии, связанной с метаболизмом». У пациентов с ГЛП IIIB сочетанные отклонения уровня биомаркеров липидного, углеводного и пуринового обменов.

С целью изучения вероятных особенностей пищевого статуса у лиц с разной степенью выраженности атеросклеротического процесса пациенты были поделены еще на четыре группы: без атеросклероза; с наличием атеросклероза (АС), но без его клинических проявлений; с развитием атеросклеротической болезни (АСБ) в виде стабильной ишемической болезни сердца по типу стенокардии напряжения; с осложненным течением АСБ в виде перенесенного в анамнезе ОИМ и/или ОНМК.

Выявлено наличие прямой взаимосвязи между выраженностью атеросклеротического процесса и типом нарушения липидного обмена. В частности, существенно большее количество пациентов с АСБ и ее осложненным течением в группах пациентов с ГЛП II и ГЛП 2II типов. Отсутствие прямой взаимосвязи между выраженностью атеросклеротического процесса, параметрами антропометрии и состава тела. Существенное снижение СОУ и повышение СОЖ у пациентов с осложненным течением АСБ, относительно пациентов трех других групп.

Избыточная калорийность суточного рациона питания и потребление макронутриентов, с наибольшими значениями в группе пациентов без АС, и наибольшими значениями потребления ХС и ПВ у пациентов с осложненным течением АСБ.

Существенное превышение оптимума потребления насыщенных жиров (НЖК), оптимальное и субоптимальное потребление суммы ПНЖК и ПНЖК  $\omega$ -3. У пациентов без АС и умеренно развитым АС (без клинических проявлений и осложнений) — превышение оптимума потребления ПНЖК  $\omega$ -6.

Наибольшие нарушения питания (по дельте потребления энергии и макронутриентов) выявлен у пациентов без АС, а наименьшие — у пациентов с осложненным течением АСБ.

Установлено отсутствие достижения целевых параметров липидограммы, несмотря на обязательную проводимую медикаментозную терапию у пациентов с АСБ и ее осложненным течением.

Расчет риска развития СС осложнений (ССО) и смертности от них в ближайшие 10 лет выявил у пациентов с ГЛП существенно более высокий риск ССО (3 и 4), и наибольшее его значение у пациентов с ГЛП ИБ типа.

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена выявлены корреляционные связи между параметрами инструментальной, лабораторной диагностики ПС и фактического питания:

- уровнем ХС и МТ ( $r=0,27$ ,  $p<0,0001$ ), уровнем потребления ХС и ОТ ( $r=0,32$ ,  $p<0,0001$ ), НЖК и ТМ ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ );

- уровнем потребления НЖК и ЭП ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ ), НЖК и СОБ ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ );

- уровнем потребления углеводов и концентрацией мочевой кислотой в сыворотке крови ( $r=0,23$ ,  $p<0,0001$ ).

Выявленные корреляции подтверждают предположение о наличии тесной взаимозависимости разных компонентов пищевого статуса и фактического питания пациентов с ГЛП.

Особый интерес представляло прогнозирование рисков развития того или иного клинического события от конкретных количественных или бинарных показателей пищевого статуса пациентов.

Статистическая значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и, таким образом, были отобраны ключевые факторы развития рисков развития того или иного клинического события.

Выявлены конкретные факторы прогнозирования развития ИБС: безболевой ишемии миокарда, ПИКС, проведенного оперативного лечения в виде АКШ, стенокардии напряжения I ФК. Принимая во внимание наличие которых, при адекватной их коррекции, позволит проводить своевременные профилактические мероприятия развития и прогрессирования данных нозологических форм.

В одном случае ключевыми являлись биомаркеры ПС, в другом случае параметры клинического течения атеросклеротического процесса, в третьем и четвертом – их совокупность.

Например, 3 ключевыми статистически значимыми факторами риска развития ИБС: безболевой ишемии миокарда являются: «СОЭ (динамика)  $< -20,0$  мм/ч», «ХС ЛПНП (динамика)  $\geq -1,0$  ммоль/л» и «ХС ЛПОНП  $\geq 0,6$  ммоль/л». Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска «ИБС: безболевая ишемия» более, чем в 57,3 раза.

Тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска «ИБС: ПИКС» являются: наличие ПИКС или ОНМК в анамнезе, ОХС > 3,6 ммоль/л и наличие атеросклероза сосудов с уровнями абсолютного риска «ИБС: ПИКС» более 25,4%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития данной патологии более, чем в 8,7 раза.

На основании полученных данных, предложен алгоритм комплексного многоуровневого обследования пищевого статуса у пациентов с ГЛП по системе НУТРИТЕСТ-ИП (рисунок 45).

В последующем издании будут представлены результаты эффективности применения в диетотерапии пациентов с дислипидемией и атерогенезом наиболее рациональных вариантов диетологического воздействия и специализированных пищевых продуктов разработанных для данных нозологических форм.

| Нутритест-ИП-1   | Нутритест-ИП-2  | Нутритест-ИП-3  |
|--|---|---|
| Амбулаторный этап  | Стационарный этап<br>(стационар общего профиля)   | Стационарный этап<br>(специализированный стационар)   |
| <p><b>Клинический осмотр</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Верификация предварительного диагноза ДЛП на основании анализа жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра</li> </ul>                               | <p><b>Клинический осмотр</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Верификация предварительного диагноза ДЛП на основании анализа жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра, данных предварительного обследования.</li> <li>• Стратификация риска ССО по шкале Score</li> </ul>   | <p><b>Клинический осмотр</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Верификация типа ДЛП на основании анализа жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра, данных предварительного обследования.</li> <li>• Стратификация риска ССО по шкале Score</li> </ul>  |
| <p><b>Оценка фактического питания частотным методом (компьютерное тестирование)</b></p>  | <p><b>Оценка фактического питания частотным методом (компьютерное тестирование)</b></p>   | <p><b>Оценка фактического питания частотным методом (компьютерное тестирование)</b></p>   |
| <p><b>Исследование пищевого статуса</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антропометрические исследования (измерение роста, массы тела, объема талии, бедер). Расчет индекса массы тела. Калиперометрия.</li> </ul> | <p><b>Исследование пищевого статуса</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антропометрические исследования (измерение роста, МТ, ОТ, ОБ, расчет индекса массы тела (ИМТ) и индекса формы тела (ИФТ), соотношения ОТ/ОБ.</li> <li>• Исследование композиционного состава тела (ЖМ, ММ, ТМ, ОЖ)</li> <li>• Расчет энерготрат покоя</li> </ul> | <p><b>Исследование пищевого статуса</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антропометрические исследования (измерение роста, МТ, ОТ, ОБ, расчет ОТ/ОБ, ИМТ и ИФТ)</li> <li>• Исследование композиционного состава тела (ЖМ, ММ, ТМ, ОЖ)</li> <li>• Исследование энергетического обмена покоя и при физической нагрузке</li> </ul> |
| <p><b>Лабораторная диагностика</b><br/>Экспресс-диагностика уровня глюкозы и общего холестерина капиллярной крови</p>  | <p><b>Лабораторная диагностика</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма</li> </ul>   | <p><b>Лабораторная диагностика</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма</li> <li>• показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ЛП (а), апоВ/апоА, ХС неЛПВП)</li> </ul>  |



|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• показатели витаминно-минерального обмена</li> <li>• показатели системы ПОЛ-АОЗ</li> </ul>   |
| <b>Инструментальная диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ)</b> | <b>Инструментальная диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, СМЭКГ, СМ АД, ЭХОКГ, УЗДГ МАГ и БЦА, УЗИ периферических артерий и вен)</b> | <b>Высокотехнологичная инструментальная диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы (МСКТ сердца, стресс ЭХО КГ, ЭКГ-картирование, внутрисосудистое УЗИ)</b> |
| ▼   | ▼  | ▼  |
| <b>верификация ГЛП</b>  | <b>верификация типа ГЛП и наличия АСБ, стратификация риска ССО</b>   | <b>верификация типа ГЛП и тяжести АСБ, стратификация риска ССО, определение персональных потребностей в энергии и нутриентах</b>   |

Рисунок 45 — Алгоритм многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса у больных с гиперлипидемией.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. European Heart Network. European cardiovascular disease statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html> (2017)
2. World Health Organization. [Электронный ресурс]. – Non communicable Diseases: Risk Factors. The Global Health Observatory. 2021. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (accessed on 21 February 2023)
3. European Union. Public health in the EU: state-of-play and key policy challenges. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2014/536286/IPOL\\_IDA\(2014\)536286\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2014/536286/IPOL_IDA(2014)536286_EN.pdf)
4. Global Health Data Exchange. GBD results tool. Institute for Health Metrics and Evaluation. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (2021)
5. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the esse-rf study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-67.
6. Бойцов СА, Шальнова СА, Деев АД. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):49
7. Баланова ЮА, Концевая АВ, Шальнова СА и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;5:42-52
8. Карамнова НС, Шальнова СА, Тарасов ВИ и др. Гендерные различия в характере питания взрослого населения Российской Федерации. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2019;6:66-72.
9. Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23
10. Батурин АК, Мартинчик АН, Камбаров АО. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий. Вопросы питания. 2020;89(4):60-70.

11. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 114 p. – ISBN 978 92 4 450623 3

12. Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):123-130.

13. Баланова ЮА, Концевая АВ, Мырзаматова АО и др. Экономический ущерб, ассоциированный с избыточным потреблением соли в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):62-68.

14. Шальнова СА, Деев АД, Баланова ЮА и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10.

15. Устойчивое здоровое питание – Руководящие принципы. – Рим, ФАО и ВОЗ, 2020. – 44 с. – ISBN 978-92-5-132628-2 [ФАО], ISBN 978-92-4-151664-8 [ВОЗ]

16. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A report from the American heart association. Circulation. 2018;137:e67-e492.

17. Сергиенко ИВ, Аншелес АА, Кухарчук ВВ. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. Издание четвертое, переработанное и дополненное. Москва. 220, 302 с. ISBN 978–5-90363–366–1

18. Lacroix S, Cantin J, Nigam A. Contemporary issues regarding nutrition in cardiovascular rehabilitation. Ann Phys Rehabil Med. 2017;60(1):36-42.

19. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. Nature. 2020;582(7810):73-77.

20. Погожева АВ. Изучение ассоциации питания с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. 2021;4:17-24

21. Cardiovascular diseases (CVDs). Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed on 29 June 2020)

22. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.

23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 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(25):e1082-e1143.
24. Hennekens KH, Gaziano J. Antioxidants and heart disease: epidemiology and clinical data. *Clinical Cardiology*. 1993;16(S1):10-15.
25. Baradaran A. Lipoprotein (a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *Journal of nephropathology*. 2012;1(3):126.
26. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-126.
27. Rahimi Z. ACE insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephropatol*. 2012;1:143-151.
28. Tawafi M. Complexity of the pathogenesis of diabetic nephropathy and study planning. *Journal of Prevention of Kidney Damage* 2013;2(2):59.
29. Behradmanesh S, Nasri P. Serum cholesterol and LDL-C in association with level of diastolic blood pressure in type 2 diabetic patients. *Journal of renal injury prevention*. 2012;1(1):23.
30. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine*. 2011;17(11):1410-1422.
31. Owen DRJ, Lindsay AK, Chowdhury RP et al. Visualization of atherosclerosis. *Annual Review of Medicine*. 2011;62(1):25-40.
32. Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *Journal of renal injury prevention*. 2013;2(2):59.
33. Nayer A, Ortega LM Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Journal of nephropathology*. 2014;3(1):9.
34. Nasri H. Association of  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$  product with levels of serum C-reactive protein in regular hemodialysis patients. *Journal of renal injury prevention*. 2012;1(2):55.
35. Kume N, Cybulski MI, Gimbrone M. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit endothelial cells. *Journal of Clinical Research*. 1992;90(3):1138-1144.
36. Blankenberg S, Barbeau S, Thire L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191-203.

37. Earle W, Weber PC, Weber C. The adhesion of monocyte cells to endothelial cells, stimulated by oxidized low-density lipoproteins, is mediated by various endothelial ligands. *Atherosclerosis*.1998;136(2):297-303.
38. Rafiyan-Kopai M, Baradaran A. Combining metformin with other antioxidants may increase its nephroprotective efficacy. *Journal of Prevention of Kidney Damage*.2013;2(2):35.
39. Guyton JR, Black BL, Seidel CL. Local toxicity of oxysterols in vascular smooth muscle cell culture. Model of the atherosclerotic region of the nucleus. *American Journal of Pathology*.1990;137(2):425.
40. Steinbrecher WP, Partasarathi S, Lick DS et al. Modification of low-density lipoproteins by endothelial cells includes lipid peroxidation and degradation of low-density lipoprotein phospholipids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1984;81(12):3883-3887.
41. Nayer A, Asif A. Idiopathic membranous nephropathy and anti-phospholipase A2 receptor antibodies. *Journal of nephropathology*. 2013;2(4):214.
42. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-809.
43. Corsini A, Bernini F, Cuaro P et al. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A-reductase inhibitors. *Cardiology*. 1996;87(6): 458-468.
44. Ohara Y, Sayegh HS, Yamin JJ et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase by protein kinase C. *Hypertension*. 1995;25:415-420.
45. Nasri H. On the occasion of the world diabetes day 2013; diabetes education and prevention; a nephrology point of view. *J Renal Inj Prev*. 2013;2:31-32
46. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330:132-137.
47. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-580.
48. Onat A, Can G, Ayhan E et al. Impaired protection against diabetes and coronary heart disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism*. 2009;58:1393-1399.
49. Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Serum lipoprotein(a) and atherosclerotic changes in hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev*. 2013;2:47-50.

50. Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism*. 2011;60:499-512.
51. Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephropathol*. 2013;2:20-27.
52. Onat A, Can G, Yüksel H. Dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: New mechanisms underlying cardiometabolic risk in the population at large. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40:368-385.
53. Parthasarathy S, Rankin S. Role of oxidation LDL in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1992;35:34-39.
54. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: Risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med*. 2004;255:188-205.
55. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR et al. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytother Res*. 2014;28:193-199.
56. Asgary S, Kelishadi R, Rafieian-Kopaei M et al. Investigation of the lipid-modifying and antiinflammatory effects of *Cornus mas* L. supplementation on dyslipidemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1729-1735.
57. Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathyr Dis*. 2014;2:3-4.
58. Khajehdehi P. Turmeric: Reemerging of a neglected Asian traditional remedy. *J Nephropathol*. 2012;1:17-22.
59. Madihi Y, Merrikhi A, Baradaran A et al. Impact of sumac on postprandial high-fat oxidative stress. *Pak J Med Sci*. 2013;29:340-345.
60. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333:664-666.
61. Rafieian-Kopaei M, Asgary S, Adelnia A et al. The effects of cornelian cherry on atherosclerosis and atherogenic factors in hypercholesterolemic rabbits. *J Med Plants Res*. 2011;5:2670-2676.
62. Setorki M, Nazari B, Asgary S. Anti atherosclerotic effects of verjuice on hypocholesterolemic rabbits. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011;5:1038-1045.
63. Kanazawa K, Kawashima S, Mikami S et al. Endothelial constitutive nitric oxide synthase protein and mRNA increased in rabbit atherosclerotic aorta despite impaired endothelium-dependent vascular relaxation. *Am J Pathol*. 1996;148:1949-1956.

64. Akbari F, Ansari-Samani R, Karimi A et al. Effect of turnip on glucose and lipid profiles of alloxan-induced diabetic rats. *Iran J Endocrinol Metab.* 2013;14:1-7.
65. Ardalan MR, Rafieian-Kopaie M. Antioxidant supplementation in hypertension. *J Renal Inj Prev.* 2014;3:39-40.
66. Ting HH, Timimi FK, Boles KS et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1996;97:22-28.
67. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1996;78:225-230.
68. Setorki M, Rafieian-Kopaei M, Merikhi A et al. Suppressive impact of *Anethum graveolens* consumption on biochemical risk factors of atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Int J Prev Med.* 2013;4:889-895.
69. Stamler JS. Redox signaling: Nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell.* 1994;78:931-936.
70. Umans JG, Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:771-790.
71. Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med.* 1996;47:365-375.
72. Kolpakov V, Gordon D, Kulik TJ. Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995;76:305-309.
73. Navab M, Hama SY, Nguyen TB et al. Monocyte adhesion and transmigration in atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 1994;5:198-204
74. Altman R, Rouvier J, Scazzioti A et al. No causal association between inflammation and *Chlamydia pneumoniae* in patients with chronic ischemic arterial disease. *Inflammation.* 2002;26:25-30.
75. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-424.
76. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-2168.
77. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003;107:398-404.

78. Mosca L. C-reactive protein – To screen or not to screen? *N Engl J Med.* 2002;347:1615-617.
79. Tamadon MR, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant and kidney protection; differential impacts of single and whole natural antioxidants. *J Renal Inj Prev.* 2014;3:41-42.
80. Setorki M, Shahinfard N, Ansari R et al. Comparison between the effects of hydroalcoholic extract of Dill and statins on lipid profile. *J Kerman Univ Med Sci.* 2013;20:158-168.
81. Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Esmailzadeh A et al. The association between hypertriglyceridemic waist phenotype, menopause, and cardiovascular risk factors. *Arch Iran Med.* 2013;16:161-166.
82. Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A et al. Association of serum lipids with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Renal Inj Prev.* 2014;3:43-46.
83. Bierman E. et al. Atherosclerosis and other forms of atherosclerosis. *Harrison Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill: Washington (DC). 1991:992–996.
84. Mubarak M, Nasri H. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome-associated nephropathy: Is it time for formulating a classification for renal morphologic lesions? *J Nephropathol.* 2014;3:4-8.
85. Singleton VL, Rossi JR. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungestic acid reagent. 1965;16:144-158.
86. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001;103:1194-1197.
87. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M et al. Acute-phase response of human hepatocytes: Regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology.* 1990;12:1179-1186.
88. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med.* 1986;164:321-326.
89. Penn MS, Topol EJ. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling. *Circ Res.* 2001;89:1-2.
90. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:493-498.



91. Yaron G, Brill A, Dashevsky O, Yosef-Levi IM et al. C-reactive protein promotes platelet adhesion to endothelial cells: A potential pathway in atherothrombosis. *Br J Haematol.* 2006;134:426-431.
92. Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc Res.* 2003;58:186-195.
93. Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol.* 2000;190:244-254.
94. Gharipour M, Ramezani MA, Sadeghi M et al. Sex based levels of C-reactive protein and white blood cell count in subjects with metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. *J Res Med Sci.* 2013;18:467-472.
95. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91:281-291.
96. Heidarian E, Rafieian-Kopaei M, Ashrafi K. The effect of hydroalcoholic extract of *Allium latifolium* on the liver phosphatidate phosphatase and serum lipid profile in hyperlipidemic rats. *J Babol Univ Med Sci.* 2013;15:37-46.
97. Tillett HE, Smith JW, Gooch CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales: Age at death and certified cause. *Int J Epidemiol.* 1983;12:344-352.
98. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation.* 1997;96:4095-4103.
99. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet.* 1997;350:430-436.
100. Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O et al. Relationship of Chlamydia pneumonia infection to severity of human coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2000;101:2568-2571.
101. Gharavi EE, Chaimovich H, Cucurull E et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. *Lupus.* 1999;8:449-455.
102. Martin D, Bursill J, Qui MR et al. Alternative hypothesis for efficacy of macrolides in acute coronary syndromes. *Lancet.* 1998;351:1858-1859.
103. Agen C, Danesi R, Blandizzi C et al. Macrolide antibiotics as antiinflammatory agents: Roxithromycin in an unexpected role. *Agents Actions.* 1993;38:85-90.
104. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) *N Engl J Med.* 1992;326:242-250.

105. Fey GH, Fuller GM. Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol Biol Med.* 1987;4:323-338.
106. Heidarian E, Kashani B, Rafieian-Kopaei M et al. The effect of sesame oil on the liver phosphatidate phosphohydrolase and serum lipoproteins in hypercholesterolemic rabbits. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci (SJKU)* 2013;18:26-35.
107. Asgary S, Rafieian-Kopaei M, Najafi S et al. Antihyperlipidemic effects of *Sesamum indicum* L. in rabbits fed a high-fat diet. *Scientific World Journal.* 2013:365892.
108. Nurk E, Tell GS, Vollset SE et al. Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: The Hordaland homocysteine study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1374-1381.
109. Asgari S, Rafieian-Kopaei M, Pourgheysari B et al. *Allium hirtifolium* Boiss: Radical scavenging property and the lowering effects on blood fibrinogen and factor VII. *Life Sci J.* 2012;9:1793-1798.
110. Nasri H. Comment on: Serum cholesterol and LDL-C in association with level of diastolic blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Renal Inj Prev.* 2012;1:13-14.
111. Behradmanesh S, Derees F, Rafieian-kopaei M. Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients. *J Renal Inj Prev.* 2013;2:57-59.
112. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem.* 2001;47:887-892.
113. Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocyst(e) ine impairs endothelial function. *J Cell Biochem.* 2001;82:491-500.
114. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG et al. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: Role of tumor necrosis factor-alpha, NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:418-424.
115. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:7915-7922.
116. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Rafieian M. Plants antioxidants: From laboratory to clinic. *J Nephropathol.* 2013;2:152-153.
117. Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and the human needs. *J HerbMed Pharmacol.* 2012;1:1-2.
118. Pickering JW, Endre ZH. The definition and detection of acute kidney injury. *J Renal Inj Prev.* 2014;3:21-25.

119. Baradaran A, Rabiei Z, Rafieian M et al. A review study on medicinal plants affecting amnesia through cholinergic system. *J HerbMed Pharmacol*. 2012;1:3-9.
120. Shirzad H, Shahrani M, Rafieian-Kopaei M. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo. *Int Immunopharmacol*. 2009;9:968-970.
121. Shirzad H, Taji F, Rafieian-Kopaei M. Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice. *J Med Food*. 2011;14:969-974.
122. Shahbazian H. World diabetes day; 2013. *J Renal Inj Prev*. 2013;2:123-124.
123. Khosravi-Boroujeni H, Mohammadifard N, Sarrafzadegan et al. Potato consumption and cardiovascular disease risk factors among Iranian population. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63:913-920.
124. Behradmanesh S, Nasri H. Association of serum calcium with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol*. 2013;2:254-257.
125. Morraeaf A. Risk factors modification of coronary artery disease. *Shiraz Med J*. 2004;5:1-7.
126. Reddy AC, Lokesh BR. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem*. 1992;111:117-24
127. Feingold KR, Grünfeld S. Lipids: A Key Player in the Battle Between the Host and Microorganisms. *J Lipid Res* 2012; 53:2487-2489.
128. Nielsen LB, Nielsen MJ, Moestrup S.K. Lipid metabolism: apolipoprotein-based weapons in the fight against trypanosomal infection. *Kurr Opin Lipidol*, 2006; 17:699-701.
129. Blacksmith LC, Pownall HJ, Gotto AM Jr. Plasma lipoproteins: structure and metabolism. *Anna Rev-Biokhim*, 1978; 47:751-757.
130. Julius J, Martin-Campos JM, Escola-Gil JC et al. Chylomicrons: Advances in Biology, Pathology, Laboratory Testing, and Therapeutics. *Clin Chim Acta* 2016; 455:134-148.
131. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T et al. Residues of triglyceride-rich lipoproteins, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes* 2020; 69:508-516.
132. Krauss RM, King SM. Lipoprotein residual particles and cardiovascular disease risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023; 37:101682.
133. Bernays KK, Krauss RM. Metabolic origin and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43:1363-1379.

134. Ashtalos BF, Niisuke K, Horvat KV. High-density lipoproteins: our elusive friend. *Kurr Opin Lipidol*, 2019; 30:314-319.
135. Thakkar H, Vincent V, Sen A et al. Changing the Way of HDL: From Simple Quantitative Measurements to Functional Quality Assessment. *J Lipids* 2021; 2021:5585521.
136. Foma SR, Zhang Y, Rye KA. Pleiotropic effects of high-density lipoproteins and apolipoproteins A-I. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023; 37:101689.
137. Vaisar T, Pennatur S, Green PS et al. Shotgun proteomics involve protease inhibition and complement activation into HDL's anti-inflammatory properties. *Jay Clean Invest* 2007; 117:746-756.
138. Kostner KM. Lipoprotein (a): Historical Assessment. *J Lipid Res* 2017; 58:1-14.
139. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: a view of epidemiology, genetics and biology. *J Lipid Res* 2016; 57:1953-1975.
140. Schmidt K, Nurin A, Cronenberg F et al. Structure, function and genetics of lipoproteins (a). *J Lipid Res* 2016; 57:1339-1359.
141. Hovidhunkit V. Lipoprotein(a). In: Feingold KR, Anavalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2023.
142. Mali RW, Innerarity TL, Rall SK Jr et al. Plasma lipoproteins: structure and function of apolipoproteins. *J Lipid Res* 1984; 25:1277-1294.
143. Breslow JL. Human Apolipoprotein Molecular Biology and Genetic Variation. *Anna Rev-Biokhim*, 1985; 54:699-727.
144. Explicit PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structural-functional relations. *J Lipid Res* 2000; 41:853-872.
145. Tian DC, Ng TV, Watt GF. Apolipoprotein A-II: assessment of its value in dyslipidemia, insulin resistance and atherosclerosis. *Ann Med* 2012; 44:313-324.
146. Wang F, Cohan AB, Lo SM et al. Apolipoprotein A-IV: A protein actively involved in metabolism. *J Lipid Res* 2015; 56:1403-1418.
147. Hubachek J. Fifteenth Anniversary of Apolipoprotein A5: Lessons from Genetic Epidemiology. *Gene* 2016; 592:193-199.
148. Sharma V, Forte TM, Ryan RO. Effect of apolipoprotein A-V on the metabolic fate of triacylglycerol. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24:153-159.
149. Anant S Davidson. Molecular Mechanisms of Apolipoprotein mRNA Editing, V. *Kurr, Opin, Lipidol*, 2001; 12:159-165.

150. Levenson AE, de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2023.
151. Wolska A, Dunbar RL, Freeman Los Angeles et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis* 2017; 267:49-60.
152. Wolska A, Reimund M, Remaley AT. Apolipoprotein C-II: the re-emergence of a forgotten factor. *Curr Opin Lipidol* 2020; 31:147-153.
153. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2023.
154. Taskinen MR, Boren J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:59.
155. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381:531-542.
156. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:431-438.
157. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell* 2006; 124:35-46.
158. van de Sluis B, Wijers M, Herz J. News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28:241-247.
159. Krauss RM, Lu JT, Higgins JJ et al. VLDL receptor gene therapy for reducing atherogenic lipoproteins. *Mol Metab* 2023; 69:101685.
160. Trigatti BL. SR-B1 and PDZK1: partners in HDL regulation. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28:201-208.
161. Baldan A, Tarr P, Lee R et al. ATP-binding cassette transporter G1 and lipid homeostasis. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:227-232.
162. Kidambi S, Patel SB. Cholesterol and non-cholesterol sterol transporters: ABCG5, ABCG8 and NPC1L1: a review. *Xenobiotica* 2008; 38:1119-1139.
163. Patel SB, Graf GA, Temel RE. ABCG5 and ABCG8: more than a defense against xenosterols. *J Lipid Res* 2018; 59:1103-1113.
164. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27:233-241.
165. Feingold KR. Dyslipidemia in Patients with Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2023.

166. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circ J* 2010; 74:2263-2270.
167. Ossoli A, Simonelli S, Vitali C et al. Role of LCAT in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23:119-127.
168. Mabuchi H, Nohara A, Inazu A. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. *Mol Cells* 2014; 37:777-784.
169. Shrestha S, Wu BJ, Guiney L et al. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *J Lipid Res* 2018; 59:772-783.
170. Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein. *Circ Res* 2015; 116:193-205.
171. Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev* 2012; 92:1061-1085.
172. D'Aquila T, Hung YH, Carreiro A et al. Recent discoveries on absorption of dietary fat: Presence, synthesis, and metabolism of cytoplasmic lipid droplets within enterocytes. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1861:730-747.
173. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25:200-206.
174. Kindel T, Lee DM, Tso P. The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. *Atheroscler Suppl* 2010; 11:11-16.
175. Liebeskind A, Peterson AL, Wilson D. Sitosterolemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2023.
176. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2021.
177. Taskinen MR, Boren J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18:59.
178. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27:233-241.
179. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 2010; 211:1-8.
180. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27:249-256.
181. Fong LG, Young SG, Beigneux AP et al. GPIHBP1 and Plasma Triglyceride Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27:455-469.

182. Peterfy M. Lipase maturation factor 1: a lipase chaperone involved in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821:790-794.
183. Young SG, Fong LG, Beigneux AP et al. GPIHBP1 and Lipoprotein Lipase, Partners in Plasma Triglyceride Metabolism. *Cell Metab* 2019; 30:51-65.
184. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2023.
185. Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein. *Circ Res* 2015; 116:193-205.
186. Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:1079-1086.
187. Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* .2011; 22:353-363
188. Feingold KR. Obesity and Dyslipidemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2023.
189. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T et al. Residues of triglyceride-rich lipoproteins, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes* 2020; 69:508-516.
190. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 2010; 211:1-8.
191. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:431-438.
192. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161:161-172.
193. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci* 2007; 32:71-77.
194. Zhang L, Reue K, Fong LG et al. Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:2541-2546.
195. Brown MS, Radhakrishnan A, Goldstein JL. Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap. *Annual review of biochemistry* 2017.
196. Shapiro MD, Feingold KR. Monogenic Disorders Altering HDL Levels. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2021.

197. Zhao Y, Van Berkel TJ, Van Eck M. Relative roles of various efflux pathways in net cholesterol efflux from macrophage foam cells in atherosclerotic lesions. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:441-453.

198. Lee-Rueckert M, Escola-Gil JC, Kovanen PT. HDL functionality in reverse cholesterol transport--Challenges in translating data emerging from mouse models to human disease. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1861:566-583.

199. Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med* 2008; 263:256-273.

200. Siddiqi HK, Kiss D, Rader D. HDL-cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30:536-542.

201. Moore KJ, Rayner KJ, Suarez Y et al. The role of microRNAs in cholesterol efflux and hepatic lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2011; 31:49-63.

202. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res* 2019; 124:1505-1518.

203. Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4(9):4-52.

204. Fredrickson D. Loosely based on Fredrickson DS, Lees RS. Editorial: A system of phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321-327.

205. Caggiula AW, Christakis G, Farrand M et al. The multiple risk intervention trial (MRFIT). IV. Intervention on blood lipids. *Prev Med*. 1981;10(4):443-475.

206. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA

/ASPC/NLA/PCNA 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.

207. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263-421.

208. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. Focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70(14):1785-1822.



209. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol.* 1992;70(19):H3-H9.
210. Castanier O, Pintó X, Subirana I et al. Remnant Cholesterol, not LDL Cholesterol, Is Associated with Incident Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2712-2724.
211. Penson P, Long DL, Howard G et al. Associations between very low concentrations of lowdensity lipoprotein cholesterol, high sensitivity c-reactive protein, and health outcomes in the reasons for geographical and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Eur. Heart J.* 2018;39:3641-3653.
212. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: From reduce-it. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73:2791-2802.
213. 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.
214. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE et al. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020;63:219-227.
215. Balling M, Afzal S, Varbo A. et al. VLDL-cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2725-2735.
216. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76: 2736-2779.
217. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamineconjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur. Heart J.* 2020;41:3936-3945.
218. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J. Intern. Med.* 2020;288:116-127.
219. Hodun K, Sztolsztener K, Chabowski A. Antioxidants Supplementation Reduces Ceramide Synthesis Improving the Cardiac Insulin Transduction Pathway in a Rodent Model of Obesity. *Nutrients.* 2021;13(10):. 3413.
220. Kovilakath A, Jamil M, Cowart LA. Sphingolipids in the Heart: From Cradle to Grave. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:652.
221. Aburasayn H, Al Batran R, Ussher JR. Targeting ceramide metabolism in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311(2):423-435.

222. Wali JA, Jarzebska N, Raubenheimer D et al. Cardio-Metabolic Effects of High-Fat Diets and Their Underlying Mechanisms-A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(5):1505.
223. Field BC, Gordillo R, Scherer PE. The Role of Ceramides in Diabetes and Cardiovascular Disease Regulation of Ceramides by Adipokines. *Front. Endocrinol*. 2020;11:763.
224. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Ceramides. *N. Engl. J. Med*. 2019;381:1866–1869.
225. Marušić M, Paic M, Knobloch M et al. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021;Article ID 6613827.
226. 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.
227. Opoku S, Gan Y, Fu W et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: Findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health*. 2019;19:1500.
228. Enani S, Bahijri S, Malibary M et al. The Association between Dyslipidemia, Dietary Habits and Other Lifestyle Indicators among Non-Diabetic Attendees of Primary Health Care Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Nutrients*. 2020;12:2441.
229. Li Y, Hruby A, Bernstein A M et al. Saturated Fats Compared with Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(14):1538-1548.
230. Ma Y, Su C, Wang H et al. Relationship between carbohydrate intake and risk factors for cardiovascular disease in Chinese adults: data from the China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(3):520-532.
231. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;11(5):1155.
232. Fernández-Martínez E, Lira-Islas IG, Cariño-Cortés R et al. Dietary chia seeds (*Salvia hispanica*) improve acute dyslipidemia and steatohepatitis in rats. *J. Food Biochem*. 2019;43:e12986.
233. Shih CW, Hauser M, Aronica L et al. Changes in blood lipid concentrations associated with changes in intake of dietary saturated fat in the context of a healthy low-carbohydrate weight-loss diet: A secondary analysis of the Diet Intervention Examining the Factors Interacting with Treatment Success (DIETFITS) trial. *Am. J. Clin. Nutr*. 2019;109: 433-441.

234. Martínez-González MA, Fernandez-Lazaro CI, Toledo E et al. Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: A longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;111:291-306.
235. Zhao J, Xing Q. Fatty Acid Composition in Different Animal Products. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2018;47:254-259.
236. Acosta-Navarro JC, Oki A, Antoniazzi L et al. Consumption of animal-based and processed food associated with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis biomarkers in men. *Revistada Associação Médica Brasileira.* 2019;65: 43-50.
237. Patwardhan V, Khadilkar A, Chiplonkar S et al. Dyslipidemia and Fat Distribution in Normal Weight Insulin Resistant Men. *J. Assoc. Phys. India.* 2019;67:26-29.
238. Ali Chehrei SS, Keshteli AH, Daneshmand MA et al. Correlation of dyslipidemia with waist to height ratio, waist circumference, and body mass index in Iranian adults. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16:248-53.
239. Bhowmik B, Munir SB, Diep LM et al. Anthropometric indicators of obesity for identifying cardiometabolic risk factors in a rural Bangladeshi population. *J Diabetes Investig.* 2013;4:361-368.
240. Bibiloni MM, Salas R, Pons A et al. Prevalence of dyslipidaemia and associated risk factors among Balearic Islands' adolescents, a Mediterranean region. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69:722-728.
241. Mota dos Santos C, Sa Silva C, de Araujo EC et al. Lipid and glucose profiles in outpatients and their correlation with anthropometric indices. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:35-41.
242. Saeed AA. Anthropometric predictors of dyslipidemia among adults in Saudi Arabia. *Epidemiol Biostat Public Health.* 2013;10:e8733-1-11.
243. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-468.
244. García OP, del Rocío Arellano M, de la Torre-Carbot K et al. Simple anthropometric measurements to predict dyslipidemias in Mexican schoolage children: a cross-sectional study. *Open J PrevMed.* 2011;1:171-181.
245. Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc PrevRehabil.* 2011;18(5):731-742.

246. Нагаева ГА, Журалиев МЖ, Юлдошев НП и др. Индекс массы тела – с позиции оценки состояния больных ишемической болезнью сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2023;1:66-76.
247. Ipsen DH, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Dyslipidemia: Obese or Not Obese-That Is Not the Question. *Curr Obes Rep.* 2016;5(4):405-412.
248. Vekich E, Zelkovich A, Stefanovich A et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism.* 2019;92:71-81.
249. Fauchier L, de Labriolle A. Cholesterol levels and cholesterol lowering in idiopathic dilated cardiomyopathy. *European heart journal.* 2005;26(18):1931-1933.
250. Lo TI. Effect of hypercholesterolemia on myocardial function in New Zealand white rabbits. 2004;11(6):829-837.
251. Huang Y et al. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet. *Circulation.* 2004;109(1):97-102.
252. Hondares E et al. Peroxisome proliferator-activated  $\alpha$  receptor (PPAR $\alpha$ ) induces expression of the PPAR $\gamma$ -coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) gene and promotes thermogenic activation of brown fat: PRDM16 involvement. 2011;286(50):43112-43122.
253. Castillo RL et al. Quercetin Prevents High-Cholesterol Diet-Induced Diastolic Dysfunction: The Role of Oxidative Stress and Bioenergetics in Rats with Hyperglycemia. *Oxidative Medicine and Cellular Lifespan.* 2018;2018(1):7239123.
254. Son NH et al. Cardiomyocyte expression of PPAR $\gamma$  leads to cardiac dysfunction in mice. *The Journal of clinical investigation.* 2007;117(10):2791-2801.
255. Han Q et al. Dysregulation of cardiac lipid parameters in high-fat high-cholesterol diet-induced rat model. *Lipids in health and disease.* 2018;17:1-10.
256. Moretti S et al. A mast cell-ILC2-Th9 pathway promotes lung inflammation in cystic fibrosis. *Nature communications.* 2017;8(1):14017.
257. Cheng Y et al. Large collagen accumulation and increased mast cell activation in the hearts of mice with hyperlipidemia. 2017;109(5):404-409.
258. Nishida K, Yamaguchi O, Otsu K. Crosstalk between autophagy and apoptosis in heart disease. *Circulation research.* 2008; 103(4):343-351.
259. Глейзер ХП и др. Гиперхолестеринемия связана с гиперактивностью сигнальных путей mTORC1 и mTORC2 в сердце. *Клеточный цикл.* 2009;8(11):1738-1746.
260. Hsu HC et al. High-fat diet induces cardiomyocyte apoptosis via the inhibition of autophagy. *European journal of nutrition.* 2016;55:2245-2254.

261. Giricz Z et al. Hypercholesterolemia downregulates autophagy in the rat heart. *Lipids in health and disease*. 2017;16:1-8.
262. Leng Z et al. Myocardial layer-specific analysis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia using speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2017;34(3):390-396.
263. Saracoglu E et al. Prediction of subtle left ventricular systolic dysfunction in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia: Genetic analyses and speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2018;35(9):1289-1299.
264. Nemes A, Forster T, Chanadi M. Impaired coronary blood flow velocity reserve and aortic extensibility in patients with untreated hypercholesterolemia — an echocardiography study. 2007;23:15-23.
265. Watanabe S et al. High fat and cholesterol diet causes cardiac fibrosis, endothelial vascular dysfunction, and left ventricular diastolic dysfunction in SHRSP5. Dmcr rats. 2018;25(5):439-453.
266. Carbone S et al. A diet high in sugar and fat impairs systolic and diastolic heart function in mice. 2015;198:66-69.
267. Merle N et al. Treatment with HDL mimetic peptide CER-522 regresses left ventricular diastolic dysfunction in cholesterol-fed rabbits. 2016;215:364-371.
268. Baartscheer A et al. Dyscholesterolemia protects against ischemia-induced ventricular arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(6):1481-1490.
269. Aromalaran AS, Butjir M. Regulation of ion channels of the heart in obesity and metabolic syndrome: relationship with the syndrome of an extended QT interval and atrial fibrillation. 2017;8:431.
270. Lin YK et al. Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic research in cardiology*. 2012;107:1-11.
271. Son NH et al. Cardiomyocyte expression of PPAR $\gamma$  leads to cardiac dysfunction in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(10): 2791-2801.
272. Joseph LC et al. Mitochondrial oxidative stress during cardiac lipid overload causes intracellular calcium leak and arrhythmia. *Heart rhythm*. 2016;13(8):1699-1706.
273. Rokita AG, Anderson ME. New therapeutic targets in cardiology: arrhythmias and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII). *Circulation*. 2012;126(17):2125-2139.

274. Zhong P et al. Activation of CaMKII promotes electrical cardiac remodeling and increases susceptibility to arrhythmia in mice with hyperlipidemia fed a fatty diet. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2017;70(4):245-254.
275. Hovland A et al. Increased risk of heart failure and atrial fibrillation in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2017;266:69-73.
276. Horwich TB, Hernandez AF, Dai D et al. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(6):1170-1176.
277. Charach G et al. Longitudinal 20-year follow-up showed reduced survival in heart failure patients who maintained low LDL cholesterol. *QJM: International Medical Journal*. 2018;111(5):319-325.
278. Sawamura A et al. Cholesterol metabolism as a prognostic marker in patients with mildly symptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2017;69(6):888-894.
279. Hellström M et al. Cardiac hypertrophy and decreased high-density lipoprotein cholesterol in Lrig3-deficient mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(11):R1045-R1052.
280. Ertürk C et al. Is there a relationship between serum ox-LDL, oxidative stress, and PON1 in knee osteoarthritis? *Clinical Rheumatology*. 2017;36:2775-2780.
281. Aluganti Narasimhulu C et al. Increased presence of oxidized low-density lipoproteins in the blood of the left ventricle in persons with cardiovascular diseases. *Physiol Rep*. 2016;4(6):e12726.
282. Adler BL, Cristopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: insights into pathogenesis. *Discovery medicine*. 2018;25(136):75.
283. Asgary S, Keshvari M, Sahebkar A et al. Clinical investigation of the acute effects of pomegranate juice on blood pressure and endothelial function in hypertensive individuals. *ARYA Atheroscler*. 2013;9:326-31.
284. Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathyroid Dis*. 2014;2:3-4.
285. Ting HH, Timimi FK, Boles KS et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97:22-28.

Научное издание

**Дербенева Светлана Анатольевна**

**Нутриметаболометрия дислипидемий.  
Современный взгляд на проблему**

Издательство «Наукоемкие технологии»  
ООО «Корпорация «Интел Групп»  
<https://publishing.intelgr.com>  
E-mail: [publishing@intelgr.com](mailto:publishing@intelgr.com)  
Тел.: +7 (812) 945-50-63  
Интернет-магазин издательства  
<https://shop.intelgr.com/>

Подписано в печать 08.11.2024.

Формат 60x84/16

Объем 11,875 п.л.

Тираж 500 экз.

ISBN 978-5-907946-04-0



9 785907 946040 >