

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МОСЕЙЧУК Ксения Анатольевна

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В
УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ПО
ДАНЫМ РЕГИСТРОВОГО НАБЛЮДЕНИЯ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор
Якушин Сергей Степанович

РЯЗАНЬ – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современные взгляды на обмен липидов.....	12
1.1.1. Этиологические аспекты и факторы риска развития дислипидемии	12
1.1.2. Патогенетические механизмы развития атеросклероза.....	19
1.2. Ультразвуковые методы исследования артериальной сосудистой стенки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	21
1.3. Современные направления коррекции атерогенных дислипидемий у пациентов с патологией системы кровообращения.....	27
1.4. Прогностическая значимость дислипидемии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	32
1.5. Регистровые исследования как способ оценки реальной клинической практики	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Дизайн исследования	37
2.2. Общеклиническое исследование	41
2.3. Лабораторные тесты	43
2.4. Определение ультразвуковых параметров атеросклероза сонных артерий.....	43
2.5. Этические аспекты исследования.....	45
2.6. Методы статистической обработки.....	45
ГЛАВА 3. ТИПИЧНАЯ ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ	47

3.1. Общая характеристика пациентов.....	47
3.2. Лабораторная и инструментальная диагностика у пациентов с гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистой патологией	50
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ.....	56
4.1. Клиническая характеристика пациентов с выраженной гиперхолестеринемией	56
4.2. Оценка показателей липидного спектра и тиреоидного статуса у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией	63
4.3. Оценка ультразвуковых параметров атеросклероза сонных артерий у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией	69
ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	72
ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АТЕРОГЕННЫХ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	76
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	82
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АСБ – атеросклеротическая бляшка

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ВГХС – выраженная гиперхолестеринемия

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛС – лекарственные средства

МИ – мозговой инсульт

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

ОХС – общий холестерин

РКО – Российское кардиологическое общество

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Т3 - трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

ТТГ – тиреотропный гормон

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНПН – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

DLCN – Dutch Lipid Clinic Network

Lp-PLA2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза A2

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

PS – plaque score

SCORE – Systemic Coronary Risk Evaluation

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одну треть всех причин смертности взрослого населения во всем мире составляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом [12]. Нарушения липидного обмена, проявляющиеся различными дислипидопротеинемиями, играют важную роль в патогенезе данной группы заболеваний. Анализ большого числа эпидемиологических исследований, рассматривающих связь липидных факторов с атеросклерозом и атеросклероз-ассоциированными заболеваниями, позволяет считать убедительными с позиций доказательной медицины, что высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), увеличение числа мелких плотных частиц ХС ЛПНП и низкие значения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) являются тремя принципиальными детерминантами высокого риска развития атеросклероза и связанных с ним осложнений [4]. Среди 7 ведущих факторов риска вклад гиперхолестеринемии в преждевременную смерть населения составляет 23%, а в потерянные годы здоровой жизни - 12% [137]. Разработка методов профилактики и патогенетической коррекции атерогенных нарушений липидного профиля крови, а также выявление ранних доклинических форм атеросклероза, рассматриваются в качестве одного из актуальных и приоритетных направлений современной медицинской науки.

Цель исследования

Улучшение качества диагностики и лечения пациентов с дислипидемией и патологией системы кровообращения в условиях амбулаторно-поликлинической практики.

Задачи исследования

1. Изучить возрастно-половые особенности и распространенность дислипидемии среди пациентов с основными ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП)).

2. Провести анализ нозологической структуры выраженной гиперхолестеринемии (ВГХС), частоты первичных и вторичных форм гиперхолестеринемии, особенностей липидного профиля у данных категорий больных.

3. Проанализировать частоту и выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с различными нозологическими формами выраженной гиперхолестеринемии и изучить возможности применения новых ультразвуковых маркеров атеросклеротического процесса.

4. Провести оценку соответствия гиполипидемической терапии, назначаемой на уровне первичного звена, национальным и международным рекомендациям.

5. Оценить прогностическую значимость дислипидемии по влиянию на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность через 36 месяцев наблюдения.

Научная новизна работы

В ходе исследования, выполненного на основании регистрового наблюдения:

1. Впервые проведен анализ возрастно-половых особенностей и распространенности дислипидемии среди пациентов с ССЗ, обратившихся за медицинской помощью в одну из городских поликлиник города Рязани;

2. Выявлена высокая распространенность возможных причин вторичной дислипидемии среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Впервые проведена оценка вероятности наличия семейных форм гиперхолестеринемии среди пациентов с ВГХС.

3. Проведен анализ атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с ВГХС и ССЗ, установлена связь между наличием ИБС у пациентов и исследуемыми ультразвуковыми маркерами.

4. При анализе соответствия назначаемой гиполипидемической терапии национальным клиническим рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2012 года выявлена недостаточная частота назначения гиполипидемической

терапии, а также недостаточный контроль как за эффективностью проводимой терапии, так и за ее безопасностью.

5. Впервые проведена оценка трехлетней выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики.

6. Установлены независимые факторы риска смерти от всех причин: ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); выявлено, что независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти являются ХОБЛ и мозговой инсульт (МИ)/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе; определены независимые факторы снижения риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин: назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и/или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ).

Теоретическая значимость работы

Настоящее исследование может помочь развитию представлений о типичном пациенте, страдающем ССЗ и имеющем различные варианты нарушений липидного обмена, наблюдающемся в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Результаты данной работы могут существенно дополнить и уточнить данные о вторичных причинах развития дислипидемии у пациентов с ССЗ, а также об особенностях атеросклеротического поражения сонных артерий у данной категории больных. Кроме того, полученные данные позволят проанализировать особенности терапии пациентов с гиперлипидемией в условиях реальной поликлинической практики. Полученные данные отражают особенности течения и прогноза дислипидемии у пациентов с ССЗ с учетом коморбидности, что может способствовать прогнозированию риска смерти и показывать потенциальные пути его снижения.

Практическая значимость работы

Выявлена высокая распространенность дислипидемии среди пациентов с ССЗ. Полученные результаты демонстрируют высокую частоту встречаемости возможных вторичных причин гиперлипидемии среди пациентов с ВГХС.

Установлена недостаточная частота назначения гиполипидемической терапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2012 года, а также недостаточный контроль за эффективностью назначаемой терапии и ее безопасностью. Вместе с тем, в исследовании продемонстрировано влияние ИАПФ/БРА и БАБ на снижение риска общей и сердечно-сосудистой смерти при трехлетнем наблюдении за пациентами.

Полученные данные позволяют определить основные пути совершенствования в диагностике и лечении пациентов с ССЗ и дислипидемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике, а именно: повышение частоты определения показателей липидного спектра, использование инструментальных методов обследования для выявления субклинического атеросклероза, активное выявление возможных причин вторичной дислипидемии, использование комплексной оценки факторов риска и определения суммарного сердечно-сосудистого риска с последующим определением показаний для назначения гиполипидемической терапии, усиление контроля за эффективностью и безопасностью назначаемой липидснижающей терапии.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования базируется на изучении и глубоком анализе фактического материала и статистической обработке полученных результатов с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Полученные выводы и практические рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе исследования. В ходе работы подвергнут анализу достаточный объем отечественных и зарубежных источников литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ССЗ в амбулаторно-поликлинической практике частота определения показателей липидного спектра является недостаточной и не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям.

2. Среди пациентов с дислипидемией и ССЗ установлена высокая частота встречаемости возможных причин вторичной дислипидемии; при оценке

вероятности наличия у пациентов семейных форм гиперхолестеринемии по разным диагностическим алгоритмам от 5,9% до 6,5% имели «возможный» диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

3. При оценке атеросклеротического поражения сонных артерий установлена связь между наличием ИБС у пациентов и величиной plaque score (PS) и максимальным процентом стеноза в каротидном бассейне, что позволяет использовать данные ультразвуковые маркеры как показатели повышенного риска развития ИБС.

4. Частота назначения гиполипидемической терапии (32,8% и 33,3% случаев среди пациентов категории очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска соответственно) не в полной мере соответствует рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2012 года. Также не в полной мере осуществляется контроль за эффективностью и безопасностью гиполипидемической терапии.

5. При 36-месячном наблюдении увеличение риска общей смерти в 1,5 раз было связано с наличием у пациентов ИБС, в 1,9 раз - с наличием ХОБЛ; риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался в 2,2 раза при наличии ХОБЛ и в 2,5 раза у пациентов с МИ/ТИА в анамнезе. Снижение риска общей и сердечно-сосудистой смерти статистически значимо ассоциировалось с назначением ИАПФ/БРА и БАБ.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования были внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы поликлиники ГБУ РО ОККД и поликлиники ГБУ РО «Городская больница №6» и использованы при создании информационно-методического письма «О совершенствовании диагностического обследования и лечения пациентов с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями» для Министерства здравоохранения Рязанской области, адресованного врачам терапевтам и

кардиологам амбулаторно-поликлинического звена оказания медицинской помощи.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования были доложены на круглом столе «Регистры в кардиологии: основные правила проведения, современный опыт и результаты их создания в различных регионах РФ» (Москва, 27.05.2015 г.); областном Дне кардиолога (Рязань, 18.02.2016 г.); 4-м Международном форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Рязань, 17.03.2016 г.); II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 15.09.2016 г.), межкафедральном совещании кафедр госпитальной терапии, фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики, пропедевтики внутренних болезней, терапии ФДПО с курсом семейной медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 20.02.2017 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 48 отечественных и 192 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 26 рисунками, 13 таблицами.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме, при участии автора сформулирована тема исследования, определены его цели и задач, разработаны методы его проведения. Являясь соавтором, принимала участие в разработке первичной и вторичной документации по исследованию, а именно: «Карты больного, включенного в регистр. Уровень 1», «Анкеты приверженности к лечению», «Карта пациента с гиперхолестеринемией ($\text{ОХС} > 6,2$ ммоль/л)», в «Протокол дуплексного сканирования каротидных артерий».

Самостоятельно организовывала и принимала участие в сборе первичной информации по исследованию. Самостоятельно проводила осмотр пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, участвовала во внесении полученной информации в «Карты больного, включенного в регистр», «Карту пациента с гиперхолестеринемией (ОХС>6,2 ммоль/л)» на бумажном носителе, а затем в вводе данных в электронную базу данных.

Самостоятельно проводила ультразвуковое дуплексное сканирование каротидных артерий с последующим внесением данных в «Протокол дуплексного сканирования каротидных артерий», а затем – в базу данных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные взгляды на обмен липидов

1.1.1. Этиологические аспекты и факторы риска развития дислипидемии

Дислипидемия – это нарушение соотношения атерогенных и неатерогенных липопротеидов [22]. Дислипидемия включает широкий спектр нарушений, некоторые из которых играют важную роль в развитии ССЗ. Этот фактор как самостоятельно, так и в совокупности с другими факторами риска может приводить к развитию атеросклероза. На протяжении последних лет большое внимание уделяется выявлению и коррекции повышенного уровня общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП. Вместе с тем, было доказано, что другие формы дислипидемии также приводят к преждевременному развитию ССЗ.

Выделяют два вида нарушений липидного обмена: первичная и вторичная гиперлипидемия. Первичная или наследственная обусловлена наличием тех или иных генетических дефектов, приводящих к дефициту ферментов, аполипотеинов и рецепторов. Семейная гиперлипидемия может носить как моногенный, так и полигенный характер. Первичная гиперлипидемия характеризуется выраженной степенью липидных нарушений и появлением внешних соматических признаков (липоидная дуга роговицы, липемия сосудов сетчатки, туберозные и сухожильные ксантомы разгибательных поверхностей кистей, локтевых и коленных суставов, ахилловых сухожилий, эруптивные ксантомы, рассеянные по всему телу, и ксантелазмы на веках).

К наиболее распространенным наследственным нарушениям липидного обмена относятся СГХС, полигенная гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, семейная гипертриглицеридемия, гиперлипидемия III фенотипа, гипоальфалипопротеидемия [6].

Некоторые заболевания, гормональные нарушения, прием лекарственных препаратов могут сопровождаться нарушением липидного обмена. Этот вид нарушений классифицируется как вторичная гиперлипидемия. В отличие от первичной, вторичные нарушения липидного обмена имеют мягкую и умеренную степень выраженности, и, как правило, соматические признаки отсутствуют.

Однако, длительно при этом протекающие нарушения липидного обмена могут индуцировать развитие атеросклероза [23, 53].

Заболевания, вызывающие вторичные липидные нарушения, делятся на несколько групп [22]:

1. Эндокринные и метаболические заболевания (гипотиреоз, гипофункция гипофиза, СД, подагра, ожирение, алкогольная болезнь, острая перемежающаяся порфирия).

2. Почечные заболевания (нефротический синдром, хроническая болезнь почек).

3. Острые заболевания (ожоги, инфекции).

4. Заболевания печени (первичный билиарный цирроз печени, врожденная атрезия желчных протоков).

5. Другие заболевания (неврогенная анорексия, системная красная волчанка).

В клинической практике нарушение липидного обмена диагностируется на основании оценки липидного профиля, в который входят ОХС, триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Последний определяется на основании формулы Фридвальда (существует ограничение при повышении триглицеридов более 4,5 ммоль/л):

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2), \text{ ммоль/л [7]}).$$

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной проблемой здравоохранения всего мира. Хорошо известно, что сердечно - сосудистые заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП [70, 153, 158, 224, 239]. Таким образом, хотя у некоторых пациентов с ХБП в конечном счете развивается терминальная стадия почечной недостаточности, большинство из них умирают от сердечно - сосудистых заболеваний [90]. У пациентов с ХБП дислипидемия выявляется в 64% случаев, что существенно выше, чем в популяции [61]. Гипертриглицеридемия является одним из наиболее распространенных липидных нарушений у больных с ХБП [68, 168, 235]. Концентрации богатых триглицеридами липопротеинов (липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), хиломикронов и их остатков)

начинают увеличиваться на ранних стадиях ХБП и достигают наиболее высоких значений у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Несколько исследований показали, что у пациентов с нарушенной функцией почек отмечаются повышенные концентрации триглицеридов, даже если уровень креатинина в сыворотке крови находится в пределах референсных значений [49, 154]. Уровень общего холестерина у пациентов с ХБП, как правило, остается нормальным или сниженным, реже – повышается. Существенным фактором, который определяет уровень в плазме ХС ЛПНП, является степень протеинурии. Хроническая болезнь почек при отсутствии тяжелой протеинурии не оказывает существенного влияния на метаболизм холестерина [165]. Кроме того, ХС ЛПНП - рецептор-опосредованное поглощение холестерина играет важную роль в гомеостазе холестерина. ХБП при отсутствии тяжелой протеинурии или существенного гломерулосклероза не изменяет печеночную экспрессию гена рецептора ХС ЛПНП [165]. В отличие от этого, у пациентов с нефротическим синдромом отмечается приобретенный дефицит ХС ЛПНП-рецептора [236].

Сахарный диабет (СД) связан со значительно повышенным риском раннего развития атеросклероза, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) и заболеваний периферических артерий [97, 176]. Дислипидемия при сахарном диабете 2 типа характеризуется высоким уровнем триглицеридов и снижением ХС ЛПВП, причем изменения в липидном профиле наблюдаются за много лет до появления клинически значимой гипергликемии [84]. Повышение уровня триглицеридов у пациентов с СД 2 типа обусловлено поступлением в кровь избыточного количества свободных жирных кислот вследствие повышенного их высвобождения из жировой ткани и снижения потребления мышцами [157]. В ответ на это в печени усиливается образование ЛПОНП, что при подавленном липолизе ведет к развитию выраженной гипертриглицеридемии за счет повышенной секреции в кровоток липопротеидов богатых ТГ [237]. При СД 2 типа так же отмечается повышение концентрации атерогенного ХС ЛПНП [161, 162]. Частицы ХС ЛПНП становятся мелкими и плотными с повышенным содержанием ХС и более высокой склонностью к перекисному окислению.

Гликозилированные ЛПНП плохо распознаются апо В, Е-рецепторами печени и медленнее выводятся из кровотока. Они более активно захватываются моноцитами/макрофагами и накапливаются в сосудистой стенке, стимулируя процесс атеросклероза [94]. Дислипидемия при СД 2 типа нередко сопровождается низкой концентрацией антиатерогенного ХС ЛПВП [55]. Такие изменения в метаболизме липидов особенно выражены после приема пищи, т.е. развивается атерогенная постпрандиальная гиперлипидемия [101].

Известно, что тиреоидные гормоны являются индукторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, тем самым принимая участие в процессе первого этапа синтеза холестерина. Кроме того, трийодтиронин (Т3) является регулятором работы рецепторов ЛПНП, контролируя активность ответственных за них генов [119], и защищает ЛПНП от окисления [15]. Важно и то, что тиреоидные гормоны стимулируют преобразование холестерина в желчные кислоты. Установлено, что Т3 регулирует активность холестерин-7 α -гидроксилазы – важнейшего фермента в синтезе желчных кислот, таким образом при гипотиреозе замедляется метаболизм холестерина в печени вследствие чего наблюдается повышение его уровня в крови [103, 199].

Salter A. et al. было показано, что тиреоидные гормоны увеличивают захват ЛПНП гепатоцитами [203]. Для гипотиреоза характерно снижение плотности рецепторов ЛПНП на гепатоцитах [124, 142]. Также установлено, что уже на стадии субклинического гипотиреоза выявляются более высокие по сравнению эутириозом концентрации липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), известной как маркер ИБС [167, 173, 229].

Таким образом, недостаток тиреоидных гормонов способствуют развитию гиперхолестеринемии, и она является одним из характерных проявлений гипотиреоза; при этом, чем выше уровень ТТГ, тем выше содержание холестерина [80]. Кроме того, Т3 осуществляет ап-регуляцию аполипопротеина А, играющего ключевую роль в контроле уровня триглицеридов [227].

Связь между субклиническим гипотиреозом и дислипидемией доказана в многочисленных исследованиях [56], при этом она наиболее очевидна при уровне

тиреотропного гормона (ТТГ) более 10 МЕд/л [219]. Практически у всех больных с гипотиреозом, в том числе и субклиническим, встречаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и низкие значения ХС ЛПВП [147, 222]. Результаты норвежского популяционного исследования HUNT демонстрируют, что у лиц без заболеваний щитовидной железы и ССЗ корреляция между уровнем ТТГ и уровнем липидов крови обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ, тем выше уровень ХС [96, 228].

Дислипидемия при гипотиреозе является атерогенной. В том же исследовании HUNT выявлена прямая связь между уровнем ТТГ в пределах референсных значений и риском фатальных исходов от ИБС у женщин без диагностированных заболеваний щитовидной железы [230]. В ряде крупных исследований было продемонстрировано, что дислипидемия при гипотиреозе увеличивает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) [220]. В ходе метаанализа исследований, проведенных с 1950 г. по май 2010 г., включавших 55 287 больных субклиническим гипотиреозом из США, Европы, Австралии, Бразилии и Японии, было продемонстрировано повышение у них относительного риска развития ИБС и смерти от ССЗ независимо от пола, возраста и предшествующих ССЗ [198].

У пациентов, страдающих ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более), часто развивается атерогенная дислипидемия [81, 175, 183]. На фоне увеличения веса в крови увеличивается концентрация ТГ и снижается уровень ХС ЛПВП. Параллельно с ростом массы тела из адипоцитов увеличивается высвобождение в кровотоки СЖК, что сопровождается повышением синтеза ЛПОНП в печени. Этот процесс поддерживается низкой активностью периферической липопротеин-липазы, не способной полноценно расщеплять частицы, богатые ТГ [91, 116]. Содержание ОХС часто находится в пределах нормы [160]. Повышение массы тела на каждые 10% сопровождается повышением уровня ОХС в плазме крови на 0,3 ммоль/л [2]. Особенно выраженные проатерогенные нарушения в системе липидного обмена в виде

гипертриглицеридемии и повышения концентрации апо В встречаются при абдоминальном типе ожирения [95, 188].

Длительный прием некоторых препаратов, в том числе и для лечения ССЗ, также может быть причиной вторичной гиперлипидемии. К ним относятся некоторые антигипертензивные средства (тиазиды [178, 215], неселективные бета-блокаторы – пропранолол [74, 111]), иммунодепрессанты (циклоспорин [127], преднизолон [88]), заместительная гормональная терапия, в состав которой входят препараты эстрогенов и прогестеронов [184, 209], анаболические стероиды [50, 110]. Подобным действием также обладают антипсихотические и противосудорожные препараты [174, 223]. Изменения уровня липидов на фоне лекарств мягкие: увеличение триглицеридов на 15–30% и холестерина на 6–10%. Как правило, отмена этих средств приводит к нормализации показателей липидного спектра [6].

Особенности питания также являются одним из факторов, определяющих уровень липидов крови. Clarke R. et al. в мета-анализе, включавшем 395 исследований, изучающих влияние состава пищи на уровень липидов крови, продемонстрировали, что увеличение количества насыщенных жиров в пище связано с весьма значительным увеличением уровня ХС ЛПНПН, в то время как увеличение полиненасыщенных жиров значительно снижало уровень ХС ЛПНП и повышало уровень ХС ЛПВП [100]. Sacks F.M. и Katan M. при сравнении различных вариантов диет, предлагаемых пациентам в рандомизированных клинических исследованиях, выявили, что средиземноморская диета и диета с низким содержанием жиров характеризуются более низким уровнем ХС ЛПНП на 11% и 9% соответственно по сравнению с контрольной группой [201].

Избыточное употребление алкоголя также может являться одной из причин дислипидемии, для такой дислипидемии характерна прежде всего гипертриглицеридемия [77]. Кроме того, хроническое употребление алкоголя может вызывать ожирение, жировую дистрофию печени, что в свою очередь также оказывает влияние на метаболизм липидов [89].

Значительная часть курящих людей имеет гиперлипидемию. У курильщиков усиливаются процессы перекисного окисления ХС ЛПНП. Перекисно-модифицированные ЛПНП обладают более высоким атерогенный потенциалом, оказывая цитотоксическое действие на стенку артерий и способствуя развитию атеросклероза. Также у курильщиков существенно снижается уровень ХС ЛПВП и повышается уровень ТГ [62]. При сравнении других факторов, которые влияют на уровень липидов в крови, таких как потребление алкоголя, ИМТ и возраст, курение имело наибольшее влияние и являлось независимым фактором риска развития дислипидемии [193].

В отличие от вторичных гиперлипидемий, обусловленных влиянием внешних факторов и сопутствующих заболеваний, семейная гиперхолестеринемия – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен ЛПНП, функционирование рецепторов к ним [152].

В России диагноз «СГХС» ставится крайне редко, отсутствует единая система учета таких больных, в связи с чем истинная распространенность заболевания остается неизвестной. При населении России 143,5 миллиона человек (Росстат, 2013) число больных с гетерозиготной СГХС (при допустимой частоте 1:500) может достигать 287000, а больных с гомозиготной СГХС ~ 143–287 (1:500 тыс. – 1 млн) [14]. По данным Бойцова С.А. и соавторов, из 2400 лиц, обратившихся в поликлинику по любым вопросам, связанным с их здоровьем, уровень ОХС > 7,5 ммоль/л был определен у 12% пациентов, а уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л у 10% лиц [41]. В настоящее время реализуется два подхода к выявлению больных СГХС: использование фенотипа, то есть признаков, определяющихся выраженностью и длительностью экспозиции гиперхолестеринемии, или генотипа, то есть некоторых мутаций, определяющих риск развития ишемических осложнений и ответ организма на наличие повышенного уровня холестерина. На сегодняшний день наиболее часто для диагностики СГХС используются следующие критерии: британские (Simon Broome Registry) [197] и голландские Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [195]. Согласно рекомендациям Обобщенного руководства по лечению семейной гиперхолестеринемии Международного фонда

семейной гиперхолестеринемии наиболее точная диагностика СГХС возможна с использованием как фенотипических критериев так и генетического тестирования, при невозможности проведения генетического тестирования диагноз можно поставить фенотипически (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), при этом в первую очередь следует исключить вторичную гиперхолестеринемия (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [206].

Таким образом результаты исследований демонстрируют необходимость активного выявления возможных причин вторичной дислипидемии, а также проведение скрининга в отношении выявления СГХС с целью последующей коррекции выявленных этиологических факторов, что позволит существенно повысить эффективность гиполипидемической терапии и в отдаленном периоде снизит частоту сердечно-сосудистых осложнений, а также позволит как можно раньше начать гиполипидемическую терапию у пациентов с семейными формами гиперхолестеринемии.

1.1.2. Патогенетические механизмы развития атеросклероза

Уже в 1901 году Windaus A. обнаружил, что стенка аорты пациентов с атеросклерозом содержат больше холестерина, чем у здоровых людей [238]. Вскоре после этого в 1913 году Аничков Н.Н. показал, что кормление кроликов продуктами, богатыми холестерином, увеличивает уровень холестерина в плазме крови и вызывает развитие атеросклероза [54]. В последующие годы после этого он установил, что процесс атеросклероза начинается с образованием жировых прожилок. Жировые прожилки состоят из белых кровяных клеток, которые внедрились в артериальную стенку. Большинство липидов в клетках жировых прожилок содержится в пенистых клетках [159]. В более поздних работах было показано, что жировые прожилки вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток, в результате чего образуются фиброзные утолщения (фиброзные бляшки) [51]. Продолжение инфильтрации липопротеинами низкой плотности приводит к обогащению липидами поверхностных частей фиброзных бляшек. Эти области могут проникать вглубь фиброзных бляшек, что называется разрывом бляшки [126].

В 1939 году Muller L. обнаружил существование случаев семейной гиперхолестеринемии, было показано, что пациенты данной группы гораздо чаще страдают от сердечно - сосудистых заболеваний, чем люди, не имеющие повышенного уровня холестерина в плазме [177].

В 1950 году Gofman J.W. показал, что большая часть холестерина у больных с семейной гиперхолестеринемией представлена ХС ЛПНП. Он также отметил, что существует корреляция между уровнем этих липопротеинов в крови и сердечно - сосудистыми заболеваниями [226]. Это стало отправной точкой многочисленных успешных исследований, проведенных позже, чтобы подтвердить положительную корреляцию между уровнем ХС ЛПНП и сердечно - сосудистыми заболеваниями. Роль ХС ЛПНП лучше всего видна на примере СГХС [79]. У лиц, страдающих СГХС, развивается ранний атеросклероз и клинические проявления ССЗ, связанных с атеросклерозом, даже при отсутствии других факторов риска [139]. Никакой другой из факторов риска не приводит к тем же последствиям. В популяциях с низкими концентрациями ХС ЛПНПН наличие других факторов риска (артериальная гипертензия, курение, низкие концентрации ХС ЛПВП или сахарный диабет) не приводит к раннему развитию ССЗ атеросклеротического генеза [140, 166].

В 1951 году Barr D.P. et al. обнаружили ХС ЛПВП, имеющий отрицательную обратную связь с сердечно - сосудистыми заболеваниями [71]. Это актуально в свете последующих открытий, в которых разъяснялось, что клеточное поглощение холестерина в тканях опосредуется ЛПНП-рецепторами [78], в то время как обратный транспорт холестерина в печени опосредован ХС ЛПВП [131].

Ряд проведенных эпидемиологических исследований свидетельствует, что уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП в сыворотке крови, превышающие норму, а также уровень ХС ЛПВП ниже нормы являются независимыми факторами риска возникновения и развития атеросклероза [15, 64, 76, 87]. При этом все случаи ССЗ не объясняются лишь изменением уровней липопротеинов. По данным Khot U.N., 50% всех случаев острого коронарного синдрома и инсультов происходят у

пациентов без нарушений липидного обмена [186]. Значительная часть коронарных событий происходит при нормальных уровнях ХС ЛПНП в крови [149], а 44% коронарных событий у мужчин и 43% коронарных событий у женщин происходят при нормальных уровнях ХС ЛПВП [114]. Число ИМ у пациентов с нормальными уровнем ХС ЛПВП только на 30% меньше, чем у лиц с пониженным уровнем ХС ЛПВП [187]. Участие отдельных показателей липидного профиля в процессах атерогенеза доказано, но их прогностическая значимость не является достаточной для определения сердечно-сосудистых рисков. В ряде крупных исследований было показано, что Апо-В, Апо-В/Апо-А1 являются более значимыми предикторами ИМ, чем ОХС и ХС ЛПНП [59, 108, 144, 151, 180]. В исследовании AMORIS, в котором принимали участие 98722 мужчины и 76831 женщина, выявлено, что повышенный уровень Апо-В, а также повышенное отношение Апо-В/Апо-А1 и сниженная концентрация Апо-А1 увеличивает риск развития ИМ даже при нормальном уровне ХС ЛПНП [144]. Повышенное соотношение Апо-В/Апо-А1 является свидетельством атерогенности липидного профиля при нормальном уровне ХС ЛПНП [58, 213].

Таким образом проведенные исследования объясняют большой интерес практических врачей к проблеме своевременного выявления дислипидемии как одного из ключевых звеньев в патогенезе развития атеросклероза и связанных с ним ССЗ.

1.2. Ультразвуковые методы исследования артериальной сосудистой стенки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ультразвуковой метод исследования сонных артерий - неинвазивный, доступный, информативный, безопасный, относительно недорогой (при сравнении с магнитно-резонансной компьютерной томографией) метод исследования сосудов, позволяющий провести раннюю доклиническую диагностику атеросклероза, оценить выраженность атеросклеротического поражения сосудистой стенки, контролировать атеросклеротический процесс при динамическом наблюдении, оценивать эффективность проводимой терапии, стратифицировать риск коронарного атеросклероза [83, 202].

В настоящее время существуют ультразвуковые маркеры атеросклеротического процесса, позволяющие дать как структурную, так и функциональную оценку состояния сосудистой стенки. В реальной клинической практике чаще всего используются дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий по стандартному протоколу, доплерография артерий нижних конечностей и реже – определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Значительная часть ультразвуковых параметров, оценивающих состояния артериальной сосудистой стенки, не нашла широкого применения в клинической практике и либо используется преимущественно с научной целью, или находится на стадии разработки.

Согласно клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2009) и Российского кардиологического общества (РКО) (2012) предлагается следующий алгоритм ультразвукового исследования артериального русла у пациентов с нарушениями липидного обмена:

- Всем лицам при первичном выявлении дислипидемии показано проведение дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. При выявлении атеросклеротических бляшек (АСБ) повторное исследование рекомендуется провести через 0,5 года, при отсутствии изменения структуры и размеров АСБ за этот период, динамическое наблюдение показано 1 раз в год.
- У лиц с нарушениями липидного обмена и клиническими признаками недостаточности мозгового кровообращения необходимо проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий для исключения атеросклеротического поражения сосудов головного мозга [8].
- Среди больных низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий рекомендовано всем женщинам в возрасте старше 50 лет и мужчинам старше 45 лет, а также пациентам более молодого возраста при наличии у них АГ и/или ОХС равного 5,2 ммоль/л и более [7, 8].

В диагностической практике проводится стандартное дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и, реже, бедренных артерий, которое позволяет оценить качественные атеросклеротические изменения (наличие АСБ, их локализацию, форму, подвижность, структуру, плотность, состояние поверхности, наличие осложнений) и количественные изменения (проценты стенозов, скорость кровотока в области стенозов). АСБ – фокальная структура, либо выступающая в просвет артерии не менее чем на 50% от толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) прилегающих участков артерии, либо имеющая толщину, измеренную как расстояние между линиями раздела «медиа-адвентиция» и «просвет артерии-интима», более 1,5 мм [169].

Одним из основных преимуществ ультразвукового дуплексного сканирования сосудов - возможность неинвазивно выявить с высокой степенью точности малые, а также асимптомные атеросклеротические изменения сосудистой стенки. Выявление лиц с субклиническим атеросклерозом с повышенным риском сердечно-сосудистых событий имеет важное значение в инициации первичных превентивных мер.

ТИМ на настоящий момент является наиболее изученным показателем развития атеросклеротического поражения сосудов, а также их ремоделирования, измеряемым и мониторируемым при проведении ультразвукового исследования сосудов. ТИМ сонной артерии является установленным маркером субклинического поражения артерий и связана с повышенным риском развития сердечно - сосудистых событий [85, 225], кроме того служит важной мишенью для потенциальных терапевтических вмешательств. [105, 155, 172].

Американское общество эхокардиографии в своих рекомендациях (2008 г.) по исследованию ТИМ обозначают предъявляемые требования к аппаратуре, персоналу, методике выполнения исследования и оценке результатов исследования. Определение средней ТИМ следует выполнять по задней стенке дистальной трети общей сонной артерии на расстоянии 1 см от бифуркации. Так же в рекомендациях обозначены нормативные показатели исходя из пола и

возраста. Если значение ТИМ >75 перцентили, то сердечно-сосудистый риск оценивается как высокий. Если величина ТИМ от 25 до 75 перцентили, то сердечно-сосудистый риск - умеренный. Если ТИМ <25 перцентили, то сердечно-сосудистый риск является низким [234]. В мета-анализе, включавшем восемь исследований, в которых суммарно принимали участие 37197 человек, было выявлено, что увеличение ТИМ на 0,1 мм ассоциировалось с увеличением риска возникновения ИМ с 10% до 15%, а риска возникновения инсульта с 13 до 18% [185].

Американским обществом эхокардиографии рекомендовано производить измерение ТИМ не только пациентам с промежуточным сердечно-сосудистым риском (согласно фремингемской шкале), но и всем лицам, имеющим отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития сердечно-сосудистого заболевания у родственников первой степени родства, также обследование рекомендовано лицам в возрасте менее 60 лет с одним, но отягчающим фактором риска (например, наследственной гиперлипидемией), у которых отсутствуют другие показания к медикаментозной терапии атеросклероза, кроме того, рекомендовано женщинам моложе 60 лет с двумя и более факторами риска ССЗ [234].

В исследовании, включавшем 1969 пациентов, было показано, что в обычной клинической практике измерение ТИМ сонных артерий в дополнение к определению существующих факторов риска значительно повышает предсказуемость сердечно-сосудистых событий в большой группе пациентов, которые попадают в категорию промежуточного риска и которые в настоящее время не вовлечены в проведение активных профилактических мероприятий [171].

Измерение ТИМ используется не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения. Ультразвуковые исследования ACAPS, KAPS, MARS, ARBITER, ASAP, REGRESS, METEOR убедительно показали, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТИМ, и даже привести к уменьшению этого параметра [86].

Наличие АСБ в сонных артериях усиливает прогностическую значимость ТИМ сонных артерий [92] и само по себе является предиктором коронарных событий, даже в большей степени, чем ТИМ сонных артерий. [148] В последние годы все чаще обращаются к ультразвуковому показателю, в англоязычной литературе обозначаемому как «*plaque score*» (PS). На настоящий момент времени термин не имеет общепринятого русского аналога. В ряде работ он упоминается как суммарная высота каротидных бляшек [11].

PS - сумма максимальной толщины всех АСБ обеих сонных артерий [99, 207, 233] либо отношение суммы максимальной толщины всех бляшек обеих сонных артерий к количеству бляшек [129]. Для расчета данного индекса сонная артерия условно разделяется на 4 сегмента, протяженностью по 1,5 см каждый: 1 сегмент - 1,5 см выше бифуркации, 2-й сегмент - бифуркация, 3 и 4 сегменты - участки артерии ниже бифуркации. Измерение максимальной толщины бляшки производится каждым из указанных сегментов [120].

У пациентов с уже существующими АСБ показатель PS, вероятно, является более чувствительным маркером атеросклероза, чем ТИМ общей сонной артерии [120]. По данным Sakaguchi M. et al. у 186 пациентов, имеющих стеноз коронарных артерий более 50%, показатель PS был в 3 раза выше, чем в группе пациентов без значимых стенозов коронарных артерий (84 человека), и составил $14,1 \pm 9,5$ и $4,6 \pm 5,9$ соответственно. Также в исследовании было продемонстрировано, что PS и средняя ТИМ бифуркации и внутренней сонной артерии являются более сильными предикторами коронарного атеросклероза, чем средняя ТИМ общей сонной артерии, при этом чувствительность и специфичность PS и средней ТИМ бифуркации и внутренней сонной артерии были статистически сопоставимы, что является свидетельством того, что PS - такой же значимый прогностический фактор коронарного атеросклероза, как и средняя ТИМ бифуркации и внутренней сонной артерии, используемая в таких крупных исследованиях, как CHS и ARIC [120]. PS характеризует состояние не только задней стенки дистальной трети общей сонной артерии, но и состояние передней стенки данного участка и передних и задних стенок еще 3 сегментов, в

том числе бифуркации и внутренней сонной артерии, где АСБ развиваются чаще и раньше по сравнению с общей сонной артерией [132]. PS в отличие от средней ТИМ общей сонной артерии является отражением не локальных изменений, а в целом выраженности и распространенности атеросклеротического процесса в каротидном бассейне, но только при условии наличия АСБ.

Morito N. et al. оценили данные PS у 116 пациентов, которым была выполнена коронароангиография. В исследовании было показано, что суммарная высота каротидных бляшек превышающая 1,9 мм является прогностическим значением, свидетельствующим о наличии коронарного атеросклероза [150]. При этом чувствительность метода составила 79,7%, а специфичность 63,4%.

ЛПИ - соотношение давления на лодыжке и давления на плече, определение которого впервые было выполнено с помощью ультразвукового исследования. В 2000 году Paramichael C.M. et al. с соавторами продемонстрировали, что значение ЛПИ менее 0,9 является независимым фактором, предсказывающим развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений [57]. В 2006 году появились сообщения о результатах проспективного исследования длительность 13 лет, включавшего 1325 больных, позволяющие говорить о ЛПИ как о значимом прогностическом факторе риска ИМ и сердечно-сосудистой смерти. Было установлено, снижение ЛПИ на 0,1 риск сопровождается увеличением риска ИМ на 22%, а риска сердечно-сосудистой смерти - на 35% [65]. ЛПИ - показатель, который позволяет выявить наличие гемодинамически значимой патологии артерий нижних конечностей уже на доклинической стадии, оценить состояние кровообращения, в том числе и в динамике, с высокой долей вероятности предположить наличие атеросклеротических изменений в каротидном и коронарном бассейнах [38].

Ряд других ультразвуковых методик исследования артериального русла, такие как определение количества бляшек, площади и объема атеросклеротической бляшки [189, 216], количественное исследование гетерогенности бляшки в двухмерном режиме [104, 208], исследование жесткости артерий и отраженной волны [125], не нашли широкого распространения в реальной клинической

практике из-за технических сложностей выполнения исследований и недостаточных данных об их прогностической значимости. Такие методики как исследование гетерогенности комплекса интима-медиа [73], количественное исследование гетерогенности бляшки в трехмерном режиме в настоящее время находятся на стадии разработки.

Таким образом ультразвуковые методы диагностики являются важнейшим диагностическим элементом в выявлении субклинического атеросклероза, что позволяет проводить необходимую медикаментозную коррекцию до возникновения клинически манифестирующих форм ССЗ и снизить риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Стандартные протоколы дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий не предусматривают определение показателя PS, прогностическая значимость которого уже продемонстрирована в ряде исследований, но требуют дальнейшего изучения в условиях реальной клинической практики.

1.3. Современные направления коррекции атерогенных дислипидемий у пациентов с патологией системы кровообращения

Основополагающими документами, используемыми практическими врачами при ведении пациентов с нарушениями липидного обмена являются национальные клинические рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2012 г., «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике» 2011 г. и «Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями» 2009 г., а также рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий 2011 г., переведенный вариант которых доступен на сайте Российского кардиологического общества.

Согласно рекомендациям назначение терапии для коррекции дислипидемии находится в зависимости от категории риска конкретного пациента. Индивидуальный, абсолютный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет, оценивается с помощью таблицы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation),

разработанной на основании результатов 12 эпидемиологических исследований, проведенных в Европе, в том числе России с участием 205178 человек [93]. По таблице SCORE оценка риска производится с учетом следующих параметров: пол, возраст, статус курения, систолическое артериальное давление и уровень ОХС. Риск считается очень высоким, если он $>10\%$; высоким, если находится в пределах 5-9%; умеренным - при значении 1- 4%; низким, если он $< 1\%$.

Также к категории очень высокого риска относятся больные с ОКС; больные, подвергшиеся реконструктивным операциям на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте;

Помимо пациентов, имеющих риск SCORE равный 5-9%, категория высокого риска включает в себя больных с любыми клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску: клинически выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа, СД 1 типа с микроальбуминурией.

Кроме больных с риском SCORE 1-4%, категория умеренного риска - лица без клинических проявлений ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии <55 лет, по женской <65 лет) [7].

Разграничение пациентов по категории риска - необходимый элемент для определения тактики липид-корректирующей терапии и целевых значений липидов и липопротеидов.

В третьем докладе Американской образовательной программы по контролю ХС (NCEP ATP III, 2001 г.) акцентировано внимание врачей на необходимости жесткого контроля наиболее атерогенной фракции липопротеинов – ХС ЛПНП.

В рекомендациях РКО (2012 г.) определение тактики лечения дислипидемии также основывается на данных об уровне ХС ЛПНП. Целевым значением ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска ССЗ является значение 1,8 ммоль/л и менее, у больных категории высокого риска – 2,5 ммоль/л и менее, умеренного риска – 3 ммоль/л и менее, у пациентов низкого риска – 3,5 ммоль/л и менее. У больных с установленным диагнозом ИБС и ее эквивалентами, у пациентов без

клинических проявлений ССЗ, у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE >5% следует сразу начать медикаментозную терапию в сочетании с немедикаментозными методами коррекции дислипидемии. У пациентов умеренного и низкого риска медикаментозную терапию рекомендовано назначать при уровнях ХС ЛПНП более 3,5 ммоль/л и более 4 ммоль/л соответственно или недостаточной эффективности немедикаментозных мероприятий в течение трех месяцев.

Немедикаментозное лечение дислипидемии включает в себя ряд диетических требований: потребление насыщенных жиров должно составлять менее 7% от общей калорийности, потребление пищевого ХС – менее 200 мг/сут. В ежедневное потребление необходимо включать 10-25 г растворимой клетчатки (не менее 400 г овощей и фруктов, бобовые, злаки) и продуктов, содержащих не менее 2 г растительных станолов/стеролов. Данные рекомендации относятся к классу доказательности I (B), что находит подтверждение в нескольких проведенных исследованиях [82, 118, 170].

Всем пациентам с нарушениями липидного обмена в сочетании с избыточной массой тела и другими факторами риска рекомендуется повысить повседневную физическую активность с учетом возраста, состояния сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, других органов и систем. Наиболее безопасное и доступное практически для всех аэробное физическое упражнение — ходьба. Заниматься следует 4-5 раз в неделю не менее 30-45 минут с достижением ЧСС = 65-70% от максимальной для данного возраста. В исследовании, проведенном Fahlman M.M. et al., влияние аэробных упражнений на уровни липидов исследовали в 45 пожилых женщин с гиперхолестеринемией. После 10-недельного периода тренировок отмечалось 20% увеличение уровней ХС ЛПВП, а также снижение на 14% в концентрации ТГ. Эти изменения уровней ХС ЛПВП и ТГ были получены без каких-либо изменений в диете [112]. В мета-анализе Leon A.S. and Sanchez O.A. было сообщено о том, физические упражнения, в отсутствие диетических модификаций, вызывали снижение уровня ХС ЛПНП на 5% [164].

Коррекция избыточного веса является необходимым условием терапии дислипидемии. Снижение массы тела достигается назначением диеты с низким содержанием жира и регулярным выполнением физических упражнений. Пациенту рекомендуется снизить массу тела до оптимальной, при невозможности достижения оптимальной массы тела необходимо снизить общий вес на 10% от исходного или до ИМТ=27 кг/м² и поддерживать его на достигнутом уровне. В исследованиях Krauss R.M. et al., Noakes M. et al. было продемонстрировано, что с потерей веса наблюдалось снижение ОХС, ХС ЛПНП, ТГ [179, 204].

Всем пациентам с гиперлипидемией рекомендован отказ от курения. Mouhamed D.H. et al. продемонстрировали значительное повышение у курильщиков ТГ ($1,79 \pm 1,03$ против $1,40 \pm 1,24$ ммоль/л у некурящих), ХС ЛПНП ($1,35 \pm 0,56$ против $1,16 \pm 0,61$ ммоль/л у некурящих) и статистически значимое снижение уровня ХС ЛПВП ($0,94 \pm 0,25$ против $1,07 \pm 0,27$ ммоль/л у некурящих) [62]. В ряде исследований была продемонстрировано, что отказ от курения приводит к снижению показателей липидного спектра [102, 117, 182, 194, 210, 211].

На сегодняшний день статины являются наиболее распространенными и изученными лекарственными препаратами в лечении гиперлипидемии. Все статины являются ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, основного фермента ранней стадии синтеза ХС. В результате развивающегося дефицита внутриклеточного ХС, печеночная клетка увеличивает количество специфических рецепторов на своей мембране, которые связывают ХС ЛПНП и таким образом снижают его концентрацию в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами, которые реализуются в улучшении функции эндотелия, подавлении воспаления в сосудистой стенке, снижении агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности ГМК, ряде других свойств [72, 106, 200, 221]. Снижение уровня ХС ЛПНП зависит от дозы статина. Каждое удвоение дозы приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% (правило шести). Эффективность разных статинов по снижению уровня ХС ЛПНП не одинакова.

Влияние статинов на уровни ТГ и ХС ЛПВП зависит от их исходных значений. Это связано с тем, что наряду со снижением уровня ХС ЛПНП, статины интенсифицируют процесс катаболизма ЛОНП и ЛПНП, в составе которых есть ТГ. Статины снижают уровень ТГ в среднем на 15-20% [26].

В рандомизированных клинических исследованиях была продемонстрирована их высокая эффективность по снижению ОХС и ХС ЛПНП. В этих же исследованиях статины показали снижение сердечно-сосудистой, а в некоторых— общей смертности. В 2002 году в исследовании HPS (Heart Protection Study), включавшем 6748 пациентов с заболеваниями периферических артерий, было показано, что прием 40 мг симвастатина на 22% снижает риск развития коронарных событий, инсультов или реваскуляризации [143]. В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) у 4444 больных с ИБС, было доказано, прием симвастатина снижает общую смертность у больных с ИБС на 30% за счет снижения смертности от ишемической болезни сердца на 42% [190]. Downs J.R. et al. в исследовании AF CAPS/ TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) продемонстрировали не только значимое снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП и повышение показателей ХС ЛВП на фоне приема ловастатина, но и снижение частоты возникновения острых коронарных событий [52]. В исследовании HOPE-3 (Prevention Evaluation Heart Outcomes) было оценено влияние розувастатина в дозе 10 мг в сутки среди лиц, которые не имели сердечно - сосудистых заболеваний и относились к категории промежуточного риска. По результатам исследования прием розувастатина привел к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо, в том числе отмечалось снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ нефатального инсульта, реваскуляризации и сердечной недостаточности. Лечение розувастатином также ассоциировалось со значительно меньшим риском развития инсульта и ИМ по сравнению с плацебо [240] .

Фибраты – производные фиброевой кислоты. Наиболее часто применяют при гипертриглицеридемии. Davidson M.H. et al. указывают на статистически значимое снижение ТГ (36,6% в группе пациентов, получающих фенофибрат, и не

изменившийся уровень ТГ в группе плацебо), ХС ЛПНП (15,0% против 3,2% в группе плацебо) и повышение уровня ХС ЛПВП (14,0% против 0,8% в группе плацебо) у пациентов с гипертриглицеридемией, принимающих фенофибрат в дозе 130 мг/сут [43, 113]. В ряде крупных рандомизированных исследований была показана прогностическая значимость фибратов. В исследовании VA-HIT продолжительностью 5 лет было продемонстрировано, что у пациентов с ИБС гемфиброзил снижает риск развития коронарных событий на 22% [192]. В исследовании DAIS было оценено влияние фенофибрата на ангиографически документированные стенозы и развитие клинических проявлений ИБС у больных СД 2 типа в течение 2–5 лет. Оказалось, что в группе получавших фенофибрат, минимальный диаметр просвета сосуда уменьшился за период лечения в значительно меньшей степени, чем в группе получавших плацебо (разница 40%) [115]. В исследовании FIELD были продемонстрированы плеiotропные эффекты фибратов, было показано положительное влияние фенофибрата на снижение частоты микроциркуляторных осложнений, присущих СД. В частности, в группе, принимавшей фенофибрат статистически значимо снижалось количество ампутаций, операций по коррекции диабетической ретинопатии, микроальбуминурии по сравнению с группой, принимавшей плацебо [115].

Эффект эзетимиба (ингибитор кишечной абсорбции холестерина) заключается в ингибировании абсорбции пищевого и билиарного ХС в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника. При назначении эзетимиба в виде монотерапии в обычной терапевтической дозе 10 мг в сутки в исследовании Friedman H.S. et al. было продемонстрировано снижение ХС ЛПНП на 18,5% [109]. По данным мета-анализа Pandor A. et al., влияние эзетимиба на другие липидные параметры не столь значительно: уровень ТГ снижается на 6-8%, а уровень ХС ЛВП повышается на 2-4% [121]. В ряде крупных рандомизированных исследований (ENHANCE, SEAS, SHARP, IMPROVE-IT) были изучены комбинации эзетимиба со статинами и их влияние на показатели липидного спектра, а также потенциальные конечные точки. В исследовании SEAS было изучено влияние комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) по сравнению с

плацебо на частоту развития больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом [67]. Комбинированная терапия позволила снизить уровень ХС-ЛПНП продемонстрировало снижение уровня ХС ЛПНП на 23,4% в группе пациентов, получающих комбинированную терапия (симвастатин 40 мг/сут и эзетимиб 10 мг) по сравнению с монотерапией статинами у пациентов с острым коронарным синдромом [123].

Таким образом, современный подход к лечению дислипидемии заключается в комплексном применении как немедикаментозных, так медикаментозных методов лечения. При этом важную роль играет соответствие назначаемой терапии современным клиническим рекомендациям. Особенности лечения пациентов с дислипидемией и ССЗ по данным регистровых исследований в амбулаторно-поликлинической практике ранее не изучались.

1.4. Прогностическая значимость дислипидемии у пациентов с ССЗ

В 1948-1951 гг. в рамках исследования Framingham Heart Study были получены данные мониторинга по 1980 мужчинам и 2421 женщине. Исследование продемонстрировало, что повышенное артериальное давление, курение и высокий уровень холестерина в плазме являются ключевыми факторами, приводящими к ССЗ [87].

Доказанная в ходе Фремингемского исследования связь между нарушениями липидного обмена и развитием атеросклероза, в частности ИБС, в последующем была подтверждена во многих работах. В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана отчетливая корреляция между концентрацией ХС в плазме и уровнем смертности от ИБС. В исследовании INTERHEART, включавшем пациентов с ИМ, было показано, что нарушение соотношения между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами – самый сильный предиктор развития острого ИМ вне зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [108]. Дальнейшие исследования доказали, что не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. Результаты исследования Seven Countries Study, проведенного в 1950–60-е годы, выявили связь между уровнем потребления

жиров с пищей, дислипидемией и риском ССЗ. В группах, где насыщенные жиры составляли значительный процент общей калорийности пищи, наблюдались высокие концентрации ХС в крови и более высокий риск фатальных исходов при ИБС [205].

Данные исследования по многофакторной профилактике (MRFIT), включавшего более 350000 мужчин в возрасте 35-57 лет, наблюдаемых в течение 6 лет, показали, что связь между уровнем ОХС в плазме крови и смертностью от ИБС является весьма жесткой и описывается экспоненциальной кривой [98]. У лиц с концентрацией ОХС 7,5 ммоль/л риск смерти от ИБС был в 4 раза выше, чем у лиц с уровнем ОХС 5 ммоль/л. Эти данные доказывают актуальность и необходимость коррекции липидных нарушений в целях профилактики ССЗ [39].

Результаты исследования UKPDS также продемонстрировали взаимосвязь риска ИБС и концентрации ХС ЛПНП у больных СД 2: прирост ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождался увеличением вероятности СС событий на 57% [196].

Самостоятельное прогностическое значение низкого содержания ХС ЛПВП в настоящее время хорошо доказано [138].

Выявлена ассоциация гиперлипидемии с показателями атеросклеротического поражения сонных артерий. Так, в многоцентровом проспективном исследовании MESA, включающем 4797 человек без клинических проявлений заболеваний системы кровообращения, комбинированная гиперлипидемия и увеличение показателя общего холестерина ассоциировались с увеличением толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях и увеличением индекса коронарного кальция [66]. В проспективном исследовании, включавшем 95916 человек, за 4 года наблюдения было показано, что уровень холестерина не-липопротеидов высокой плотности, а также ХС ЛПНП является независимым фактором риска развития ишемического инсульта [181].

Таким образом, в реальной клинической практике, в частности по данным регистровых исследований прогностическая значимость дислипидемии у пациентов с ССЗ ранее не изучалась.

1.5. Регистровые исследования как способ оценки реальной клинической практики

Большая часть существующих на сегодняшний день литературных данных о прогностической значимости дислипидемии основана на проведенных рандомизированных исследованиях. Наиболее очевидное ограничение рандомизированных клинических исследований связано с тем, что они не всегда отражают реальную клиническую практику. В то же время в современной медицинской науке все больше возрастает интерес к регистровым исследованиям. Несмотря на широкую распространенность и популярность регистров, в настоящее время не существует общепринятого определения термина «регистр». Наиболее точным представляется следующее определение регистра - это организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клинических и др.), и которая служит predeterminedной научной, клинической или организационно-методической цели [191, 217].

В последнее время стало очевидным, что регистровые исследования, проведенные в соответствии с требованиями «Надлежащей практики регистров пациентов» [136], являются самым достоверным и надежным способом получения данных о реальной клинической практике [36].

Несмотря на распространенность общепринятой классификации регистровых исследований на сегодняшний день также не существует. В зависимости от признака, по которому формируется исследуемая группа, различают: регистры пациентов или заболеваний (моно- и полинозологические), регистры применения лекарственных препаратов и медицинских устройств, регистры оказания медицинской помощи (диагностических и лечебных вмешательств), регистры лечебно-профилактических учреждений, а также особые виды регистров [35]. Примеры регистров в зависимости от изучаемого предмета представлены в таблице 1[48].

Классификация регистров в зависимости от предмета изучения

<i>Виды регистров</i>	<i>Примеры регистров</i>
Регистры пациентов или заболеваний	GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the Field - Atrial Fibrillation), Japan Pancreatic Cancer Registry, РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний)
Регистры применения лекарственных препаратов и медицинских устройств	Регистр имплантированных в сердце устройств, подрегистры по изучению лекарственных препаратов в рамках крупных регистров
Регистры оказания медицинской помощи	CASS20 (Coronary Artery Surgery Study), Регистр высокотехнологичной медицинской помощи
Регистры лечебно-профилактических учреждений	Федеральный регистр медицинских работников, Регистр острого нарушения мозгового кровообращения
Особые виды регистров	Регистр беременных, генетический регистр

При создании регистров и их последующей оценке руководствуются строгими правилами и подходами. Дизайн регистра планируется в соответствии с поставленными целями, которые определяют сбор и анализ полученных данных. Набор данных для все включенные в регистр участников обязательно должен быть однотипным. Включение пациентов в регистр должно быть сплошным, ограничения связаны только с временными и территориальными рамками, заданными в дизайне регистра. На включение пациента в регистр не должно влиять желание/нежелание исследователя. Данные, зафиксированные в регистре, могут быть получены как в результате непосредственного контакта с пациентом, физикального обследования, так и путем анализа медицинской документации. Хотя бы один элемент данных должен быть ключевым, т. е. непосредственно связанным с целью регистра [48].

Источниками данных для регистрового исследования могут быть как первичные данные, то есть полученные специально для регистра, так и

вторичные. Последние могут быть собраны в результате обработки электронных или бумажных историй болезни, баз данных смертельных исходов, баз данных лечебно-профилактических учреждений. В ряде случаев количество данных, полученных из первичной медицинской документации является недостаточным и в рамках регистрового исследования дополнительная информация собирается при проведении регистра непосредственно исследователем. Информация, указанная в источниках данных должна отвечать ряду требований: быть релевантной (отражающей реальность), валидной (достоверной), практически применимой [130].

Таким образом, современные литературные данные свидетельствуют об актуальности и важности проблемы диагностики и лечения дислипидемии у пациентов с ССЗ. При этом вопросы этиологии и лечения дислипидемии, применения ряда ультразвуковых маркеров атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с дислипидемией и ССЗ, а также прогностической значимости гиперлипидемии по данным регистрового исследования в амбулаторно-поликлинической практике в нашей стране ранее не изучались, что обозначает нашу работу своевременной и актуальной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Регистровое исследование (далее – Регистр) проводилось на базе кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – РязГМУ) и базе кафедры госпитальной терапии - Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» (далее – ОККД), а также муниципальной поликлинике ОККД. Критериями включения были: 1) возраст 18 лет и старше; 2) постоянное проживание на территории города Рязани и Рязанской области; 3) обращение за медицинской помощью к врачу терапевту или кардиологу в одну из поликлиник города Рязани по поводу ССЗ в период с 1 марта 2012 г. по 27 мая 2012 г. при наличии у них в амбулаторной карте как минимум одного из четырех диагнозов: артериальная гипертензия, ИБС, ХСН или фибрилляция предсердий. Критериев исключения на данном этапе исследования предусмотрено не было. Всего было включено 1660 пациентов с обозначенными ССЗ.

Данные о поле, возрасте пациентов, основном заболевании, осложнениях, сопутствующих нозологиях, дополнительных методах обследования, их результатах, назначенной терапии были получены из амбулаторных карт пациентов (форма №025/у-04), включая также и находящиеся в них медицинские документы (выписки из стационара, результаты и протоколы проведенных обследований и прочее). Имеющиеся в амбулаторных картах данные вносились в специально созданную в ходе совместной работы с сотрудниками Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ГНИЦ ПМ) и сотрудниками кафедры госпитальной терапии РязГМУ «Карту больного, включенного в регистр. Уровень 1». После этого информация с бумажного

носителя переносилась в электронную базу данных, а затем выгружалась в таблицы программы Microsoft Excel.

На первом этапе исследования проводился анализ типичной практики ведения больного с дислипидемией и ССЗ на амбулаторном этапе, включавший в себя анализ особенностей лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с гиперлипидемией и сердечно-сосудистой патологией, а также назначенной гиполипидемической терапии и их соответствие национальным клиническим рекомендациям. Объектом исследования на данном этапе являлись все больные с ССЗ, включенные в Регистр (1660 человек), предметом изучения – распространенность дислипидемии среди пациентов с ССЗ, половозрастная структура, сопутствующие заболевания, частота проведения инструментальных и лабораторных методов обследования, частота назначения основных групп гиполипидемических препаратов. Первичной документацией служила «Карта больного, включенного в регистр. Уровень 1».

На втором этапе исследования проводился углубленный анализ пациентов с выраженной гиперхолестеринемией. Критерием включения для данной группы пациентов считался уровень ОХС более 6,2 ммоль/л в анамнезе по данным амбулаторных карт. Для проведения данного этапа из общей выборки пациентов с выраженной гиперхолестеринемией (n=565) с помощью метода случайных чисел была сформирована меньшая выборка (n=170). Пациенты, отобранные на этом этапе исследования, были приглашены в клинику. Каждый приглашенный для участия в исследовании пациент был полностью проинформирован в доступной для понимания форме (устной и письменной) о цели и характере исследования, после чего давал свое письменное согласие на участие в исследовании. После подписания информированного согласия, проводилось дополнительное анкетирование пациентов с заполнением формы «Карта пациента с гиперхолестеринемией (ОХС>6,2 ммоль/л)», а также выполнялись ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий и забор крови для лабораторных исследований. Результаты проведенного ультразвукового исследования вносились в «Протокол дуплексного сканирования

каротидных артерий». Анализ крови предусматривал определение ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, а также тиреотропного гормона (ТТГ). Данные анкет и полученные данные лабораторных исследований вводились в электронную базу данных с последующей конвертацией в таблицы программы Microsoft Excel. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что группа пациентов n=170, которым проводилось дополнительное обследование, была репрезентативна общей выборке пациентов с выраженной гиперхолестеринемией по основным клинико-демографическим показателям и частоте назначения гиполипидемической терапии.

Таблица 2

Сравнение основных клинико-демографических, лабораторных показателей, частоты назначения гиполипидемических препаратов в выборке пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, проходящих дополнительное обследование, и в общей выборке пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, включенных в Регистр

<i>Показатель</i>	<i>Все пациенты с ВГХС, включенные в регистр (n=565)</i>	<i>Пациенты с ВГХС, которым проводилось дополнительное обследование (n=170)</i>	<i>p</i>
Возраст	66,7 (59,4; 75,0)	65,7 (60,9; 70,1)	0,21
Женщины, % от n	82,65	83,5	0,29
ИБС, % от n	78,6	69,4	0,50
ПИКС, % от n	12,4	11,8	0,14
ХСН, % от n	81,8	78,8	0,51
ФП, % от n	14,15	11,8	0,85
АГ, % от n	99,1	98,2	0,89
МИ/ТИА, % от n	11,0	8,2	0,17
СД, % от n	23,5	24,1	0,56
Ожирение, % от n	12,4	16,5	0,93
Статины, % от n	12,2	12,35	0,68
Максимальный уровень ОХС, ммоль/л	7,0 (6,57; 6,7)	7,1 (6,5; 7,94)	0,47

Объектом исследования на данном этапе исследования являлась репрезентативная выборка пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, предметом изучения – профиль сопутствующей патологии, уровень показателей липидного спектра, тиреоидный статус и особенности атеросклеротического поражения сонных артерий. Первичной документацией являлись «Карта пациента с гиперхолестеринемией (ОХС>6,2 ммоль/л)», «Протокол дуплексного сканирования каротидных артерий».

На третьем этапе исследования проводился анализ 36-месячной выживаемости пациентов, включенных в Регистр. Все, включенные в Регистр пациенты, у которых удалось установить жизненный статус, были разделены на две группы: выжившие и умершие от всех причин. Выжившие и умершие пациенты сравнивались клиническо-демографическим, лабораторно-инструментальным параметрам и по частоте назначаемой медикаментозной терапии. Затем проводилось сравнение группы выживших пациентов и пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин, по вышеуказанным параметрам.

2.2. Общеклиническое исследование

В первой части исследования давалась клиничко-демографическая характеристика пациентов с дислипидемией и ССЗ на основании данных амбулаторных карт, а также проводился анализ полноты проведенного инструментального и лабораторного обследования пациентов в соответствии с классами рекомендаций, указанными в национальных клинических рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [55], так как на момент включения пациентов в исследование они являлись основополагающими документами для практического врача. Анализ частоты назначения гиполипидемической терапии проводился в соответствии с классами рекомендаций, указанными в клинических рекомендациях [55]. Также учитывались абсолютные противопоказания к

назначению лекарственных препаратов, указанные в инструкциях заводо-изготовителей.

В нашем исследовании в качестве абсолютных противопоказаний к назначению статинов расценивались беременность, печеночная недостаточность (степень тяжести А и В по классификации Чайлд-Пью), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) – выше 3 верхних границ нормы для данной лабораторией, а именно – АЛТ для мужчин >120 Е/л, для женщин – >93 Е/л, АСТ для мужчин >111 Е/л, для женщин – >93 Е/л; для ингибиторов всасывания холестерина - беременность и период кормления грудью, любое заболевание печени в остром периоде и стойкое повышение активности АЛТ и АСТ, умеренная (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелая (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степень печеночной недостаточности, одновременное применение вместе с фибратами; для секвестрантов желчных кислот - выраженная гипертриглицеридемия (ТГ более 4,5 ммоль/л), билиарный цирроз печени; для фибратов - тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), заболевания желчного пузыря, наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; для препаратов никотиновой кислоты – язвенная болезнь желудка, желудочные кровотечения в анамнезе.

Всем пациентам проводилось определение суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE [93]. К категории очень высокого риска были отнесены пациенты с ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, пациенты, страдающие СД 2 или 1 типа, пациенты со СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (при расчете по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), а также пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE $\geq 10\%$. К категории высокого риска отнесены пациенты с ССР по шкале SCORE - $\geq 5\%$ и <10%. К категории умеренного риска отнесены пациенты с риском по шкале SCORE $\geq 1\%$ и <5%, к категории низкого риска - пациенты с риском по шкале SCORE < 1%.

Всем больным, вошедшим в группу пациентов с выраженной гиперхолестеринемией проводили стандартное обследование (опрос, общий осмотр, учитывающий наличие у пациентов ксантом сухожилий (ахилловых, коленных, локтевых, пястных), ксантелазм и липоидной дуги роговицы и такие антропометрические данные, как рост и вес). Измерение проводилось с помощью стандартного оборудования. В данном исследовании для измерения АД использовались автоматические электронные тонометры A&D. Измерение АД проводилось в соответствии с протоколом исследования и рекомендациями по ведению пациентов с АГ [9]. Рост и вес измерялись на откалиброванном оборудовании по стандартной методике. При этом пациент был в легкой одежде без обуви. Для всех пациентов осуществлялся расчет ИМТ по формуле $\text{вес}/\text{рост}^2$ ($\text{кг}/\text{м}^2$). Также определяли статус курения, наличие АГ, ИБС, в том числе ИМ, ишемического инсульта в анамнезе, СД 2 типа, периферического атеросклероза и ХБП (определяемой на основании снижения СКФ менее $60 \text{ мл}/\text{мин}/1,73\text{м}^2$ по формуле MDRD). Отдельное внимание уделялось выявлению у пациентов возможных причин вторичной гиперлипидемии, а также сбору семейного анамнеза для исключения семейных форм гиперхолестеринемии. Для скрининга в отношении СГХС использовались диагностические алгоритмы DLCN [195] и Simon Broom [197].

Также для всех пациентов данной группы оценивалось наличие побочных эффектов от получаемой ранее гиполипидемической терапии и противопоказания для ее назначения.

2.3. Лабораторные тесты

Забор крови проводили после 12-часового периода голодания. Были проведены следующие лабораторные исследования: ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, ТТГ, лабораторные исследования оценивались в лаборатории ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер». Данная лаборатория имеет сертификат ФСВОК и производила обработку биообразцов на стандартизированном оборудовании, проходящем поверку.

2.4. Определение ультразвуковых параметров атеросклероза сонных артерий

Каждому обследуемому пациенту с выраженной гиперхолестеринемией было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий в В-режиме линейным датчиком высокого разрешения 5,4-6,6 МГц (Siemens Acuson Cypress). Все исследования были выполнены одним оператором. Сонные артерии осматривались на всем протяжении общей сонной артерии, бифуркации общей сонной артерии и внутренней сонной артерии с обеих сторон. При проведении ультразвукового исследования видеоизображения сохранялись в виде кинопетли длительностью 5 сек в трех продольных сечениях каротидных бассейнов с обеих сторон, полученных прямым, латеральным и задним доступом и поперечных сечений всех бляшек в области максимального сужения АСБ просвета сосуда. Под АСБ понимали фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Выполнение всех измерений осуществлялось в диастолу, что синхронизировалось с зубцом R на регистрируемой во время исследования электрокардиограмме.

Наличие атеросклеротических бляшек оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Суммарное количество всех бляшек определяли как количество бляшек.

Процент стеноза рассчитывали в поперечном сечении в области максимального сужения просвета артерии АСБ. Процент стеноза рассчитывали как долю фактического диаметра просвета сосуда от наружного диаметра сосуда. Для анализа учитывали значение максимального процента стеноза, полученное при оценке всех исследуемых сегментов каротидного бассейна.

Под показателем PS понимали сумму максимальной толщины АСБ обеих сонных артерий в пределах 4 сегментов: 1 сегмент - 1,5 см выше бифуркации, 2-й сегмент – 1,5 см бифуркации, 3 и 4 сегменты - участки артерии по 1,5 см каждый

ниже бифуркации. Максимальную высоту АСБ на каждом из сегментов рассчитывали как максимальное значение АСБ из всех максимальных значений АСБ, полученных при измерении прямым, латеральным и передним доступом. Схема изображения каротидных артерий при измерении PS представлена на рисунке 1.

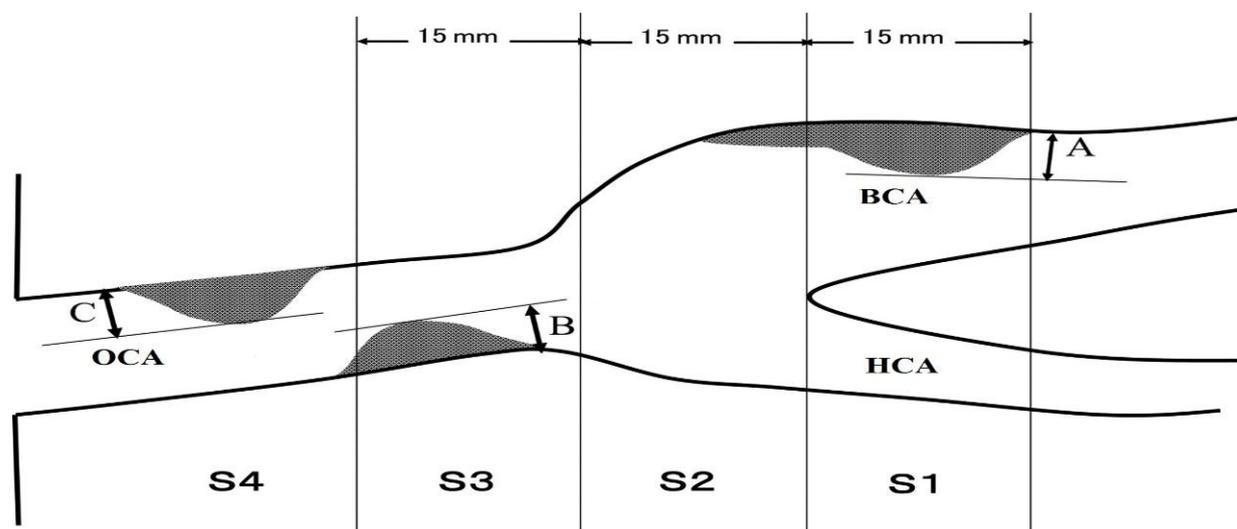


Рис.1. Схема изображения каротидных артерий в продольном сечении $PS=a+b+c$. S1 - S4 - сегменты каротидных артерий, на которых оценивается высота АСБ.

2.5. Этические аспекты исследования

Исследование проводилось в соответствии со стандартами «Надлежащей клинической практики», «Надлежащей эпидемиологической практики», «Надлежащей практики регистров пациентов» [25, 135, 136].

На первом этапе исследования пациенты не подписывали информированного согласия на участие в исследовании. Обусловлено это тем, что в ходе проведения исследования пациентам не выполнялись процедуры и вмешательства, для которых в нормальных условиях (вне рамок исследования) требовалось бы письменное согласие, возможный риск от медицинского вмешательства (доступ к конфиденциальной информации) был сведен к минимуму, лечебные и диагностические процедуры участникам исследования не проводились. При этом

подписание информированного согласия могло повлиять как на факт включения пациента в исследование, так и на искажение его результатов [31].

Соблюдения этических норм и прав человека без подписания информированного согласия осуществлялось на основании современных регламентирующих документов [18, 20, 24].

На втором этапе исследования проводилось анкетирование отобранных пациентов и дополнительно лабораторно-инструментальное обследование. Перед проведением всех процедур проводилось подписание информированного согласия. Форма информированного согласия была одобрена Локальным этическим комитетом РязГМУ.

2.6. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2010, StatsoftStatistica10.0. Использовались методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартные отклонения средних ($M \pm \delta$) при нормальном распределении признаков; медиан с межквартильным интервалом Me ($Q_{25}; Q_{75}$) при распределениях, отличающихся от нормальных. Для изучения распределения признаков использовались критерии Шапиро-Уилка, Лиллиефорса, Колмогорова-Смирнова. Значение p для всех перечисленных критериев было больше 0,05, то распределение исследуемого признака расценивалось как нормальное, если значение любого из указанных критериев было меньше 0,05, то распределение исследуемого признака расценивалось как отличное от нормального. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось с помощью построения таблиц сопряженности с использованием критериев хи-квадрат по Пирсону. Выявление взаимосвязей изучаемых признаков осуществлялось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Анализ трехлетней выживаемости осуществлялся методом Каплана–Мейера.

Для анализа исходов использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Признаки, для которых были выявлены статистически значимые различия в анализируемых группах, включались в однофакторный регрессионный анализ. В том случае, если фактор демонстрировал связь с временем наступления исхода, он включался в многофакторный анализ. При сохранении своего влияния на время наступления исхода в многофакторном анализе для фактора рассчитывался относительный риск и 95% доверительный интервал.

Во всех случаях статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ТИПИЧНАЯ ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ССЗ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

3.1. Общая характеристика пациентов

Среди 1660 пациентов, включенных в исследование 27,6% (458) составляли мужчины и 72,4% (1202) женщины. Медиана возраста с интерквартильным размахом составила 67,8 (58,8;76,1) лет. Распределение пациентов по возрастным категориям представлено на рисунке 2. Большая часть пациентов была представлена лицами пожилого возраста. Среди всех больных, включенных в Регистр, 25,2 % (419) составляли лица в возрасте от 60 до 69 лет; 31,4 % (522) – лица в возрасте от 70 до 79 лет.

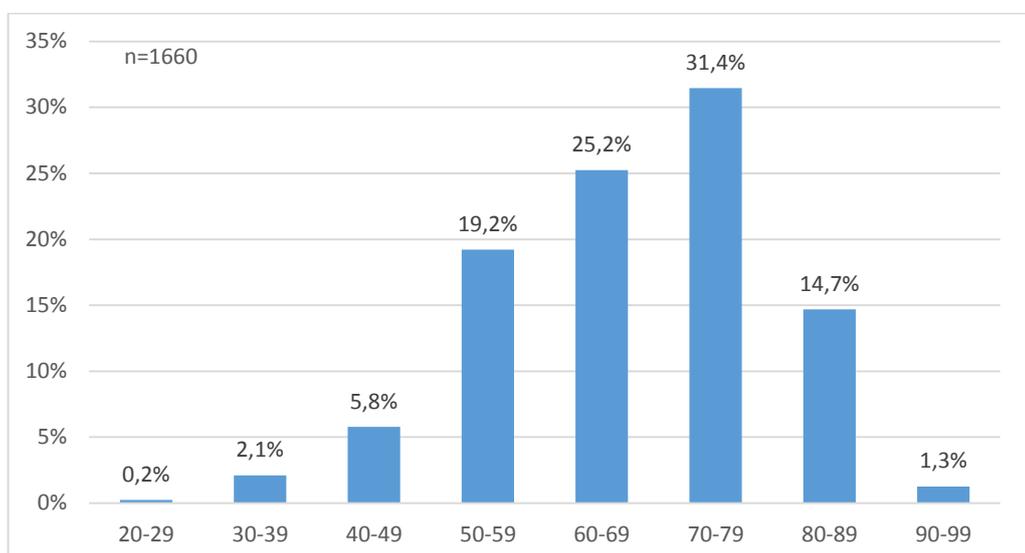


Рис. 2. Распределение пациентов по возрастным категориям

Доля женщин значительно превышает долю мужчин во всех возрастных группах, начиная с возраста 50 лет и старше. Распределение пациентов по возрастным категориям и полу представлено на рисунке 3.

У включенных в исследование пациентов в подавляющем большинстве случаев имелась сочетанная сердечно-сосудистая патология: АГ зарегистрирована у 98,6% (1636) пациентов, ИБС – у 71,7 % (1190), ХСН – у 75,1% (1246), ФП- у 15,2% (252), СД/НТГ – у 23,4% (388) и НТГ у 3,1% (36), мозговой инсульт (МИ)/транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе имели 10,3% (171) пациентов.

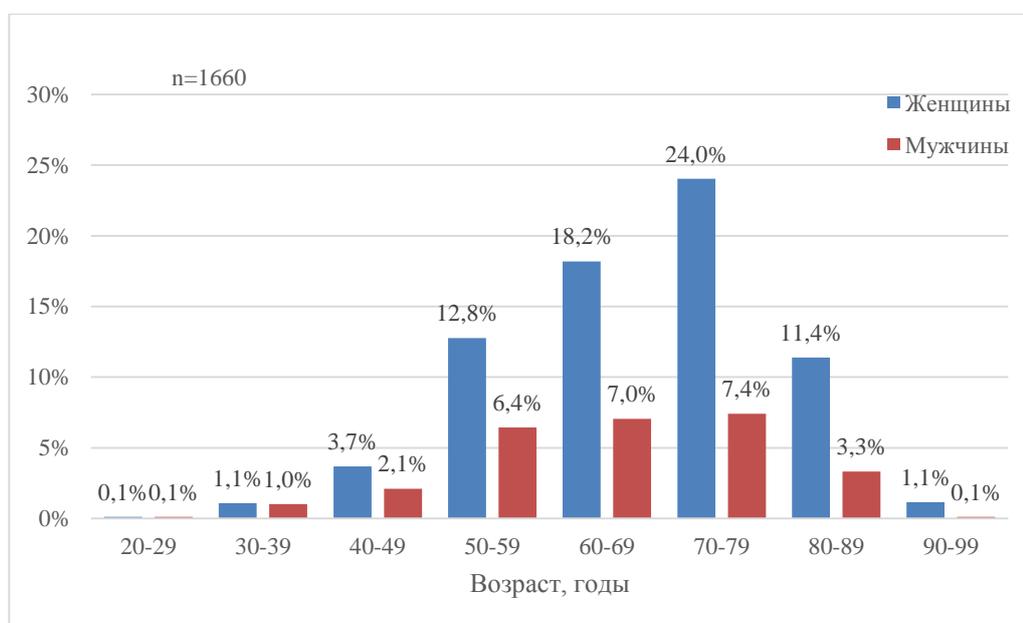


Рис. 3. Распределение пациентов по полу в зависимости от возрастной категории

Нозологическая структура сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, включенных в регистр представлена в таблице 3.

Таблица 3

Нозологическая структура ССЗ

<i>Нозологическая форма</i>	<i>Значение</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
АГ	1636	98,6
ИБС	1190	71,7
ХСН	1246	75,1
ФП	252	15,2
АГ+ИБС	106	6,4
АГ+ХСН	161	9,7
АГ+ИБС+ФП	10	0,6
АГ+ИБС+ХСН	829	49,9
АГ+ИБС+ХСН+ФП	229	13,8
МИ/ТИА	171	10,3
СД/НТГ	388	23,4

Нозологическая структура сопутствующих не ССЗ была представлена заболеваниями органов пищеварения в 56,9% (944) случаев, в том числе, язвенной болезнью в 9,0% (149) и эрозивным гастритом в 4,2% (69), гепатитами различной

этиологии – в 8,7% (145), холециститом – 39,0% (647), ЖКБ – 11,4% (190); хроническими заболеваниями почек в 32,0% (532), органов дыхания в 23,0% (381) случаях, в том числе, бронхиальной астмой (БА) – в 4,1% (68), ХОБЛ – в 8,0% (132); ожирением – в 11,1% (185), анемиями и массивными кровотечениями в 6,9% (115) и 0,9% (15) случаев, соответственно.

По данным амбулаторных карт регистрировались следующие показатели, оценивающие наличие факторов риска: данные о росте и весе имели 21,9% (363) и 22,5% (373) пациентов соответственно, ИМТ был оценен у 7,1% (118) пациентов, статус курения – у 2,5% (41) пациентов, окружность талии – у 1,6% (27) пациентов, указание на отягощенную наследственность имели 7,0% (117) включенных в регистр. Статус курения у пациентов был оценен лишь в 2,5% (41) случаев.

31,7% (526) пациентов имели в амбулаторной карте рекомендации по коррекции факторов риска, из них: 7,3% (122) получили рекомендации по коррекции артериальной гипертензии, 27,4% (455) – по коррекции питания, 1,7% (28) – по коррекции гиподинамии, по коррекции избыточного веса и гиперлипидемии – 2,3% (39) и 3,0% (50) соответственно, 1,6% (26) пациентов было рекомендовано отказаться от курения. Из 526 пациентов, получивших рекомендации, контроль за их исполнением был произведен лишь у 4,6% (24) пациентов.

При анализе суммарного сердечно-сосудистого риска выявлено: к категории очень высокого риска относятся 84,0% (1394) пациентов, включенных в регистр, к категории высокого риска – 1,1% (18), умеренного и низкого риска – 5,7% (95) и 1,5% (25) соответственно; у 7,7% (128) пациентов не представлялось возможным оценить категорию риска из-за отсутствия данных об уровне ОХС или АД на визите.

3.2. Лабораторная и инструментальная диагностика у пациентов с гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистой патологией

Из всех пациентов, включенных в регистр, данные об уровне липидов крови по данным амбулаторной карты имели 77,8% (1291) человек. Сравнительная

характеристика всех пациентов, включенных в Регистр, и пациентов, имеющих данные об уровне липидов крови представлена в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов, имеющих данных об уровне липидов крови и всех пациентов, включенных в Регистр

<i>Показатель</i>	<i>Все пациенты, включенные в Регистр (n=1660)</i>	<i>Пациенты, имеющие данные о липидах крови (n=1291)</i>	<i>p</i>
Возраст	67,8 (58,8;76,1)	67,5 (59,2;75,3)	0,75
Пол: женщины	72,4% (1202)	73,2% (945)	0,63
ИБС	71,6% (1190)	76,5% (987)	0,0035
СД	20,6% (342)	23,0% (297)	0,115
МИ/ТИА в анамнезе	10,3% (171)	10,9% (141)	0,635
Ожирение	11,1% (185)	12,5% (161)	0,27
АГ	98,6% (1636)	98,5% (1272)	0,84
ФП	15,2% (252)	16,8% (217)	0,23
ХСН	75,1% (1246)	79,9% (1032)	0,002
Заболевания гепатобилиарной системы	42,9% (712)	44,8% (579)	0,03
Хронические заболевания почек	32,0% (532)	35,2% (454)	0,07

По сравнению со всеми пациентами, включенными в Регистр, определение показателей липидного профиля статистически значимо чаще выполнялось пациентам, имеющим в анамнезе ИБС (71,6% против 76,5%, $p=0,0035$), ХСН (75,1% против 79,9%, $p=0,002$), а также пациентам с заболеваниями гепатобилиарной системы, включавшими в себя гепатиты, хронический холецистит, желчнокаменную болезнь, холецистэктомию (42,9% против 44,8%, $p=0,03$).

Сравнительная характеристика пациентов, имеющих и не имеющих данные об уровне липидов крови за весь период ведения амбулаторной карты представлены в таблице 5.

Сравнительная характеристика пациентов, имеющих данных об уровне липидов крови и не имеющих данных об уровне липидов крови за весь период ведения амбулаторной карты

<i>Показатель</i>	<i>Пациенты, не имеющие данных о липидах крови (n=369)</i>	<i>Пациенты, имеющие данные о липидах (n=1291)</i>	<i>p</i>
Возраст	70,3 (56,6;79,4)	67,5 (59,2;75,3)	0,36
Пол: женщины	69,6% (257)	73,2% (945)	0,18
ИБС	58,2% (203)	76,5% (987)	< 0,0000001
СД	12,2% (45)	23,0% (297)	0,000006
МИ/ТИА в анамнезе	7,8% (29)	10,9% (141)	0,175
Ожирение	6,5% (24)	12,5% (161)	0,001
АГ	98,9% (365)	98,5% (1272)	0,57
ФП	9,4% (35)	16,8% (217)	0,0005
ХСН	58,0% (214)	79,9% (1032)	0,000001
Заболевания гепатобилиарной системы	27,9% (103)	44,8% (579)	< 0,0000001
Хронические заболевания почек	21,1% (78)	35,2% (454)	< 0,0000001
Визит к кардиологу за весь период ведения амбулаторной карты	73,2% (270)	84,5% (1091)	0,000001

Пациенты, имеющие в амбулаторной карте данные о значениях липидного спектра, по сравнению с пациентами, которым определение показателей липидного профиля не проводилось, статистически значимо чаще имели в анамнезе ИБС (76,5% против 58,2%, $p < 0,0000001$), СД (23,0% против 12,2%, $p = 0,000006$), ХСН (79,9% против 58,0%, $p = 0,000001$), ФП (16,8% против 9,4%, $p = 0,0005$), а также заболевания гепатобилиарной системы (44,8% против 27,9%, $p < 0,0000001$) и хронические заболевания почек (35,2% против 21,1%, $p < 0,0000001$); статистически значимо чаще пациенты, которым определялись

показатели липидного профиля, посещали кардиолога (84,5% против 73,2% $p=0,000001$).

У 60,4% (780) пациентов определение показателей липидного спектра проводилось в течение 12 месяцев до индексного визита, у 18,2 % (235) за 1-2 года до включения в регистр, у 21,4% (276) предшествующее визиту включения определение показателей липидов проводилось более 2 лет назад.

Наиболее часто проводилось определение уровня ОХС – 99,1% (1280), значительно реже определялись уровни ТГ – 27,0% (349), ХС ЛПНП – 6,7% (86), ХС ЛПВП – 10,5% (136). Данные об частоте определения показателей липидного спектра представлены на рисунке 4.

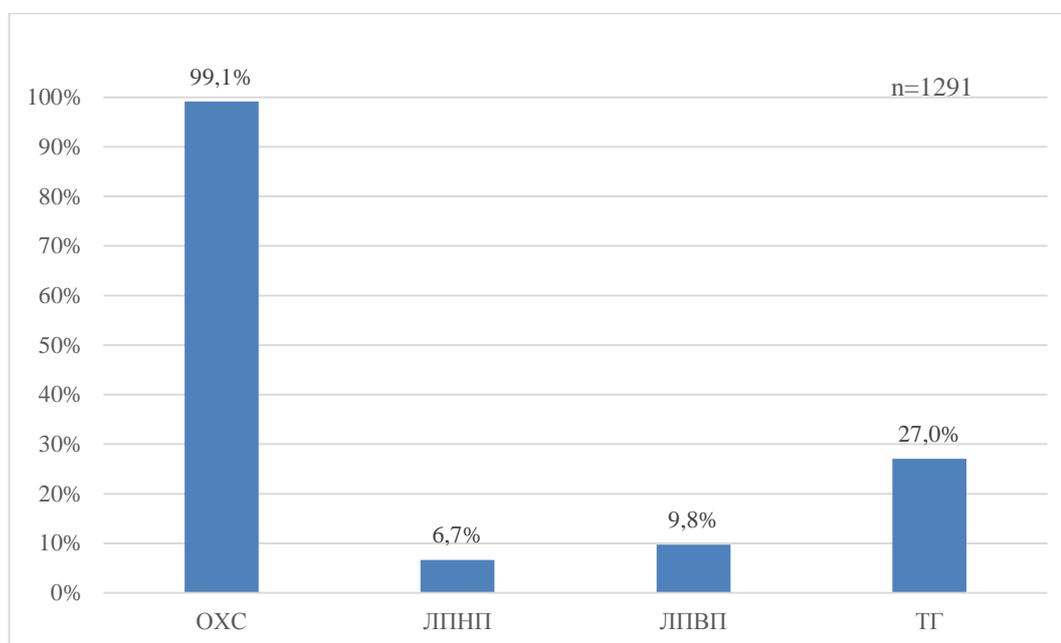


Рис.4. Частота определения показателей липидного спектра

5,5% (71) пациентов имели данные обо всех четырех показателях липидного спектра.

У большинства пациентов уровень ОХС (по данным последнего анализа до индексного визита) находился в диапазоне от 4,0 до 4,99 ммоль/л – 25,3% (324), от 5,0 до 5,99 – 30,3% (388), от 6,0 до 6,99 – 23,0% (294). Данные об уровне ОХС представлены на рисунке 5.

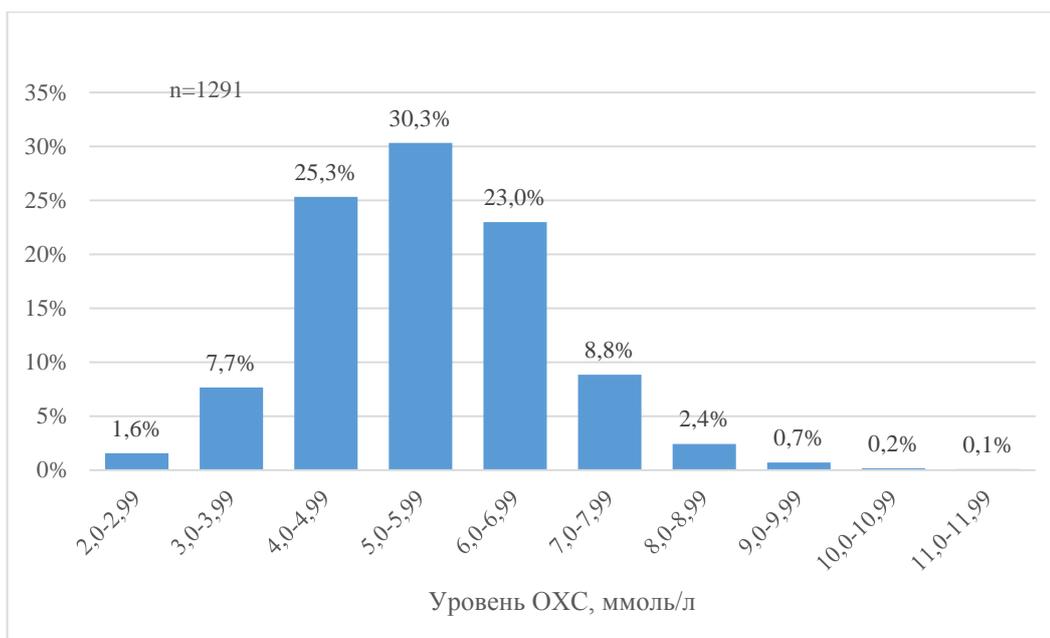


Рис.5. Распределение пациентов по уровню ОХС

У 60,4% (651) пациентов уровень ОХС превышал 5,5 ммоль/л, из них 27,6% (356) пациентов имели уровень ОХС более 6,2 ммоль/л.

Данные о максимальных значениях ОХС за весь период ведения амбулаторной карты представлены на рисунке 6. 27,7% (354) и 29,1% (373) пациентов имели максимальные уровни ОХС от 5,0 до 5,99 ммоль/л и 6,0-6,99 ммоль/л соответственно. У 44,1% (565) пациентов был выявлен уровень ОХС более 6,2 ммоль/л.

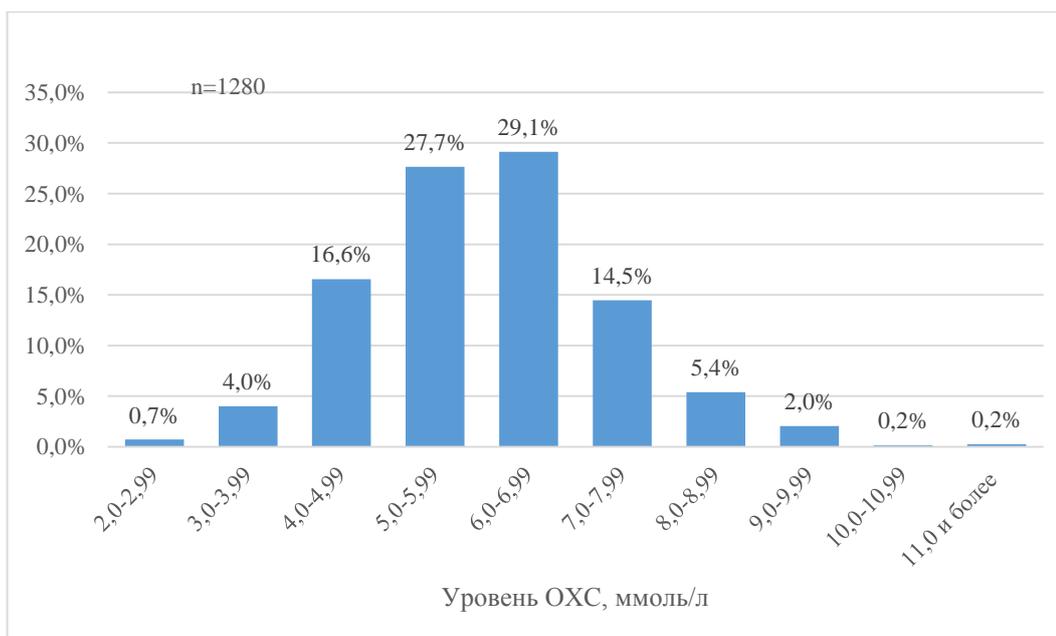


Рис.6. Распределение пациентов по максимальному уровню ОХС

Среди пациентов, которым проводилось определение уровня ХС ЛПНП, значительная часть – 48,8% (42) имели значения, превышающие 3,5 ммоль/л. Распределение пациентов в зависимости от уровня ХС ЛПНП представлено на рисунке 7.

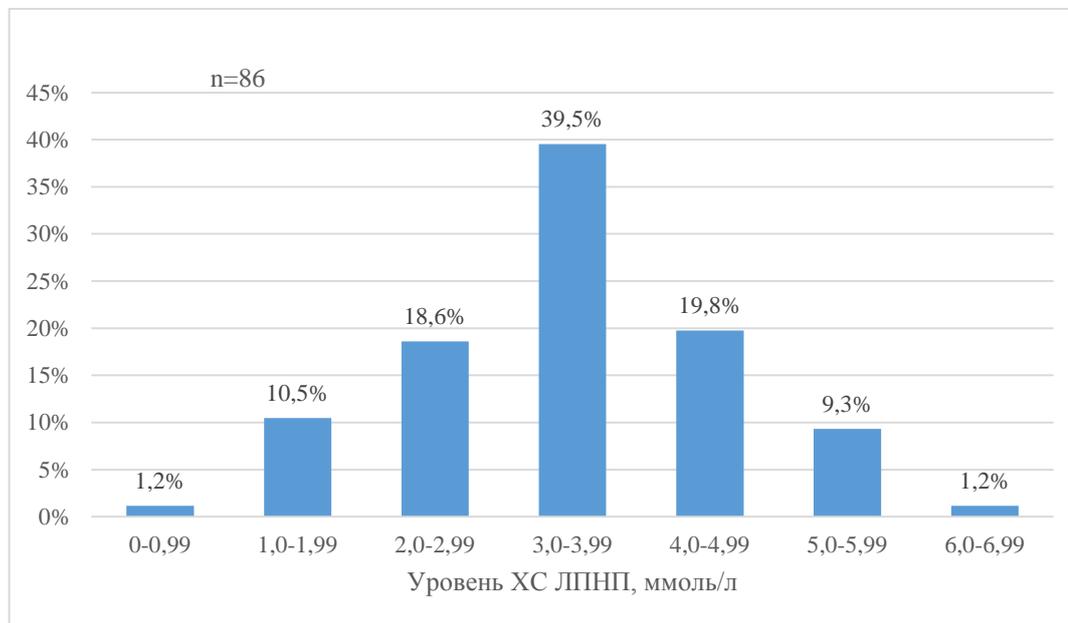


Рис.7. Распределение пациентов в зависимости от уровня ХС ЛПНП

Среди пациентов, которым проводилось определение уровня ХС ЛПВП, 19,1% (26) имели значения менее или равные 1,0 ммоль/л, у 77,9% (106) значения находились в диапазоне от 1,01 до 2,0 ммоль/л, у 2,9% (4) уровень ХС ЛПВП превышал 2 ммоль/л.

У 73,9% (258) уровень ТГ был менее 1,7 ммоль/л, у 21,5% (75) пациентов значения ТГ находились на уровне от 1,71 до 3,0 ммоль/л, 7,4% (16) имели уровень ТГ, превышающий 3,0 ммоль/л.

При оценке достижения целевых значений липидных параметров в зависимости от категории риска выявлено, что среди пациентов очень высокого риска целевой уровень ОХС ≤ 4 ммоль/л имели 54 (3,8%) пациента, среди пациентов высокого риска целевой уровень ОХС $\leq 4,5$ ммоль/л имел лишь 1 (5,6%) пациент, среди пациентов умеренного риска целевого уровня ОХС ≤ 5 ммоль/л достигли 21 (22,1%) пациент, среди пациентов низкого риска – 13 (52,0%) пациента (целевой уровень ОХС $\leq 5,5$ ммоль/л).

У 97,3% (1256) пациентов имелись данные о том, получали ли они гиполипидемическую терапию на момент определения показателей ОХС. Уровень ОХС, у пациентов не получавших гиполипидемическую терапию на момент лабораторного исследования, составил 5,53 (4,7; 6,29) ммоль/л, у пациентов, находящихся на момент лабораторного исследования на гиполипидемической терапии – 5,52 (4,55; 6,39) ммоль/л, при этом указанные различия не были статистически значимыми ($p=0,72$).

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахицефальных артерий за весь период наблюдения пациента по данным амбулаторной карты проводилось у 8,55% (142) среди всех пациентов и у 7,9% (102) среди пациентов, имеющих данные об уровне липидов крови, при этом указанные различия не были статистически значимыми ($p=0,52$). Не было получено статистически значимых отличий по частоте проведения УЗДС сонных артерий у пациентов, имеющих и не имеющих данные об уровне липидов крови – 7,9% (102) и 10,8% (40) ($p=0,08$) соответственно. Среди всех случаев выполнения УЗДС каротидных артерий в 70,4% (100) случаев при исследовании были выявлены АСБ, в 21,1% (30) – утолщение КИМ более 9 мм, и только в 15,5% (22) случаев выявлены интактные брахицефальные артерии.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

4.1 Клиническая характеристика пациентов с выраженной гиперхолестеринемией

Из 170 пациентов с ВГХС большую часть - 82,9% (141) составляли женщины, медиана возраста с интерквартильным размахом составила 65,7 (60,9;70,1) лет, таким образом распределение пациентов по полу и возрасту в репрезентативной выборке статистически значимо не отличалось от основной выборки пациентов. Распределение пациентов с ВГХС по половозрастным категориям представлена на рисунке 8.

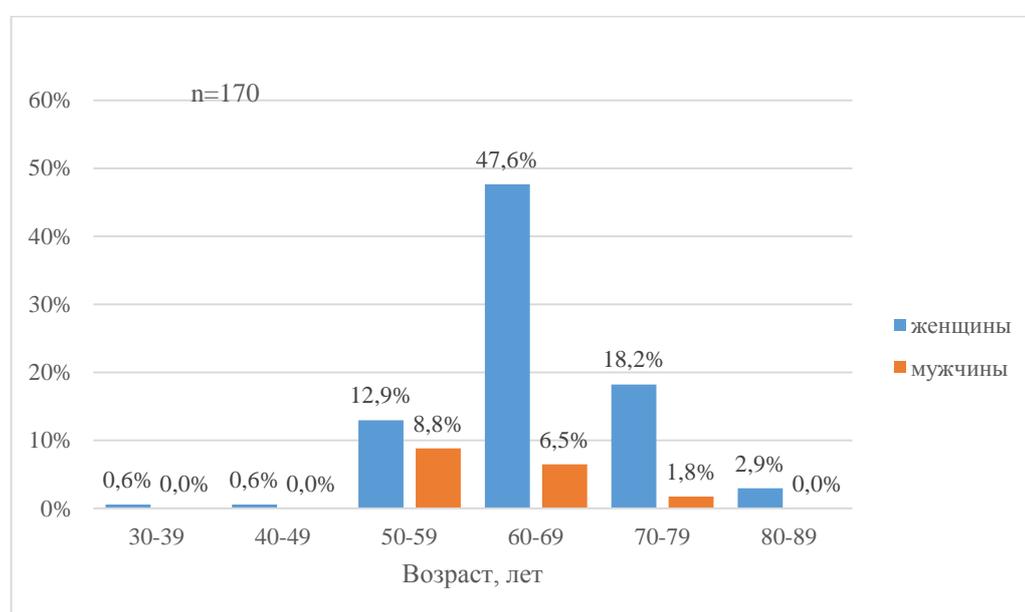


Рис. 8. Распределение пациентов с ВГХС по полу и возрасту

Подавляющее большинство пациентов с ВГХС составляют женщины в возрасте от 60 до 69 лет – 47,6%. Значительно реже в группе пациентов с ВГХС оказывались пациенты в возрасте от 30 до 50 лет – 1,2% и старше 80 лет – 2,9%.

Всего 15,9% (27) пациентов имели в амбулаторной карте указание на нарушения липидного обмена в диагнозе, который в 2,9% (5) случаев формулировался как «гиперлипидемия», в 11,2% (19) – «гиперхолестеринемия» и в 1,8% (3) – «дислипидемия».

При объективном осмотре у 48,8% (83) пациентов выявлена избыточная масса тела, у 24,1% (41) пациентов – ожирение 1 степени, у 10,0% (17) и 5,9% (10) -

ожирение 2 и 3 степени соответственно. Данные о распределении пациентов в зависимости от индекса массы тела представлено на рисунке 9.

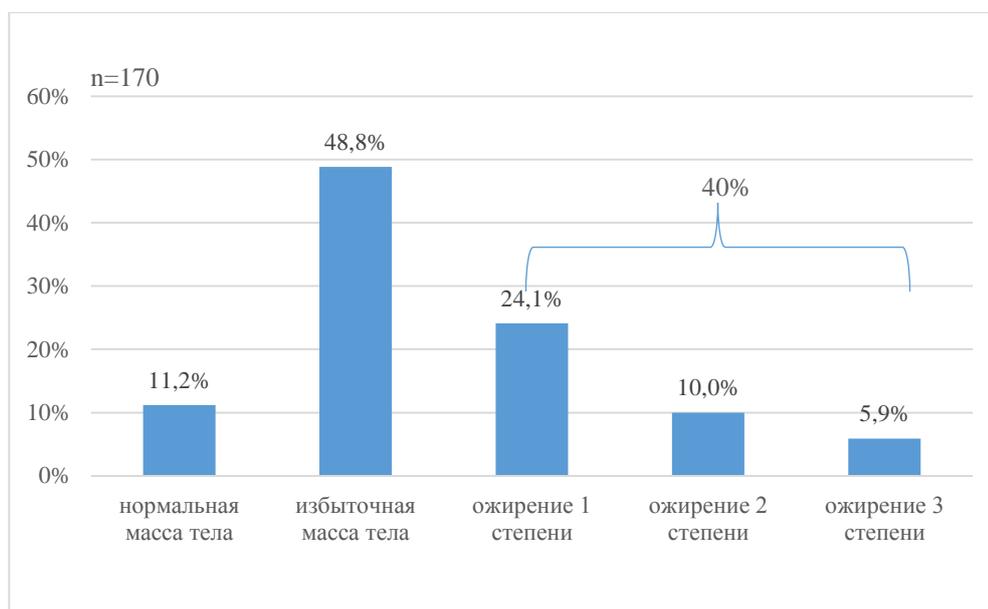


Рис. 9. Распределение пациентов с ВГХС в зависимости от индекса массы тела

При осмотре на визите у 38,8% (66) пациентов уровень систолического артериального давления (АД сист.) составлял от 140 до 159 мм рт.ст, у 9,4% (16) пациентов АД сист. было зарегистрировано на уровне 160-179 мм рт.ст., у 2,9% (5) пациентов уровень АД сист. составил 180 мм рт.ст. и выше.

При объективном осмотре у 2,9% (5) пациентов выявлена липоидная дуга роговицы, у 4,1% (7) пациентов – ксантелазмы. Кожные и сухожильные ксантомы ни у одного из пациентов с ВГХС на момент осмотра выявлены не были.

При оценке статуса курения выявлено, что курят 7,1% (12) пациентов с ВГХС, отказались от курения – 5,3% (9), никогда не курили – 87,6% (149) пациентов.

У 16,5% (28) пациентов отмечалось наличие ранних ССЗ (ИБС или других атеросклеротических сосудистых поражения) у родственника 1-й степени родства (мужчины <55 лет, женщины <60 лет), у 6,5% (11) пациентов выявлено наличие ранней (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС, у 0,6% (1) пациентов был зарегистрирован уровень ОХС более 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й степени родства. При суммарной оценке вероятности наличия у пациентов семейных форм ГХС по диагностическому алгоритму DLCN 6,5% (11) пациентов имели «возможный»

диагноз семейной ГХС. При оценке по диагностическим критериям Simon Broome «возможный» диагноз семейной ГХС установлен у 5,9% (10) пациентов.

По данным амбулаторной карты и опроса пациента установлено, что впервые повышенный уровень ХС у пациентов наиболее часто регистрировался в возрасте от 50 до 59 лет - 44,7%, а также у женщин в возрасте от 60 до 69 лет – 34,1%. У мужчин по сравнению с женщинами повышение липидов крови регистрировалось в более молодом возрасте – 54 (50;59) года против 59 (52;62) лет ($p=0,009$). Данные о распределении пациентов по полу и возрасту, в котором впервые регистрировалось повышение липидов крови, представлено на рисунке 10.

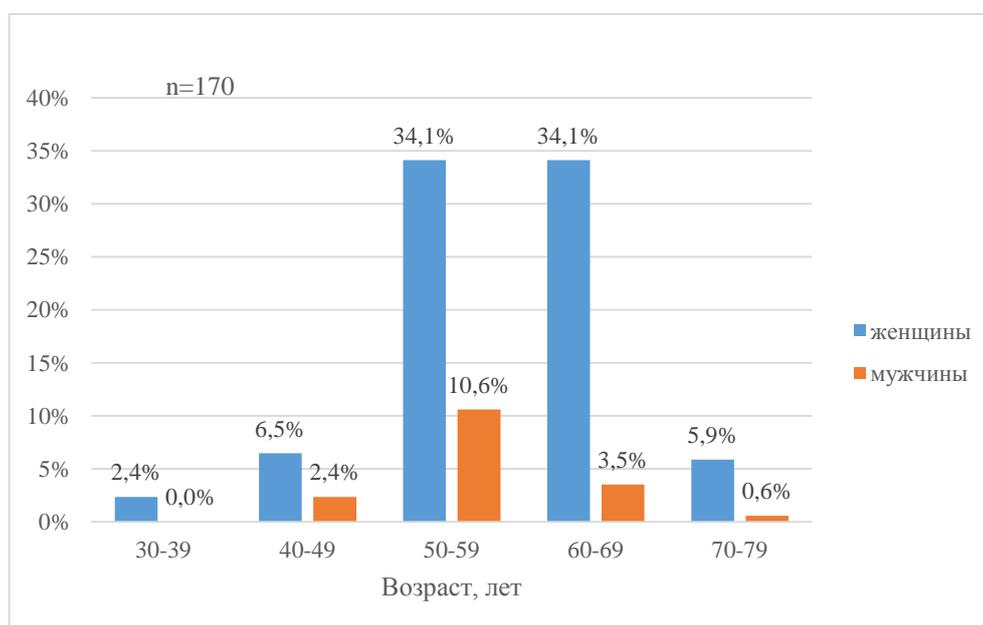


Рис.10. Распределение пациентов по возрасту, в котором впервые зарегистрировано повышение уровня липидов крови

44,1% (75) пациентов с ВГХС имели максимальный уровень ОХС от 6,2 до 6,99 ммоль/л, у 32,9% (56) пациентов зарегистрирован максимальный уровень ОХС от 7,0 до 7,99 ммоль/л, реже регистрировался уровни ОХС 8,0 ммоль/л и выше – 23,0% (39) пациентов. Распределение пациентов с ВГСХ в зависимости от максимального уровня ОХС представлено на рисунке 11.

У 14,7% (25) пациентов максимальный уровень ОХС был определен на фоне гиполипидемической терапии, у 84,7% (144) на момент определения максимального уровня ОХС гиполипидемическая терапия не проводилась, у 0,6% (1) пациентов не представлялось возможным оценить факт приема терапии на

момент выполнения исследования. Статистически значимых различий между максимальным уровнем ОХС у пациентов, получающих на момент проведения анализа и не получающих гиполипидемическую терапию, выявлено не было - 7,32 (6,46;8,07) против 7,14 (6,5;7,925), $p=0,52$.

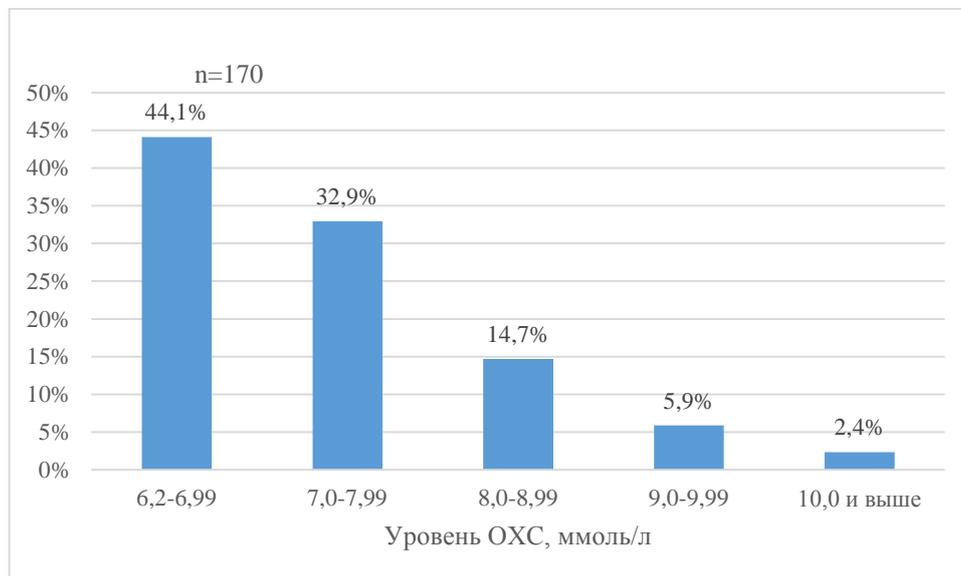


Рис.11. Распределение пациентов с ВГСХ в зависимости от максимального уровня ОХС

Одномоментно с определением максимального уровня ОХС определение уровня ХС ЛПНП выполнялось у 6,5% (11) пациентов, ТГ – у 14,7% (25) пациентов.

Давность последнего определения липидов крови у 38,8% (66) пациентов составила менее одного года, у 14,1% (24) – от одного года до двух лет, у 47,1% (80) пациентов – более двух лет. У 42,9% (73) последнее определение липидов крови проводилось на фоне гиполипидемической терапии, у 56,5% (96) – гиполипидемическая терапия на момент выполнения анализа не проводилась, у 0,6% (1) пациентов не представлялось возможным оценить факт назначения гиполипидемической терапии во время проведения исследования. Наиболее часто в качестве гиполипидемической терапии использовались статины: аторвастатин - 71,2% (52), розувастатин – 20,5% (15), симвастатин – 6,8% (5), у 1 пациента в качестве гиполипидемической терапии был назначен фенофибрат. Данные о дозах

статинов, на фоне которых проводилось последнее определение липидов крови, представлены на рисунке 12.

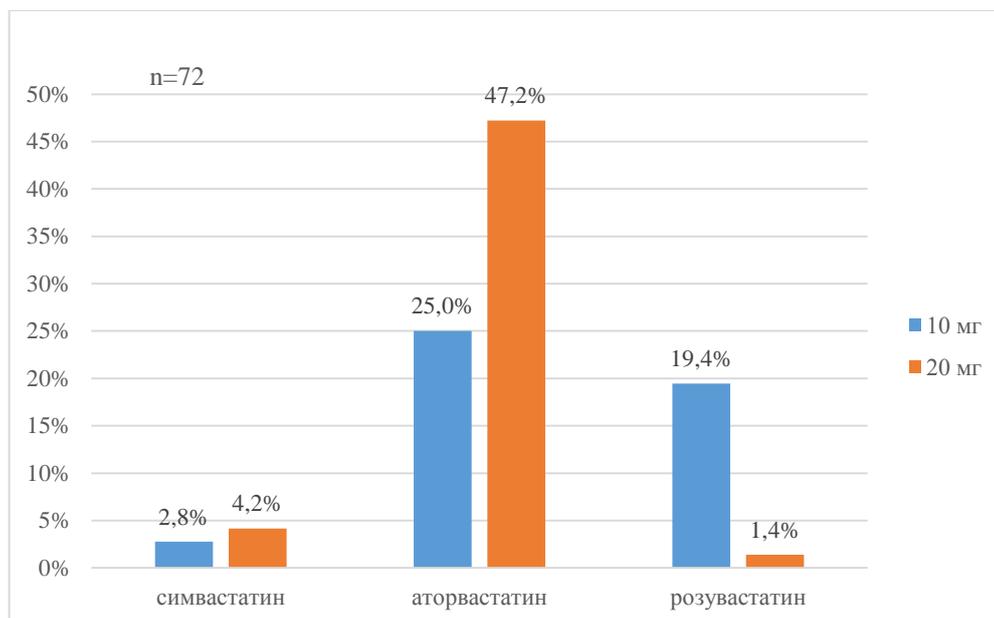


Рис.12. Дозы статинов, на фоне которых проводилось последнее определение липидов крови

Выявлены статистически значимые различия между уровнем ОХС у пациентов, которым проведение анализа осуществлялось на фоне гиполипидемической терапии по сравнению с пациентами, не получавшими терапию на момент выполнения анализа - 5,6 (4,9;6,24) ммоль/л против 6,405 (5,805; 7,185) ммоль/л, $p=0,000004$. Статистически значимых различий между уровнями ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП у пациентов на фоне гиполипидемической терапии и без нее получено не было.

По данным амбулаторных карт 82,9% (141) пациентов с ВГХС назначались статины: в 73,1% (103) случаев – аторвастатин, в 16,3% (23) – розувастатин, в 10,6% (15) – симвастатин. Данные о рекомендуемых дозах статинов по данным амбулаторных карт представлены на рисунке 13.

27,1% (46) пациентов с ВГХС в течение жизни не принимали статины, при это у 17 из них в амбулаторной карте имелись рекомендации о приеме статинов. Ни один из тех пациентов, кому статины не были рекомендованы по данным амбулаторных карт, не принимал их по собственному назначению. Данные о

суммарной продолжительности приема статинов в течение жизни у пациентов с ВГХС представлены на рисунке 14.

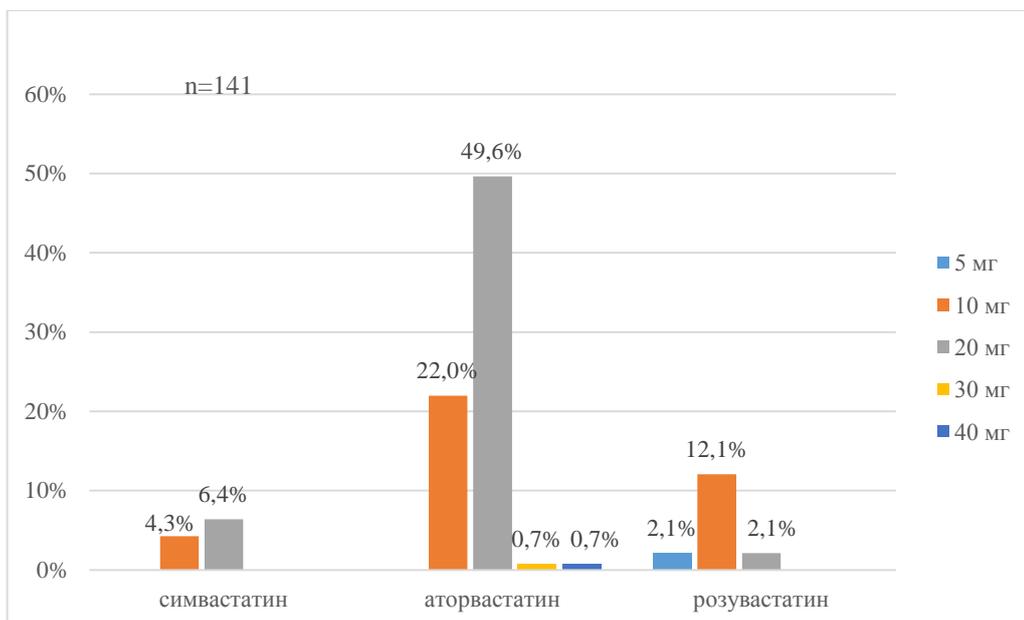


Рис. 13. Дозы статинов, назначаемые пациентам с ВГХС



Рис.14. Суммарная продолжительность приема статинов у пациентов с ВГХС в течение жизни

Из 124 пациентов, получавших в течение жизни статины, побочные эффекты, связанные с их приемом, отметили 6,45% (8) пациентов. В 1,6% (2) случаев пациенты отмечали тошноту, также 1,6% пациентов беспокоило чувство тяжести в правом подреберье, у 1,6% пациентов отмечалось повышение уровня

трансаминаз, связанное с приемом статинов, у 0,8% (1) отмечались боли в поясничной области.

На момент осмотра только 1 пациент с ВГХС имел противопоказание к назначению статинов, связанное с повышением уровня АЛТ и АСТ, превышающим 3 верхние границы нормы.

Комбинированная терапия гиполипидемическими препаратами, включающими статины и фибраты, была рекомендована 2,35% (4) пациентов, комбинированная терапия, включающая статины и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты – 1,2% (2) пациентов, 1 пациенту с ВГХС была рекомендовано монотерапия фенофибратом.

Частота встречаемости возможных вторичных причин гиперлипидемии на момент регистрации максимальных значений липидного спектра у пациентов представлена на рисунке 15.

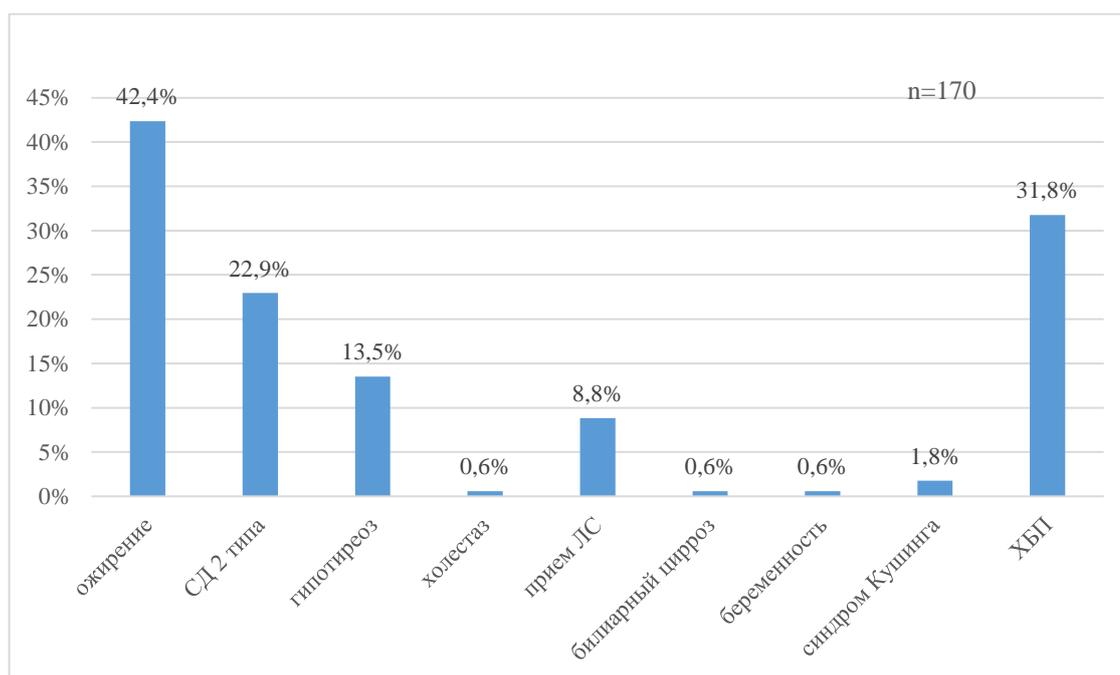


Рис.15. Частота встречаемости возможных вторичных причин гиперлипидемии на момент регистрации максимальных значений липидного спектра

*Примечание: под приемом лекарственных средств (ЛС) понимается прием кортикостероидов и/или пероральных контрацептивов и/или иммунодепрессантов

У 26,5% (45) пациентов отмечалось сочетание нескольких возможных причин вторичной гиперлипидемии, наиболее часто отмечалось сочетание ожирения и СД 2 типа - у 16,5% (28) пациентов, у 5,9% (10) – сочетание снижения функции щитовидной железы и ожирения.

Частота встречаемости возможных вторичных причин гиперлипидемии на момент осмотра представлена на рисунке 16.

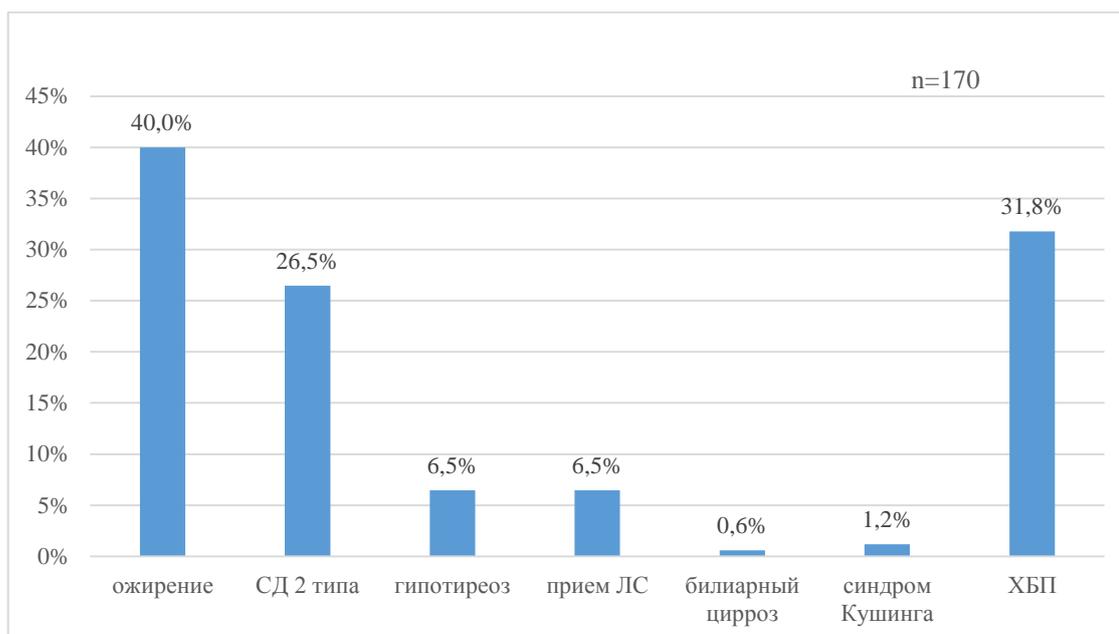


Рис.16. Частота встречаемости возможных вторичных причин гиперлипидемии на момент осмотра

*Примечание: под приемом ЛС понимается прием кортикостероидов и/или пероральных контрацептивов и/или иммунодепрессантов

На момент осмотра у 22,9% (39) пациентов зарегистрирована комбинация нескольких возможных причин вторичной гиперлипидемии: у 16,5% (28) пациентов отмечалось сочетание СД 2 типа и ожирения, у 3,5% (6) – сочетание снижения функции щитовидной железы и ожирения.

4.2. Оценка показателей липидного спектра и тиреоидного статуса у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией

Распределение пациентов с ВГХС в зависимости от уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ по данным проведенного лабораторного исследования представлены на рисунках 18, 19, 20, 21 соответственно.

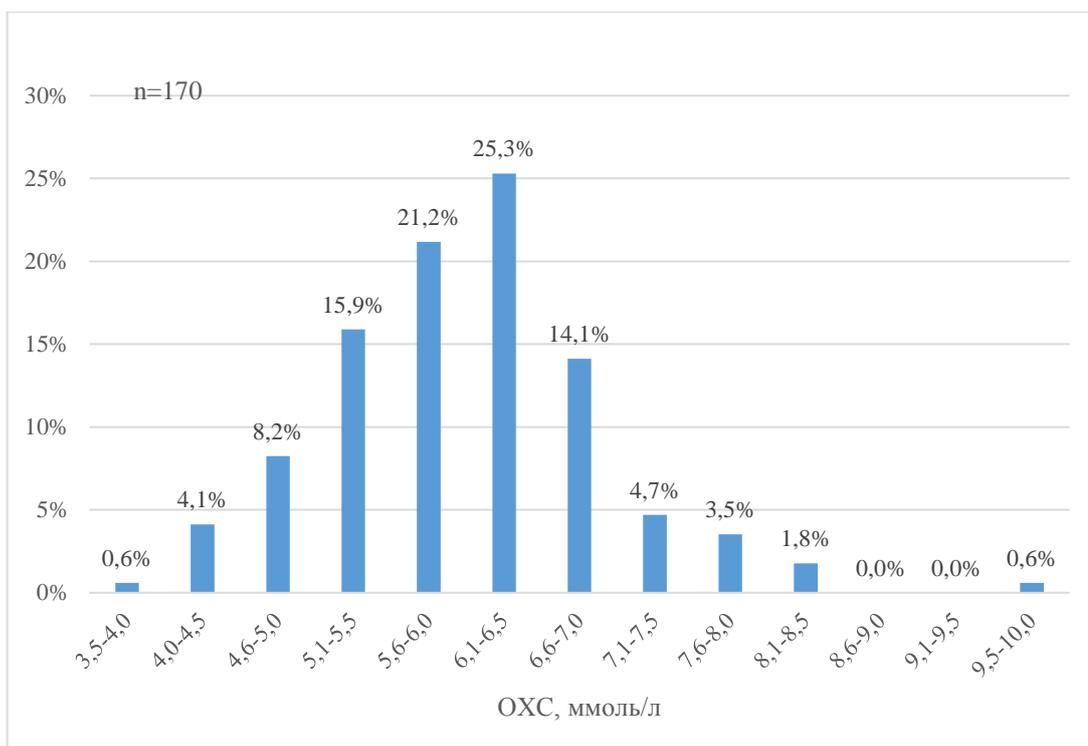


Рис.18. Распределение пациентов по уровню ОХС по данным дополнительного обследования

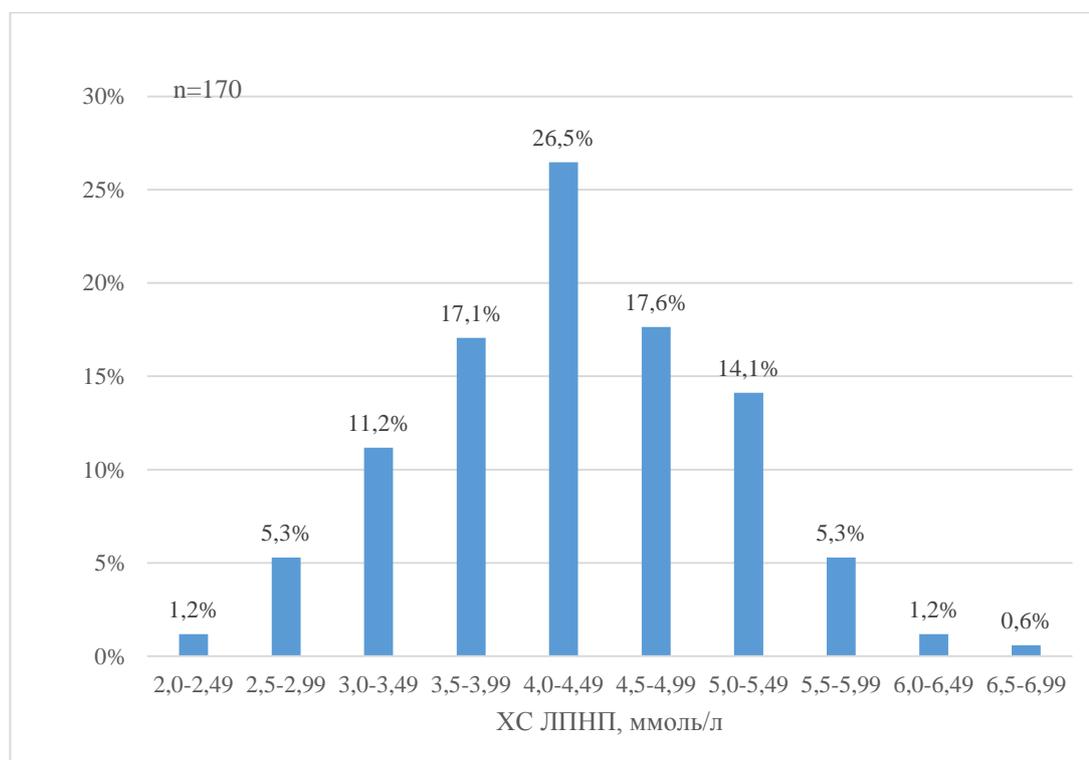


Рис.19. Распределение пациентов по уровню ХС ЛПНП по данным дополнительного обследования

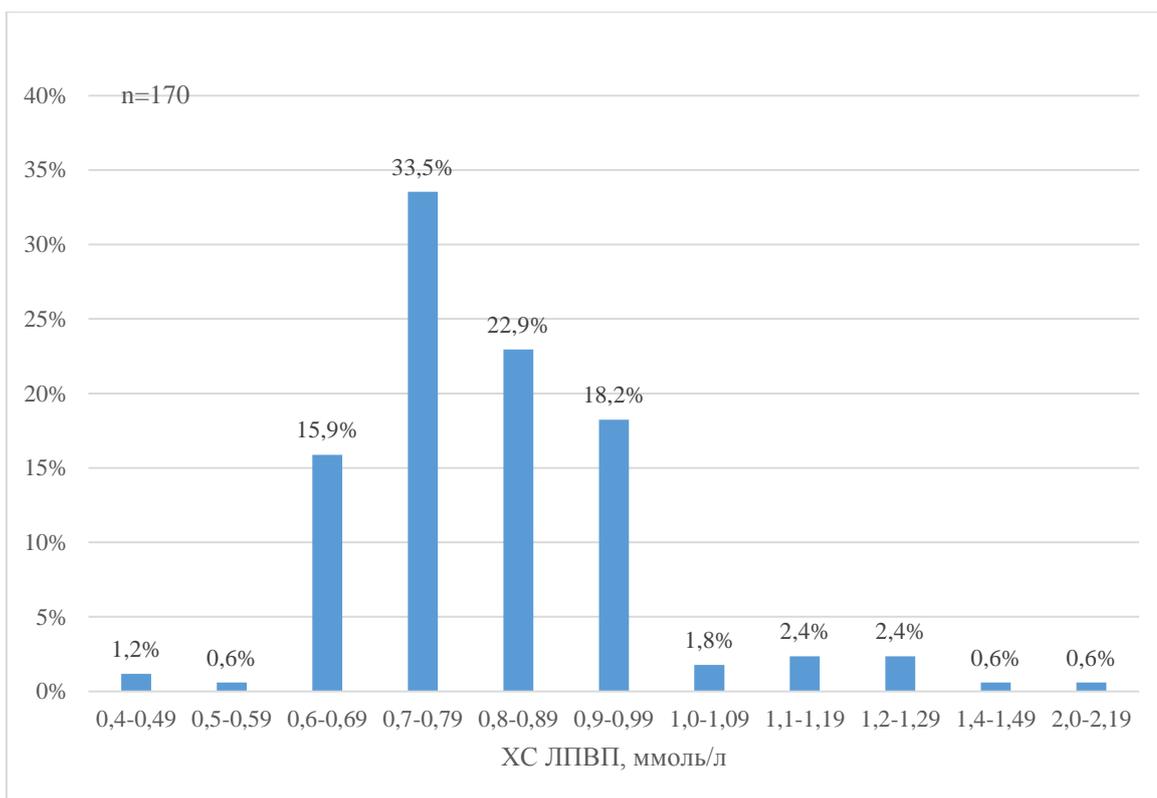


Рис.20. Распределение пациентов по уровню ХС ЛПВП по данным дополнительного обследования

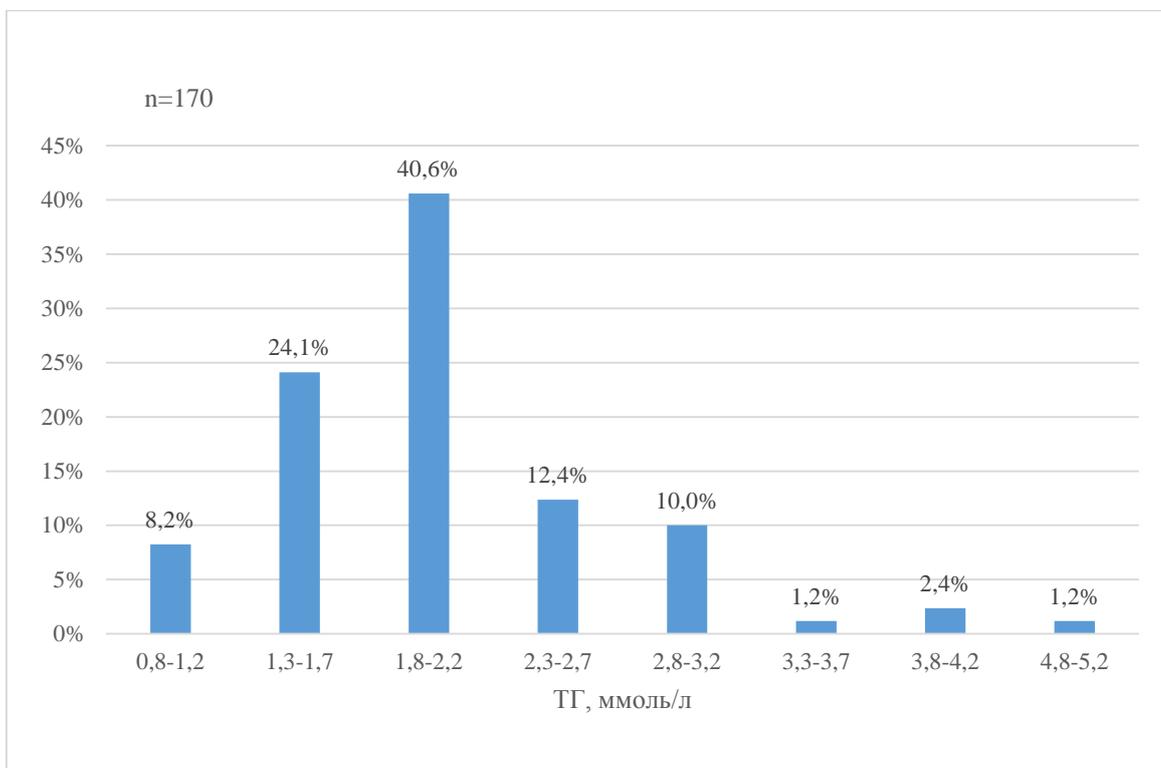


Рис. 21. Распределение пациентов по уровню ТГ по данным дополнительного обследования

Статистические значимые различия в уровне показателей липидного профиля у мужчин и женщин получены только для показателя ОХС – уровень ОХС у женщин был выше 6,1 (5,5; 6,8) ммоль/л против 5,9 (5,2; 6,1) ммоль/л, $p=0,035$.

У пациентов с СД уровень ОХС был статистически значимо выше, чем у пациентов без СД – 6,4 (6,1; 6,9) ммоль/л против 5,9 (5,2; 6,5) ммоль/л, $p=0,0001$, аналогичная ситуация отмечалась в отношении уровня ТГ – 2,8 (2,5; 3,0) ммоль/л против 1,8 (1,6; 2,0) ммоль/л, $p < 0,0000001$. Уровень ХС ЛПВП у пациентов с СД был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без СД – 0,74 (0,7; 0,82) ммоль/л против 0,81 (0,72; 0,90) ммоль/л, $p=0,01$.

У пациентов с ХБП и без таковой выявлена статистически значимая разница в уровне ОХС – 6,3 (5,9; 6,9) ммоль/л против 5,95 (5,25; 6,4) ммоль/л, $p=0,003$, в уровне ХС ЛПНПН – 4,49 (3,97; 5,33) ммоль/л против 4,26 (3,70; 4,69), $p=0,03$, а также в уровне ТГ – 2,29 (1,80; 2,90) ммоль/л против 1,9 (1,6; 2,1) ммоль/л, $p=0,000009$.

Обнаружена статистически значимая разница в уровне ОХС – 6,9 (6,2; 7,3) ммоль/л против 6,0 (5,3; 6,5) ммоль/л, $p=0,007$ и в уровне ХС ЛПНП – 5,17 (4,20; 5,54) ммоль/л против 4,30 (3,72; 4,77) ммоль/л, $p=0,01$ у пациентов с гипотиреозом и эутиреозом соответственно.

При анализе достижения целевых значений показателей липидного спектра в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с ВГХС установлено, что среди пациентов очень высокого риска целевых значений ОХС достигли 2 пациента (1,4%), целевых значений ХС ЛПНПН не достиг ни один пациент, целевые значения ХС ЛПВП и ТГ имели 4,9% (7) и 21,5% (34) пациентов соответственно.

Среди пациентов категории высокого сердечно-сосудистого риска целевые показатели ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не имел ни один пациент, целевого уровня ТГ достиг 1 пациент.

У пациентов, относящихся к категории умеренного риска, целевой уровень ОХС был у 1 пациента (5,3%), целевой уровень ХС ЛПНП – также у 1 пациента

(5,3%), целевой уровень ТГ – у 5 пациентов (26,3%), пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПВП, в данной группе не было.

У пациентов категории низкого риска не был достигнут целевой уровень ни по одному из показателей липидного спектра.

55,3% (94) пациентов с ВГХС на момент проведения лабораторного исследования получали гиполипидемическую терапию статинами. Данные об показателях липидного спектра в группах пациентов, принимавших и не принимавших статины на момент выполнения анализа, представлены в таблице 6, при этом статистически значимых различий в уровне показателей липидного профиля выявлено не было.

Таблица 6

Сравнительная характеристика показателей липидного профиля у пациентов, принимавших на момент исследования статины и не принимавших статины

<i>Показатель</i>	<i>Группа пациентов, принимавших статины на момент исследования (n=94)</i>	<i>Группа пациентов, не принимавших статины на момент исследования (n=76)</i>	<i>p</i>
ОХС	6,0 (5,30; 6,50)	6,15 (5,75; 6,65)	0,30
ХС ЛПНП	4,26 (3,62; 4,71)	4,375 (4,06; 4,88)	0,16
ХС ЛПВП	0,80 (0,72; 0,90)	0,79 (0,72; 0,85)	0,19
ТГ	1,92 (1,70; 2,30)	1,90 (1,70; 2,34)	0,64

При оценке тиреоидного статуса у пациентов с ВГХС уровень ТТГ выше верхней границы нормы для данной лаборатории выявлен у 7,6% (13) пациентов, при этом уровень тироксина (Т4) у всех пациентов находился в пределах нормальных значений для данной лаборатории, таким образом у 7,6% пациентов в ВГХС имел место субклинический гипотиреоз.

Корреляции между клинико-биохимическими показателями представлены в таблице 7.

Корреляционные связи между клинико-биохимическими показателями у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией

Показатели	ОХС		ХС ЛПНП		ХС ЛПВП		ТГ	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Возраст	-0,06	0,46	-0,09	0,26	0,08	0,31	0,06	0,41
Пол	0,12	0,12	0,10	0,18	-0,17	0,3	-0,15	0,05
ИБС	0,03	0,71	0,01	0,86	0,13	0,09	0,085	0,27
СД	0,30	0,00008	0,11	0,15	-0,19	0,01	0,64	<0,0000001
Гипотиреоз	0,21	0,007	0,20	0,01	0,07	0,34	0,06	0,45
СКФ	-0,22	0,004	-0,16	0,04	0,14	0,07	-0,36	0,000002
АД сист.	0,06	0,45	0,055	0,47	-0,07	0,37	0,04	0,63
АД диаст.	0,07	0,39	0,075	0,33	-0,07	0,34	-0,01	0,88
Курение	-0,085	0,27	-0,13	0,08	0,02	0,82	0,09	0,23
ИМТ	0,175	0,02	0,13	0,08	-0,205	0,007	0,325	0,000015
ИМ	-0,13	0,10	-0,11	0,14	0,08	0,30	-0,065	0,39
ХСН	0,14	0,06	0,15	0,05	0,14	0,07	-0,008	0,92
ФП	-0,005	0,94	0,03	0,68	-0,115	0,13	0,07	0,37
АГ	-0,03	0,65	0,004	0,96	-0,025	0,74	-0,12	0,11
МИ	0,01	0,87	0,045	0,56	0,085	0,27	-0,02	0,80
ОХС			0,94	<0,0000001	-0,135	0,08	0,465	<0,0000001
ХС ЛПНП	0,94	<0,0000001			-0,18	0,02	0,24	0,002
ХС ЛПВП	-0,135	0,08	-0,18	0,02			-0,325	0,000015
ТГ	0,465	<0,0000001	0,24	0,002	-0,325	0,000015		
ТТГ	0,15	0,05	0,19	0,01	-0,18	0,02	0,02	0,765
Т4	0,165	0,06	0,135	0,08	0,03	0,665	0,06	0,42
Статины	-0,13	0,09	-0,09	0,2	0,19	0,02	-0,18	0,02

Установлена прямая корреляционная связь между наличием у пациентов СД 2 типа и уровнем ОХС ($R=0,30$, $p=0,00008$) и уровнем ТГ ($R=0,64$, $p<0,0000001$), а также отрицательная корреляционная зависимость с уровнем ХС ЛПВП ($R=-0,19$, $p=0,01$).

Уровень ХС ЛПНП находился к корреляционной связи с уровнем ТТГ ($R=0,20$, $p=0,01$), также выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и уровнем ХС ЛПВП ($R=-0,18$, $p=0,02$), уровень ОХС находился в корреляционной связи с наличием гипотиреоза ($R=0,21$, $p=0,007$).

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между СКФ и уровнем ОХС ($R=-0,22$, $p=0,004$), уровнем ХС ЛПНП ($R=-0,16$, $p=0,04$) и уровнем ТГ ($R=-0,36$, $p=0,000002$).

Установлена прямая корреляционная связь между ИМТ пациентов и уровнем ТГ ($R=0,325$, $p=0,000015$) и уровнем ОХС ($R=0,175$, $p=0,02$), а также отрицательная корреляционная связь с уровнем ХС ЛПВП ($R=-0,205$, $p=0,007$).

Обнаружена корреляционная связь между уровнями ОХС и ХС ЛПНП ($R=0,94$, $p<0,0000001$), ОХС и ТГ ($R=0,465$, $p<0,0000001$); обратная корреляционная связь выявлена между показателями ХС ЛПВП и ХС ЛПНП ($R=-0,18$, $p=0,02$), ХС ЛПВП и ТГ ($R=-0,325$, $p=0,000015$).

Установлена корреляционная связь между приемом статинов на момент проведения анализа и уровнем ТГ ($R=-0,18$, $p=0,02$) и уровнем ХС ЛПВП ($R=0,19$, $p=0,02$).

4.3 Оценка ультразвуковых параметров атеросклероза сонных артерий у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией

По данным ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниального отдела каротидных артерий у 4,7% (8) пациентов выявлены интактные сонные артерии, у 95,3% (162) пациентов выявлены АСБ сонных артерий, при этом у 57,6% (92) АСБ выявлены впервые. Данные о распределении пациентов в зависимости от процента максимального стеноза в каротидном бассейне представлены на рисунке 22.

При оценке показателя PS (суммарная высота бляшек) установлена, что у 6,6% (11) пациентов показатель PS находился в интервале от 1,0 до 1,9 мм, PS от 2,0 до 2,9 мм определен у 10,6% (18) пациентов, PS от 3,0 до 3,9 мм – у 19,4% (33) пациентов, от 4,0 до 4,9 мм – у 22,9% (39) пациентов, от 5,0 до 5,9 мм – у 14,1% (24) пациентов, от 6,0 до 6,9 мм – у 9,4% (16) обследуемых, от 7,0 до 7,9 мм – у 4,1% (7) пациентов, от 8,0 до 8,9 мм – у 4,1% (7) пациентов, 9,0 мм и выше – у 4,1% (7) пациентов с ВГХС.

У 13,5% (23) пациентов обнаружена одна АСБ в каротидном бассейне, у 45,3% (77) пациентов количество АСБ равнялось двум, у 21,2% (36) пациентов – трем, у 10,6% (18) пациентов обнаружено четыре АСБ в каротидном бассейне, у 3,5% (6) и у 1,8% (2) количество АСБ равнялось пяти и шести соответственно.

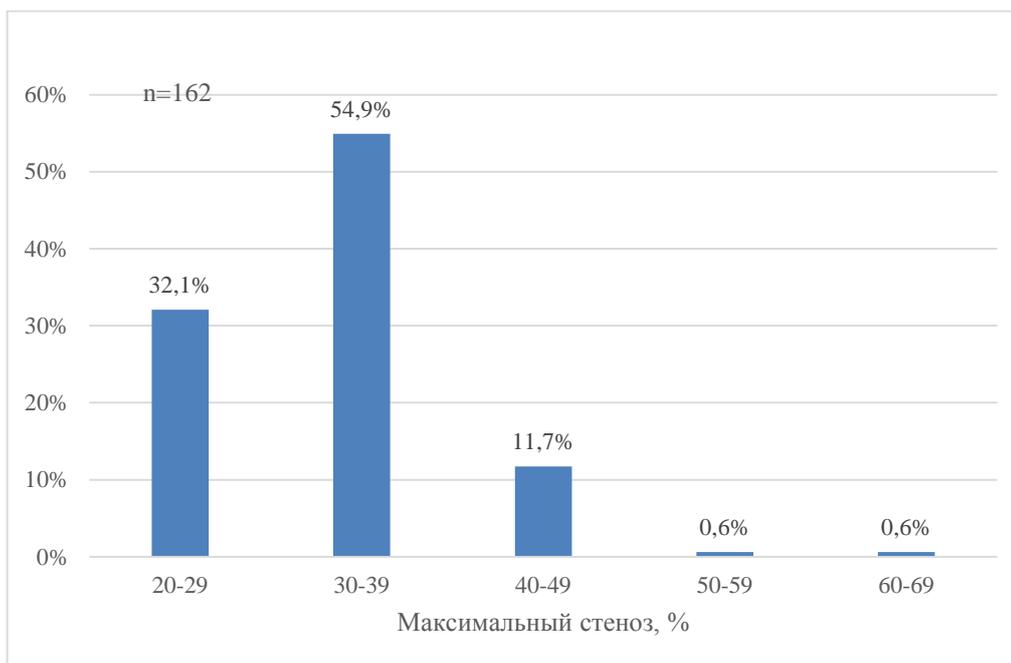


Рис.22. Распределение пациентов в зависимости от максимального % стеноза в каротидном бассейне

Выявлена корреляционная зависимость между возрастом и всеми изучаемыми маркерами атеросклеротического поражения сонных артерий – PS ($R=0,21$, $p=0,006$), максимальным процентом стеноза ($R=0,18$, $p=0,02$), количеством АСБ ($R=0,20$, $p=0,007$). Также выявлена корреляционная связь между наличием ИБС у пациентов величиной PS ($R=0,21$, $p=0,005$) и максимальным процентом стеноза в каротидном бассейне PS ($R=0,29$, $p=0,000098$). Установлена корреляционная зависимость между величиной PS и максимальным процентом стеноза в каротидном бассейне ($R=0,56$, $p<0,0000001$), а также между величиной PS и количество АСБ ($R=0,83$, $p<0,0000001$).

Количество АСБ находилось в корреляционной связи с максимальным процентом стеноза в каротидном бассейне ($R=0,45$, p , $p<0,0000001$). Также выявлена отрицательная корреляционная связь между максимальным процентом стеноза в каротидном бассейне и СКФ ($R=-0,16$, $p=0,03$).

Корреляции между клинико-биохимическими показателями и атеросклеротическим поражением сонных артерий представлены в таблице 8.

Корреляции между клинико-биохимическими показателями и
атеросклеротическим поражением сонных артерий

Показатели	PS		Максимальный % стеноза		Количество АСБ	
	R	p	R	p	R	p
Возраст	0,21	0,006	0,18	0,02	0,20	0,007
Пол	0,03	0,67	0,06	0,47	0,07	0,34
ИМТ	-0,05	0,53	0,005	0,95	-0,01	0,85
АД сист.	0,10	0,21	-0,07	0,34	0,09	0,24
АД диаст.	-0,02	0,83	-0,15	0,055	0,015	0,84
АГ	0,02	0,79	-0,075	0,325	-0,015	0,84
ИБС	0,21	0,005	0,29	0,000098	0,13	0,08
Курение	0,02	0,82	0,07	0,34	0,005	0,95
МИ	-0,02	0,085	0,04	0,59	0,02	0,77
СД	0,01	0,87	0,03	0,67	0,02	0,82
Гипотиреоз	0,0075	0,92	-0,005	0,94	0,06	0,41
ОХС	-0,05	0,485	0,03	0,70	-0,02	0,77
ХС ЛПНП	-0,05	0,49	-0,00005	0,10	-0,03	0,675
ХС ЛПВП	0,13	0,09	0,05	0,485	0,10	0,195
ТГ	-0,13	0,10	0,10	0,20	-0,07	0,385
ТТГ	0,04	0,60	-0,15	0,05	0,11	0,17
Т4	-0,05	0,49	-0,02	0,80	-0,08	0,27
СКФ	-0,10	0,18	-0,16	0,03	-0,05	0,485
Максимальный уровень ОХС	-0,03	0,72	0,003	0,97	0,02	0,75
PS			0,56	<0,0000001	0,84	<0,0000001
Максимальный % стеноза	0,56	<0,0000001			0,45	<0,0000001
Количество АСБ	0,83	<0,0000001	0,45	<0,0000001		

ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ

Гиполипидемические препараты были назначены 549 пациентам, из них статины - 549 (33,0%) больным, другие липидснижающие препараты (фенофибрат) - 1 пациенту (совместно со статинами). Другие гиполипидемические препараты включенным в регистр пациентам не назначались. Медиана возраста у пациентов, которым были назначены статины, составляла 69,1 (61,75;75,8) лет, а у лиц без статинотерапии – 67,3 (57,7;76,1) года, при этом полученные различия между группами были статистически значимы ($p=0,01$).

У 52,65% (874) больных с ССЗ в амбулаторной карте отсутствовали данные об уровне ОХС за последний год. Тем не менее 450 пациентам из них были назначены статины. Из 786 больных с наличием данных об уровне холестерина не назначены статины в 87,4% (687) случаев. При этом у 517 больных уровень ОХС в крови был равен 5,0 ммоль/л и более. 76 (13,8%) пациентов из числа тех, кому были назначены статины, не имели никаких данных об уровне показателей липидного спектра за весь период ведения амбулаторной карты. Данные об уровне липидов за 12 месяцев до индексного визита имели 361 (65,8%) пациентов из тех, кому были назначены статины.

Отдельно было оценено качество гиполипидемической терапии у больных, имевших прямые показания к ее назначению, т.е. у пациентов категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. К ним были отнесены все пациенты с ИБС, ИМ и МИ в анамнезе и СД. Из 1191 (71,7%) пациента с ИБС статины были назначены 498 (41,8%); больным, перенесшим ИМ — только в 61,7% случаях, повторный ИМ — в 61,8%, МИ — 33,8%, больным СД — в 36,3%. При суммарной оценке назначения статинов пациентов группы очень высокого сердечно-сосудистого риска, установлено, что статины были назначены в 32,8% случаев. Данные о назначении статинов пациентам, из группы очень высокого риска представлено на рисунке 23.

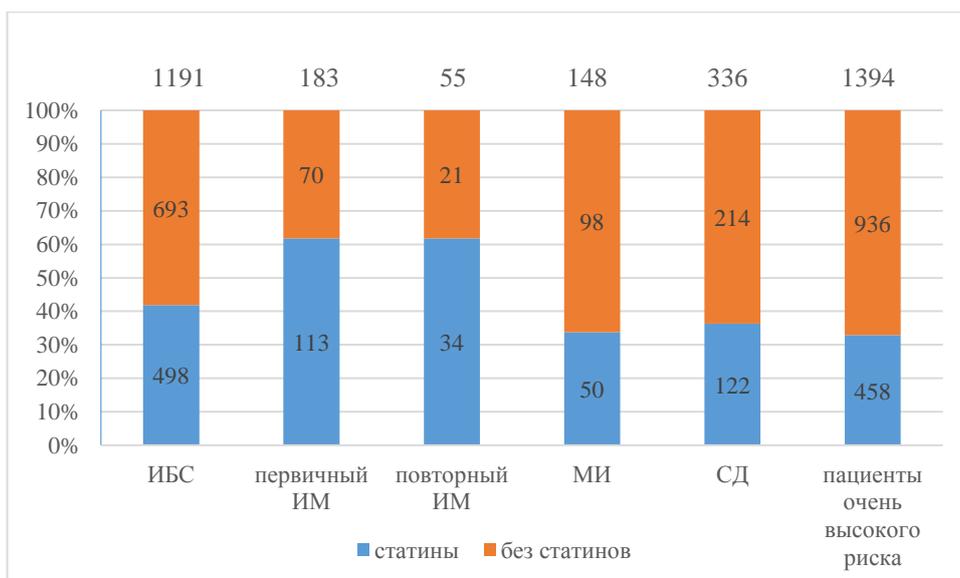


Рис.23. Назначением статинов пациентам очень высокого риска

Из числа больных, которым были назначены статины, 8,4% (46) пациентов имели гепатит в анамнезе и 31,0% (170) — другие заболевания гепатобилиарной системы (желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, хронический холецистит).

Данные о врачебном контроле за показателями, отражающими функцию печени (АЛТ, АСТ, билирубин) среди пациентов, которым назначались статины, представлены в таблице 9.

Таблица 9

Контроль за лабораторными показателями у пациентов, получающих статины

	<i>Частота проведения исследования, % от n</i>		
	<i>Билирубин</i>	<i>АСТ</i>	<i>АЛТ</i>
Все пациенты, которым назначены статины (n=549)	53,2	60,8	60,65
Пациенты с гепатитом в анамнезе (n=46)	65,2	69,6	69,6
Пациенты с другими заболеваниями гепатобилиарной системы (n=170)	48,8	58,8	58,8

Уровень билирубина у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы и среди всех пациентов, которым назначались статины, не контролировался в

половине процентов случаев. 40% всех больных, получающих терапию статинами не имели результатов лабораторного исследования показателей крови, отражающих функцию печени.

У 4 пациентов, которым были назначены статины, показатели АЛТ и АСТ превышали 3 верхние границы нормы для данной лаборатории. С учетом 4 случаев назначения статинов при наличии противопоказаний и 5 случаев назначения статинов пациентам низкого сердечно-сосудистого риска, частота их обоснованного назначения снижается до 540 случаев, что составляет 32,5% от всех пациентов, включенных в регистр и 38,2% от пациентов, имеющих показания для назначения статинов с учетом категории сердечно-сосудистого риска. Обоснованность назначения статинов пациентам умеренного сердечно-сосудистого риска не представляется возможным оценить из-за отсутствия ретроспективных данных о попытках коррекции гиперлипидемии изменением образа жизни и о недостижении на этом фоне целевых значений липидного спектра, что в свою очередь должно было послужить показанием для назначения гиполипидемической терапии. Данные о назначении статинов у пациентов, относящихся к различным категориям сердечно-сосудистого риска представлены на рисунке 24.

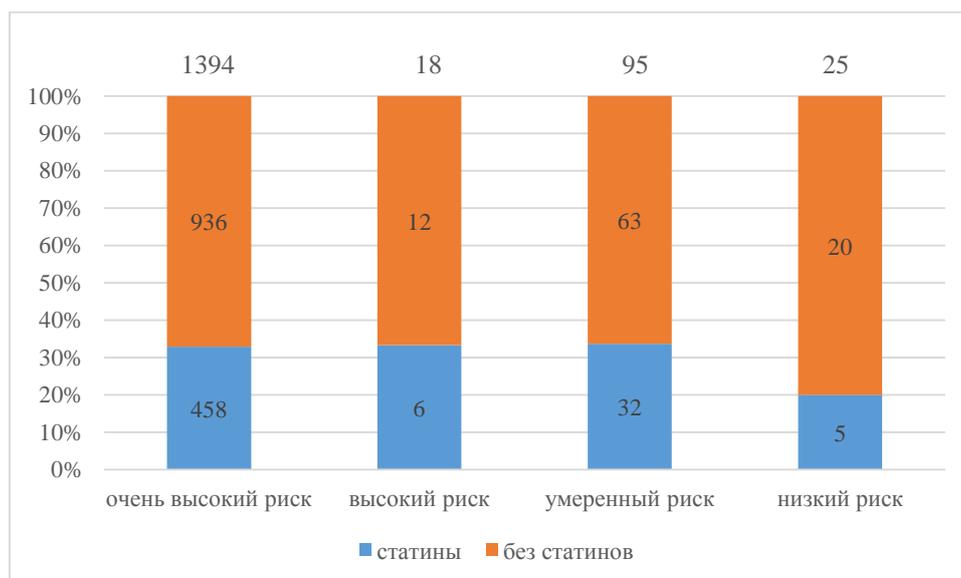


Рис.24. Назначение статинов пациентам различных категорий сердечно-сосудистого риска

В подавляющем большинстве случаев – 455 (82,9%) назначались препараты аторвастатина, реже были назначены препараты симвастатина и розувастатина – 75 (13,7%) и 16 (2,9%) соответственно; у 3 (0,5%) пациентов не было указано наименование конкретного лекарственного препарата, имелось только указание на назначаемую группу – статины.

Распределение пациентов в зависимости от назначенного статина и дозы представлено на рисунке 25.

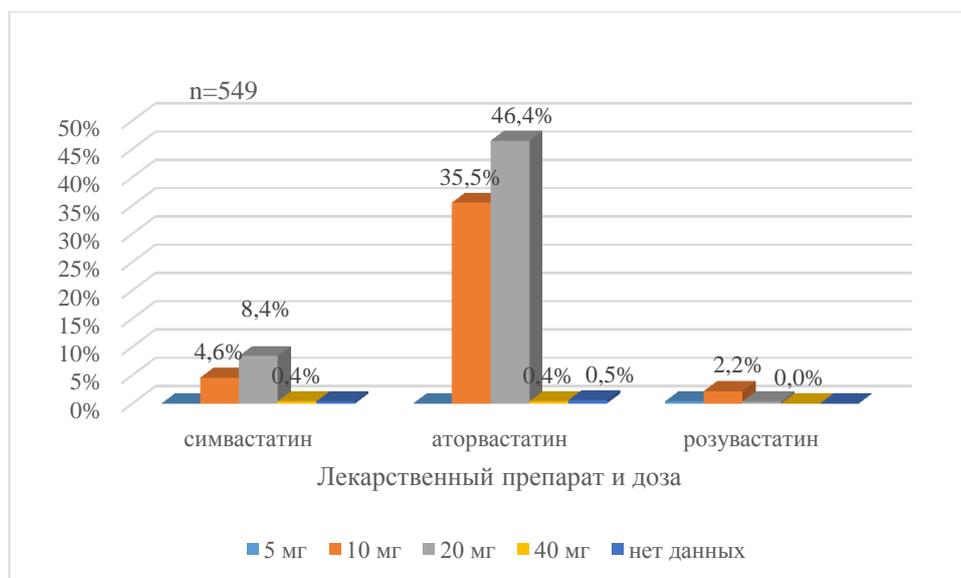


Рис.25. Распределение пациентов в зависимости от дозы назначенного статина

В подавляющем большинстве случаев пациентам назначался аторвастатин в дозах 10 мг – 35,5% случаев и 20 мг – 46,4% случаев. Реже назначался симвастатин: доза 10 мг была назначена 4,6% пациентов, 20 мг – 8,4% пациентов. Розувастатин в дозе 10 мг был назначен лишь 2,2% пациентов.

За все время ведения амбулаторной карты нежелательные явления и/или непереносимость гиполипидемических препаратов не были отмечены ни у одного из пациентов, включенных в Регистр.

ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АТЕРОГЕННЫХ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Из 1660 пациентов, включенных в Регистр, через 36 месяцев от даты включения жизненный статус не удалось установить у 41 пациента, эти пациенты считались выбывшими из исследования. Таким образом полнота наблюдения составила 97,5%. В течение 36 месяцев с даты включения умерли 177 пациентов, таким образом трехлетняя выживаемость составила 89,3%. Данные о выживаемости, проанализированные по методу Каплана-Майера, представлены на рисунке 26.

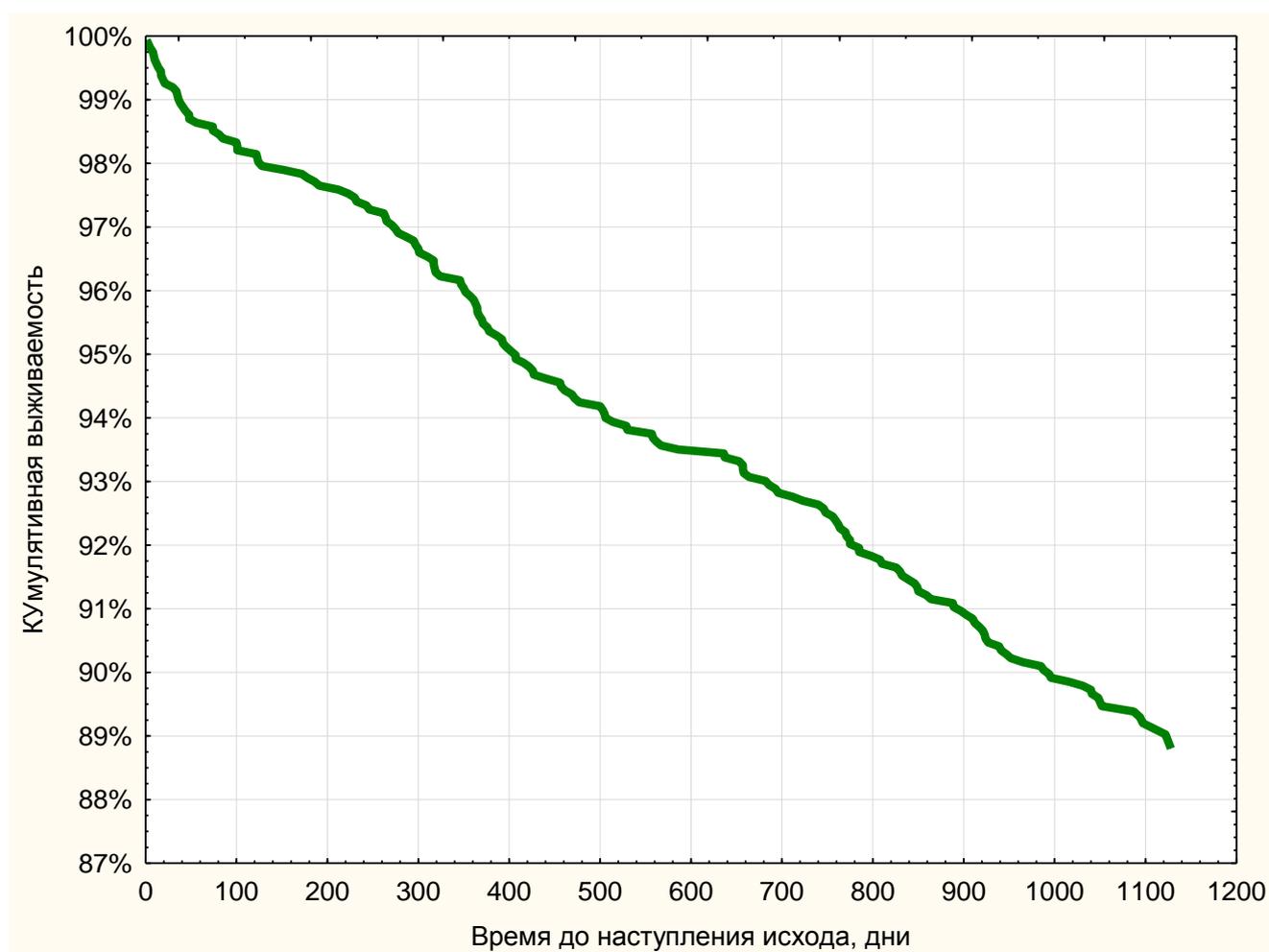


Рис.26. Трехлетняя выживаемость пациентов, включенных в регистр (n=1660)

В ходе анализа причин смерти установлено, что 67,2% (119) пациентов умерли от ССЗ, в частности от ИМ – 4,5% (8) пациентов, от МИ – 26,0% (46) пациентов, в 3,9% (7) случаев причиной смерти являлась острая коронарная смерть, в 27,1% (47) случаев – другие заболевания сердца. В 15,25% (27) случаев причиной смерти стали онкологические заболевания. В 5,6% (10) случаев причиной смерти стали отек головного мозга и хроническая ишемия головного мозга. 1,7% (3) пациентов умерли от заболеваний легких, 3,9% (7) – от хирургической патологии, 6,8% (11) – от других более редких причин.

Все включенные в Регистр пациенты были разделены на 2 группы: умершие – 177 человек и выжившие – 1483 человека.

Данные о клинико-демографических и лабораторных показателях, а также о нозологическом профиле в анализируемых группах представлены в таблице 10.

У умерших пациентов по сравнению с выжившими статистически значимо чаще регистрировалась ИБС – 79,7% против 70,9% ($p=0,01$), ХСН IV ФК - 1,7% против 0,3% ($p=0,007$), МИ/ГИА - 18,1% против 9,3% ($p=0,0001$) и ХОБЛ – 14,7% против 7,2% ($p=0,0006$). Статистически значимо чаще в группе выживших пациентов встречалась АГ - 98,9% против 96,6% в группе умерших ($p=0,01$).

При этом уровень САД был статистически значимо выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими – 150 (140;160) мм рт. ст. против 140 (130;160) мм рт. ст. ($p=0,03$).

Уровень ТГ был статистически значимо выше у умерших пациентов – 1,47 (1,075; 2,065) ммоль/л против 1,24 (0,97; 1,69) ммоль/л в группе выживших ($p=0,02$).

При анализе назначенной медикаментозной терапии установлено, что в группе выживших пациентов по сравнению с умершими статистически значимо чаще назначались ИАПФ – 79,4% против 66,1% ($p=0,0001$), БАБ – 42,8% против 29,4% ($p=0,0006$) и антиагреганты – 56,4% против 48,0% ($p=0,03$).

Данные о факторах, которые продемонстрировали статистически значимую разницу у выживших пациентов и у умерших от всех причин, были включены в однофакторный анализ, и в случае выявления статистически значимой связи со

временем наступления исхода, они были включены в многофакторный анализ, проводимый с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса.

Таблица 10

Клинико-демографические, лабораторные показатели и нозологический профиль у выживших и у умерших от всех причин пациентов

<i>Показатель</i>	<i>Выжившие (n=1442)</i>	<i>Умершие (n=177)</i>	<i>p</i>
Медиана возраста	67,7 (58,8; 76,1)	70,3 (58,6;77,0)	0,43
Женщины, % от n	72,8	70,1	0,44
ИБС, % от n	70,9	79,7	0,01
ИМ в анамнезе, % от n	10,7	13,0	0,37
ФП, % от n	14,9	19,2	0,13
ХСН I ФК, % от n	1,9	0	0,06
ХСН II ФК, % от n	27,6	31,1	0,26
ХСН III ФК, % от n	26,4	27,7	0,6
ХСН IV ФК, % от n	0,3	1,7	0,007
АГ, % от n	98,9	96,6	0,01
МИ/ТИА, % от n	9,3	18,1	0,0001
СД/НТГ, % от n	23,4	22,6	0,95
Ожирение, % от n	10,7	12,4	0,37
ХОБЛ, % от n	7,2	14,7	0,0002
Статины, % от n	33,6	29,9	0,27
ИАПФ/БРА, % от n	79,4	66,1	0,0001
Антиагреганты, % от n	56,4	48,0	0,03
ААР, % от n	5,1	7,3	0,20
БАБ, % от n	42,8	29,4	0,0006
ОХС, ммоль/л	5,6 (4,7;6,3)	5,33 (4,58;6,21)	0,29
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,8;4,3)	3,665 (2,105;4,35)	0,99
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1;1,5)	1,205 (0,9925;1,35)	0,78
ТГ, ммоль/л	1,24 (0,97;1,69)	1,47 (1,075;2,065)	0,02
ОХС макс., ммоль/л	6,0 (5,1;6,8)	5,9 (5,1;6,9)	0,85
ХС ЛПНП, макс., ммоль/л	3,82 (3,2;4,8)	4,21 (2,725;4,96)	0,95
ТГ макс., ммоль/л	1,4 (1,03;1,99)	1,49 (1,165;2,07)	0,14
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,6 (5,0;6,2)	5,6 (5;6,2)	0,96
Креатинин, мкмоль/л	84 (70;99)	82 (69,5;101,25)	0,75
САД, мм рт.ст.	140 (130;160)	150 (140;160)	0,03
ДАД, мм рт.ст	85 (80;90)	84,5 (80;100)	0,27
АСБ, % стеноза	42 (31;55)	50 (34;57,75)	0,52

Данные о факторах, влияющих на смерть от всех причин представлены в таблице 11.

Таблица 11

Факторы, влияющие на смерть от всех причин, по данным многофакторного анализа с применением модели пропорциональных интенсивностей Кокса

<i>Фактор</i>	<i>Коэффициент β</i>	<i>Стандартная ошибка коэффициента β</i>	<i>p</i>	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>
ИБС	0,484	0,197	0,01398	1,535	1,08-2,19
ХОБЛ	0,677	0,216	0,001719	1,945	1,33-2,84
АГ	-0,861	0,422	0,041398	0,39	0,19-0,79
БАБ	-0,443	0,171	0,009552	0,6	0,43-0,81
ИАПФ/БРА	-0,337	0,1625	0,038268	0,55	0,41-0,74

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на 2 группы: умершие от сердечно-сосудистых причин – 119 человек и выжившие – 1442 человека.

Данные о клинико-демографических и лабораторных показателях, а также о нозологическом профиле в анализируемых группах представлены в таблице 12.

У умерших пациентов по сравнению с выжившими статистически значимо чаще регистрировалась ИБС – 83,2% против 70,9% ($p=0,04$), ХСН IV ФК - 1,7% против 0,3% ($p < 0,0000001$), МИ/ТИА - 22,7% против 9,3% ($p=0,000001$) и ХОБЛ – 16,0% против 7,2% ($p=0,0002$). Статистически значимо чаще в группе выживших пациентов встречалась АГ - 98,9% против 94,95% у умерших ($p=0,0005$).

Уровень ТГ был статистически значимо выше у умерших пациентов – 1,46 (1,08; 2,23) ммоль/л против 1,24 (0,97; 1,69) ммоль/л в группе выживших ($p=0,03$).

При анализе назначенной медикаментозной терапии установлено, что в группе выживших пациентов по сравнению с умершими статистически значимо чаще назначались ИАПФ – 79,4% против 40,3% ($p=0,000001$), БАБ – 42,8% против 27,7% ($p=0,0025$).

Клинико-демографические, лабораторные показатели и нозологический профиль у выживших и у умерших от сердечно-сосудистых причин пациентов

<i>Показатель</i>	<i>Выжившие (n=1442)</i>	<i>Умершие (n=119)</i>	<i>p</i>
Медиана возраста	67,7 (58,8; 76,1)	71,7 (58,8; 78,8)	0,12
Женщины, % от n	72,8	71,4	0,74
ИБС, % от n	70,9	83,2	0,04
ИМ в анамнезе, % от n	10,7	11,8	0,73
ФП, % от n	14,9	19,3	0,2
ХСН I ФК, % от n	1,9	0	0,125
ХСН II ФК, % от n	27,6	31,9	0,23
ХСН III ФК, % от n	26,4	26,05	0,91
ХСН IV ФК, % от n	0,3	1,7	< 0,0000001
АГ, % от n	98,9	94,95	0,0005
МИ/ТИА, % от n	9,3	22,7	0,000001
СД/НТГ, % от n	23,4	22,7	0,97
Ожирение, % от n	10,7	15,1	0,08
ХОБЛ, % от n	7,2	16,0	0,0002
Статины, % от n	33,6	31,1	0,705
ИАПФ/БРА, % от n	79,4	40,3	0,000001
Антиагреганты, % от n	56,4	47,9	0,1
ААР, % от n	5,1	1,7	0,43
БАБ, % от n	42,8	27,7	0,0025
ОХС, ммоль/л	5,6 (4,7;6,3)	5,2 (4,55; 6,2)	0,15
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,8;4,3)	3,3 (2,5; 4,2)	0,67
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1;1,5)	1,2 (1,0; 1,35)	0,74
ТГ, ммоль/л	1,24 (0,97;1,69)	1,46 (1,08; 2,23)	0,03
ОХС макс., ммоль/л	6,0 (5,1;6,8)	5,8 (4,94; 6,62)	0,22
ХС ЛПНП, макс., ммоль/л	3,82 (3,2;4,8)	4,2 (3,6; 4,6)	0,64
ТГ макс., ммоль/л	1,4 (1,03;1,99)	1,41 (1,14; 2,08)	0,31
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,6 (5,0;6,2)	5,9 (5,2; 6,3)	0,39
Креатинин, мкмоль/л	84 (70;99)	85,5 (72; 103)	0,73
САД, мм рт.ст.	140 (130;160)	150 (140;160)	0,055
ДАД, мм рт.ст	85 (80;90)	83 (80; 100)	0,43
АСБ, % стеноза	42 (31;55)	51 (50;60)	0,165

Данные о факторах, влияющих на смерть от сердечно-сосудистых причин представлены в таблице 13.

Факторы, влияющие на смерть от сердечно-сосудистых причин, по данным многофакторного анализа с применением модели пропорциональных интенсивностей Кокса

Фактор	Коэффициент β	Стандартная ошибка коэффициента β	p	ОР	95% ДИ
АГ	-1,152	0,432	0,008	0,27	0,13-0,55
МИ/ТИА	0,97	0,221	0,00001	2,55	1,71-3,81
ХОБЛ	0,779	0,252	0,002	2,22	1,4-3,52
ИАПФ/БРА	-0,455	0,205	0,026	0,21	0,145-0,29
БАБ	-0,568	0,2085	0,006	0,54	0,36-0,8

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на существование хороших изученных и доказанных мер первичной профилактики, а также разработанных и продемонстрировавших высокую эффективность в многочисленных рандомизированных исследованиях подходов к лекарственной терапии, заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, продолжают занимать ключевые позиции в структуре причин смерти. Подходы к лечению дислипидемии, как важнейшего из элементов в патогенезе развития атеросклероза, изложены в национальных клинических рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2012 г.), методических рекомендациях «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их возникновения» под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. Одной из возможных причин недостижения в реальной клинической практике результатов и эффектов, полученных в клинических исследованиях, может являться значимые расхождения между клиническими рекомендациями и реальной амбулаторно-поликлинической практикой в отношении обследования и лечения пациентов с дислипидемией и ССЗ. Одним из наиболее оптимальных методов изучения особенностей тактики ведения пациентов таких пациентов в амбулаторной практике является регистровое исследование.

Целью проведения данного Регистрового исследования было улучшение качества диагностики и лечения пациентов с дислипидемией и патологией системы кровообращения в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить возрастно-половые особенности и распространенность дислипидемии среди пациентов с основными ССЗ;
2. Провести анализ нозологической структуры ВГХС, особенностей липидного профиля у данных категорий больных;

3. Проанализировать частоту и выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с ВГХС;

4. Провести оценку соответствия гиполипидемической терапии, назначаемой в амбулаторно-поликлинической практике, современным клиническим рекомендациям;

5. Оценить прогностическую значимость дислипидемии по влиянию на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность через 36 месяцев наблюдения.

Для решения поставленных задач в Регистр были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше, обратившиеся за медицинской помощью к врачу терапевту или кардиологу в одну из поликлиник города Рязани по поводу ССЗ в период с 1 марта 2012 г. по 27 мая 2012 г. при наличии у них в амбулаторной карте как минимум одного из четырех диагнозов: артериальная гипертензия, ИБС, ХСН или фибрилляция предсердий. Критериев исключения предусмотрен не было. В Регистр было включено 1660 пациентов.

На первом этапе исследования проводился анализ типичной практики ведения больных с дислипидемией и ССЗ на амбулаторном этапе, включавший в себя анализ особенностей лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с гиперлипидемией и сердечно-сосудистой патологией, а также назначенной гиполипидемической терапии и их соответствие национальным клиническим рекомендациям.

На втором этапе исследования проводился углубленный анализ пациентов с ВГХС. Критерием включения для данной группы пациентов считался уровень ОХС более 6,2 ммоль/л в анамнезе по данным амбулаторных карт. Для этого из общей выборки пациентов с ВГХС (n=565) методом случайных чисел была сформирована меньшая выборка (n=170). Пациентам данной группы проводилось дополнительное анкетирование, а также выполнялись ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий и забор крови для лабораторных исследований.

На третьем этапе исследования проводился анализ 36-месячной выживаемости пациентов, включенных в Регистр. Пациенты, для которых удалось установить жизненный статус, были разделены на группу выживших и группы умерших от всех причин, также отдельно была выделена группы умерших от ССЗ. Проводился анализ выживших и умерших пациентов по ряду показателей.

В Регистр было включено 1660 человек, из них 27,6% составляли мужчины и 72,4% женщины. Медиана возраста пациентов с интерквартильным размахом составила 67,8 (58,8;76,1) лет. Большую часть больных составляли лица пожилого возраста. Среди всех больных в нашем исследовании 25,2 % – лица в возрасте от 60 до 69 лет; 31,4 % – лица в возрасте от 70 до 79 лет.

Обращает на себя внимание высокий процент сочетанной патологии, представленной как различными вариантами комбинаций сердечно-сосудистых нозологий, так и не ССЗ заболеваниями. У половины пациентов (49,9%), включенных в Регистр выявлено сочетание ИБС, АГ и ХСН, у 13,8% - сочетание четырех ССЗ: ИБС, АГ и ФП. Каждый пятый больной (23,4%) имел СД. 10,3% пациентов перенесли ОНМК. Выявлен высокий процент распространенности заболеваний органов пищеварения, в частности заболевания гепатобилиарной системы имели 42,9% пациентов. Также среди включенных в Регистр пациентов высока распространенность ХОБЛ - 8,0% и ожирения –11,1%. Высокий процент коморбидности среди пациентов с болезнями системы кровообращения был продемонстрирован и других исследованиях. По данным ряда исследований частота сочетания ИБС и АГ составляла от 80,3% (по данным регистра REACH) до 87,2% (по данным исследования ПРИМА). Высокая распространенность ХСН продемонстрирована в российской части регистра CLARIFY: ХСН зарегистрирована в 77,5% случаев, также высокая частота ХСН подтверждалась в исследованиях ПРИМА и ПЕРСПЕКТИВА, где ХСН регистрировалась у 76% больных ИБС [13, 17]. В регистровом исследовании СТЕРХ частыми сопутствующими болезням системы кровообращения заболеваниями были сахарный диабет (19,1%) и хронические обструктивные болезни легких (10,4%) [16]. Частота регистрации СД в нашем исследовании сопоставима с данными

исследования EUROASPIRE III (2009), в котором СД был выявлен у 25% больных ИБС [122]. В проведенных же ранее российских исследованиях распространенность СД составляла от 14,1% (по данным исследования ПРИМА) [13] до 22,0% (по данным исследования ОСКАР) [46].

Распространенность МИ в нашем исследовании практически одинакова (10,3%) с данными российской части исследования DYSIS II, в которой среди больных ИБС 9,3% пациентов имели МИ в анамнезе [29], и несколько выше, чем в исследовании ПРЕМЬЕРА, где инсульт в анамнезе зарегистрирован у 7,1% пациентов [45].

По полученным данным частота оценки факторов риска у пациентов, включенных в Регистр была невысокой. Данные о росте и весе имели 21,9% пациентов, об ИМТ – 7,1%, об окружности талии – 1,6%. По данным Оганова Р.Г. 18,6% пациентов со стабильной стенокардией, обратившихся за медицинский помощью в кардиологический диспансер г. Москвы, имели в амбулаторной карте данные о росте и весе [29]. При это по данным Моисеевой И.Е. и др. частота оценки ИМТ у пациентов с ССЗ варьировала от 3% до 70% в разных амбулаторных медицинских учреждениях [5].

Указание на отягощенную наследственность имели 7,0% пациентов, включенных в Регистр, в то время как по данным других исследований данные об отягощенной наследственности в амбулаторной практике регистрировались в 36,1% случаев [29], аналогичные данные продемонстрированы и в российской части исследования DYSIS II, где отягощенный наследственный анамнез имели 35,8% больных [28]. Крайне редко по данным нашего исследования у пациентов оценивался статус курения – 2,5%.

31,7% пациентов имели в амбулаторной карте рекомендации по коррекции факторов риска, что значительно ниже, например, данных Ощепковой Е.Н. по регистру артериальной гипертензии, где 66% больных получали рекомендации по коррекции факторов риска [30].

Анализ суммарного сердечно-сосудистого риска продемонстрировал значительную долю пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска –

84,0% среди тех, кто обращается за медицинской помощью к терапевту или кардиологу в поликлинику, у 7,7% пациентов не представлялось возможным оценить категорию риска из-за отсутствия данных об уровне ОХС за весь период ведения амбулаторной карты или АД на визите. Согласно методическим рекомендациям по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями измерение уровня АД должно проводиться на каждом визите у всех пациентов с АГ, а также у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, определение уровня ОХС должно проводиться не реже 1 раза в год [10]. По данным нашего исследования данные об уровне липидов крови за последний год имели лишь 47,0% пациентов.

По данным амбулаторных карт 77,8% пациентов имели данные об уровне липидов крови. При этом данные пациенты статистически значимо чаще по сравнению с пациентами, у которых уровень липидов крови не определялся, имели в анамнезе ИБС, СД, ХСН и ФП, таким образом определение уровня липидов чаще выполнялось пациентам очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска, при этом определение уровня ОХС является одним из критериев стратификации сердечно-сосудистого риска, что представляется особенно важным у пациентов, не имеющих ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом. Отсутствие данных об уровне показателей липидного профиля приводит к недооценке суммарного сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов и как следствие – к отсутствию назначения рациональной фармакотерапии.

Из всех случаев определения показателей липидного спектра наиболее частота оценивался уровень ОХС – 99,1%, значительно реже определялись уровни ТГ – 27,0%, ХС ЛПНП – 6,7%, ХС ЛПВП – 10,5%. Полученные данные в значительной мере схожи с данными, полученными в регистровом исследовании факторов риска среди больных ССЗ в Ивановской области, где был выявлен почти тотальный охват пациентов исследованием ОХС (92,3%) и значительно меньший охват исследованием липидных фракций ($\approx 10\%$) [19].

По данным последнего определения показателей липидного спектра у 65,4% пациентов из числа тех, кому проводилось определение уровня ОХС, его уровень превышал 5 ммоль/л, 27,6% пациентов имели уровень ОХС более 6,2 ммоль/л, что свидетельствует о высокой распространенности гиперхолестеринемии среди пациентов с ССЗ. При анализе максимального уровня ОХС за весь период ведения амбулаторной карты 44,1% пациентов был выявлен уровень ОХС более 6,2 ммоль/л. По данным уже упомянутого исследования АРГО распространенность гиперхолестеринемии среди пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска составила 80,3% [1].

УЗДС брахицефальных артерий за весь период наблюдения пациента по данным амбулаторной карты проводилось у 8,55% пациентов, в то время как исходя из национальных рекомендаций [7], рекомендаций по диспансерному наблюдению [10] УЗДС сонных артерий должно было быть проведено у 99,6% пациентов, включенных в Регистр. Среди всех случаев выполнения УЗДС каротидных артерий в 70,4% случаев при исследовании были выявлены АСБ. Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сосудов для диагностики утолщения стенки (или наличия бляшки) больные могут быть ошибочно отнесены к более низкой категории риска.

Среди пациентов с ВГХС, которым проводилось дополнительное обследование 82,9% составляли женщины, медиана возраста с интерквартильным размахом составила 65,7 (60,9;70,1) лет. Лишь 15,9% пациентов имели в амбулаторной карте указание на нарушения липидного обмена в диагнозе.

7,1% пациентов с ВГХС курят, у 16,5% пациентов отмечалось отягощенной наследственности. При суммарной оценке вероятности наличия у пациентов семейных форм ГХС по диагностическому алгоритму DLCN 6,5% пациентов имели «возможный» диагноз СГХС. При оценке по диагностическим критериям Simon Broome «возможный» диагноз СГХС установлен у 5,9% пациентов. СГХС входит в число наиболее распространенных врожденных метаболических

нарушений. Гетерозиготная форма встречается примерно у одного из 300-500 человек [37]. Данных о распространенности семейных форм гиперхолестеринемии по результатам оценки по существующим диагностическим алгоритмам в российской амбулаторно-поликлинической практике в доступных литературных источниках обнаружено не было.

Выявлена высокая частота встречаемости возможных вторичных причин гиперлипидемии на момент регистрации максимальных значений липидного спектра у пациентов - ожирение выявлено у 42,4% пациентов, ХБП – у 31,8% пациентов, СД 2 типа – у 22,9% пациентов, гипотиреоз – 13,5% пациентов, прием ЛС, провоцирующих развитие гиперлипидемии – у 8,8% пациентов гиперлипидемии.

По данным проведенного дополнительного обследования уровень ОХС у женщин был выше 6,1 (5,5; 6,8) ммоль/л против 5,9 (5,2; 6,1) ммоль/л у мужчин, $p=0,035$. Аналогичные данные приводит и Оганов Р.Г. с соавторами и Майчук Е.Ю. с соавторами, основан этот факт на гипоестрогении у женщин в период менопаузы, которая способствует повышению уровня ОХС [21, 27].

У пациентов с СД 2 типа уровень ОХС, ТГ был статистически значимо выше, а уровень ХС ЛПВП статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без СД. Установлена прямая корреляционная связь между наличием у пациентов СД 2 типа и уровнем ОХС и уровнем ТГ, а также отрицательная корреляционная зависимость с уровнем ХС ЛПВП. Полученные данные соответствуют результатам, продемонстрированным ранее и другими авторами [32, 212, 214, 232].

У пациентов с ХБП и без таковой выявлена статистически значимая разница в уровне ОХС – 6,3 (5,9; 6,9) ммоль/л против 5,95 (5,25; 6,4) ммоль/л, $p=0,003$, в уровне ХС ЛПНПН – 4,49 (3,97; 5,33) ммоль/л против 4,26 (3,70; 4,69), $p=0,03$, а также в уровне ТГ – 2,29 (1,80; 2,90) ммоль/л против 1,9 (1,6; 2,1) ммоль/л, $p=0,000009$. Обнаружена статистически значимая разница в уровне ОХС – 6,9 (6,2; 7,3) ммоль/л против 6,0 (5,3; 6,5) ммоль/л, $p=0,007$ и в уровне ХС ЛПНП – 5,17 (4,20; 5,54) ммоль/л против 4,30 (3,72; 4,77) ммоль/л, $p=0,01$ у пациентов с

гипотиреозом и эутиреозом соответственно. Уровень ХС ЛПНП находился к корреляционной связи с уровнем ТГ, также выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем ТГ и уровнем ХС ЛПВП.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между СКФ и уровнем ОХС, уровнем ХС ЛПНП и уровнем ТГ. Нарушения липидного обмена при ХБП и гипотиреозе, полученные в нашем исследовании, сходны с данными о влиянии ХБП и гипотиреоза на липидный спектр, продемонстрированными в многочисленных исследованиях [56, 61, 168].

Установлена прямая корреляционная связь между ИМТ пациентов и уровнем ТГ, а также отрицательная корреляционная связь с уровнем ХС ЛПВП. Аналогичные данные были продемонстрированы и в ранее проведенных исследованиях. Так, Оганов Р.Г. и др. при обследовании 122 пациентов установили, что абдоминальному ожирению сопутствовало повышение уровней ТГ, ОХС и снижение содержания ХС ЛПВП [40].

По данным ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниального отдела каротидных артерий у 95,3% пациентов выявлены АСБ сонных артерий, что свидетельствует о высокой распространенности субклинического атеросклеротического поражения сонных артерий среди пациентов с ВГХС. У 86,5% пациентов выявлены множественные АСБ в каротидном бассейне. По данным Балахоновой Т.В. и др. при обследовании мужчин с ИБС множественные поражения сонных артерий были выявлены у 80% пациентов [44]. Установлена корреляционная зависимость между возрастом и всеми изучаемыми маркерами атеросклеротического поражения сонных артерий – PS, максимальным процентом стеноза, количеством АСБ. Также выявлена корреляционная связь между наличием ИБС у пациентов и величиной PS и максимальным процентом стеноза в каротидном бассейне, что позволяет говорить о сопряженности данных показателей с повышенным риском развития ИБС. Таким образом, данные полученные в нашем исследовании подтверждают активно изучаемое в настоящее время прогностическое значение таких ультразвуковых маркеров атеросклеротического поражения сонных артерий, как PS и максимальный

процент стеноза в каротидном бассейне. В ряде исследований они проявили себе как более точные прогностические признаки в развитии ИБС и риска смерти от ИБС, чем хорошо изученный маркер – ТИМ [92, 148, 150].

Результаты оценки качества гиполипидемической терапии, назначаемой пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировали, что статины назначают в лишь каждому третьему больному (32,8%) из числа пациентов, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска и имеющих прямые показания к применению липидснижающих средств в соответствии с современными клиническими рекомендациями [7]. Доля получающих статины увеличивалась до 61,7% лишь среди пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистые осложнения, такие как ИМ. Наиболее неблагоприятная ситуация с назначением статинов наблюдалась среди больных, перенесших МИ, и пациентов с СД. Аналогичные данные в отношении назначения статинов пациентам очень высокого риска получены и другими авторами [34, 42].

По результатам исследования выявлены нарушения правил назначения статинов, в частности, в отношении контроля за их безопасностью. В 39,4% случаев статины назначались пациентам с сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной системы, что не является противопоказанием, однако требует непрямого жесткого контроля за показателями функции печени. Около 40% больных не имели данных об уровне билирубина или печеночных трансаминаз, что недопустимо и противоречит не только современным клиническим рекомендациям, но и официальным инструкциям по применению статинов, утвержденных регулирующими органами [128, 141].

Обращает на себя внимание редкое назначение высоких доз статинов – 0,7%, а также только 1 случай назначения комбинированной гиполипидемической терапии. Сходные данные были продемонстрированы и в исследовании АРГО, где максимальная доза аторвастатина была назначена только в 0,36% случаев, розувастатина – только у 0,73% пациентов [1]. При этом отмечается крайне низкая частота достижения целевых значений липидного профиля, среди

пациентов очень высокого риска целевой уровень ОХС достигли лишь 3,8% пациентов, в группе пациентов с ВГХС целевых значений ХС ЛПНП – ключевого показателя в оценке эффективности проводимой гиполипидемической терапии – достиг лишь 1 пациент из 170. В ранее проведенном исследовании ОСКАР-2006 целевой уровень ХС ЛПНП достигался несколько чаще, чем в нашем исследовании, но все равно был недостаточным - у 4,3% [46]. В исследовании АРГО частота достижения целевых значений ОХС варьировала от 7,38% до 2,04% в группах больных с различными сочетаниями диагнозов [1]. Также результаты исследования продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы в уровне показателей липидного спектра на фоне приема статинов и без них как у пациентов с ВГХС, так у всех пациентов, включенных в Регистр. Все это свидетельствует о низкой приверженности врачей к проведению рациональной гиполипидемической терапии и недостаточном контроле за эффективностью назначаемой гиполипидемической терапии.

При анализе данных о жизненном статусе пациентов, включенных в Регистр, через 36 месяцев наблюдения установлено, что выживаемость составила 89,3%. 67,2% пациентов умерли от ССЗ, в частности от ИМ – 4,5% пациентов, от МИ – 26,0% пациентов, в 3,9% случаев причиной смерти являлась острая коронарная смерть, в 27,1% случаев – другие заболевания сердца. В 15,25% случаев причиной смерти являлись онкологические заболевания, в 3,9% - хирургическая патология, в 6,8% - другие причины.

Наличие ИБС увеличивало риск смерти от всех причин в 1,5 раза ($p < 0,05$). Сходные данные были продемонстрированы в когортном исследовании «Стресс, старение и здоровье», где была установлена достоверная взаимосвязь ИБС со смертностью от всех причин (ОШ 1,86; $p = 0,0001$) [3], по данным исследования PRIME, включавшего 10424 мужчины, наблюдавшихся в течение 10 лет, ИБС увеличила риск смерти от всех причин в 1,58 раза [53].

По данным нашего исследования наличие в анамнезе МИ/ТИА являлось независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР – 2,55, $p < 0,05$). По результатам ранее проведенных исследований МИ в анамнезе также

являлся фактором неблагоприятного прогноза, увеличивая риск смерти от сердечно-сосудистых причин от 1,78 раза до 2,48 раза [133, 156].

Риск смерти от всех и от сердечно-сосудистых причин увеличивался также при наличии у больного ХОБЛ в 1,9 и 2,2 раза ($p < 0,05$) соответственно. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях, как в зарубежных, так и в российских. В исследовании Huiart L. et al. ХОБЛ увеличивала сердечно-сосудистую смертность в 2 раза [145], а в исследовании Berger J.S. et al. было продемонстрировано, что сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ИБС составила 9% по сравнению с сердечно-сосудистой смертностью пациентов, имеющих ХОБЛ и ИБС, которая составила 21%. Также наличие ХОБЛ являлось независимым предиктором двукратного увеличения риска летальности в долгосрочной перспективе [107]. Увеличение риска смерти при ХОБЛ с тем, что 92,3% умерших пациентов имели сочетание ХОБЛ и ИБС, а 23,1% сочетание ХОБЛ с МИ/ТИА в анамнезе.

Способность ИАПФ/БРА и БАБ снижать общую и сердечно-сосудистую смертность была неоднократно доказана в многочисленных исследованиях. Так в исследовании NOPE ИАПФ достоверно снижали общую смертность на 16% ($p = 0,0058$), а сердечно-сосудистую – на 26% ($p = 0,005$). В мета-анализе, включающем 30 исследований, касающихся лечения ХСН, продемонстрировано, что БАБ также обладают позитивным влиянием на выживаемость пациентов, снижая общую смертность на 29%, а сердечно-сосудистую – на 34% [75]. В нашем исследовании ИАПФ/БРА и БАБ также показали достоверное влияние как на общую смертность – ОР – 0,55 и 0,6 соответственно ($p < 0,05$), так и на сердечно-сосудистую – ОР – 0,22 и 0,54 соответственно ($p < 0,05$).

По данным нашего исследования наличие у пациентов дислипидемии не оказывало прогностического влияния как на общую смертность, так и сердечно-сосудистую. Одним из возможных объяснений полученных результатов может служить то, что 71,3% пациентов, включенных в Регистр, составляли люди пожилого и старческого возраста. Обширные исследования показали менее очевидную ассоциацию между уровнем ОХС и смертностью у пожилых людей,

некоторые исследования даже показали наличие обратной связи. По данным Casiglia E. et al. в исследовании, включавшем более 3000 пациентов низкий уровень холестерина не улучшал выживаемость у пожилых людей [231]; по результатам шестилетнего наблюдения за пожилыми пациентами в Финляндии участники с уровнем ОХС равным 6 ммоль/л и более имели самый низкий риск смерти (ОР -0,48) по сравнению с теми, кого уровень ОХС был менее 5 ммоль/л [206]. Кроме того, далеко не у всех пациентов с дислипидемией в нашем исследовании были ИБС (среди пациентов с ВГХС – в 78,6% случаев) и ХСН IV ФК, а их развитие у пациентов с дислипидемией формирует более поздний континуум ССЗ.

Не продемонстрировало прогностической значимости в нашем исследовании и назначение статинов. При этом данные многочисленных рандомизированных исследований показали значимое снижение смертности у пациентов, получающих терапию статинами. Одним из возможных объяснений может являться тот факт, что в большей части исследований по влиянию статинов на смертность использовались высокие дозы статинов, так в исследовании Heart Protection Study симвастатин в дозе 40 мг значимо снижал общую и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с плацебо [143], в исследовании LIPS—2002 флувастатин в дозе 80 мг значимо снижал смертность у пациентов с ИБС [134]. В нашем же исследовании менее 1% пациентов из числа тех, кому назначались статины получали их в высоких дозах. Кроме того, лишь 32,8% пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска и 33,3% пациентам высокого риска была назначена терапия статинами.

Однако полученные данные в отношении факторов риска неблагоприятного исхода не исключают высокую прогностическую значимость нарушений липидного обмена у пациентов молодого и среднего возраста, продемонстрированную в многочисленных исследованиях, что должно являться потенциальной мишенью для назначения рациональной гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что позволит снизить риск неблагоприятных исходов у данной категории пациентов.

Таким образом результаты нашего исследования демонстрируют существующие проблемы, связанные с диагностикой и лечение дислипидемии в условиях реальной клинической практики у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные данные позволяют сделать выводы и разработать практические рекомендации по оптимизации диагностики и лечения данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. а) Выявлена высокая распространенность гиперхолестеринемии среди пациентов с ССЗ: 65,5% пациентов имели уровень ОХС 5 ммоль/л и более, 27,6% - 6,2 ммоль/л и более;

б) Установлено, что у пациентов с ССЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи недостаточно часто используется определение показателей липидного спектра; 22,2% пациентов не имели данных об уровне липидов крови, только у 5,2% имелись данные об уровне ХС ЛПНПН.

2. а) Выявлена высокая распространенность возможных причин вторичной дислипидемии среди пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и ССЗ: ожирение выявлено у 42,4% пациентов, ХБП – у 31,8% пациентов, СД 2 типа – у 22,9% пациентов, гипотиреоз – у 13,5% пациентов;

б) При суммарной оценке вероятности наличия у пациентов семейных форм ГХС по диагностическому алгоритму DLCN 6,5% пациентов имели «возможный» диагноз СГХС; при оценке по диагностическим критериям Simon Broome «возможный» диагноз СГХС установлен у 5,9% пациентов.

3. а) Установлена высокая распространенность атеросклеротического поражения каротидных артерий среди пациентов с ВГХС - у 95,3% пациентов выявлены АСБ сонных артерий;

б) У пациентов с ВГХС установлена прямая корреляционная связь между всеми изучаемыми маркерами атеросклеротического поражения сонных артерий и возрастом пациентов, кроме того выявлена корреляционная связь между наличием ИБС у пациентов и показателями толщины атеросклеротической бляшки и максимального процента стеноза в каротидном бассейне, что позволяет говорить о сопряженности данных показателей с повышенным риском развития ИБС.

4. а) Установлена недостаточная частота назначения гиполипидемической терапии в соответствии с современными клиническими рекомендациями: среди

пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска статины были назначены лишь в 32,9% случаев, среди пациентов высокого риска – в 33,3% случаев;

б) Среди пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, выявлен недостаточный контроль за эффективностью проводимой терапии и, как следствие, крайне редкое достижение целевых значений липидного спектра – среди пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска целевой уровень ОХС достигли лишь 3,8% пациентов; а также недостаточный контроль за безопасностью липидснижающей терапии - 40% больных, получающих терапию статинами не имели результатов лабораторного исследования показателей крови, отражающих функцию печени.

5. При оценке факторов, увеличивающих риск общей и сердечно-сосудистой смерти через 36 месяцев наблюдения, установлено:

а) наличие ИБС увеличивало риск общей смерти в 1,5 раза ($p < 0,05$), ХОБЛ - в 1,9 раз ($p < 0,05$).

б) независимыми предикторами, увеличивающими риск смерти от сердечно-сосудистых причин, являлись: наличие в анамнезе МИ/ТИА, увеличивающее риск смерти в 2,5 раза ($p < 0,05$); ХОБЛ, увеличивающая риск смерти в 2,2 раза ($p < 0,05$);

в) ИАПФ/БРА и БАБ продемонстрировали улучшение выживаемости как при анализе риска смерти от всех причин – ОР – 0,55 и 0,6 соответственно ($p < 0,05$), так и сердечно-сосудистой – ОР - 0,22 и 0,54 соответственно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов с дислипидемией и ССЗ в условиях амбулаторно-поликлинической практики необходимо проводить полное физикальное, лабораторное и инструментальное обследование пациентов, позволяющее в полной мере оценить наличие всех существующих факторов риска, что позволит наиболее точно провести оценку суммарного сердечно-сосудистого риска.
2. У пациентов с дислипидемией необходимо проводить оценку возможных причин вторичных гиперлипидемий, а также скрининговую оценку в отношении семейных форм гиперхолестеринемии с использованием рекомендованных диагностических алгоритмов.
3. Использовать такие показатели атеросклеротического поражения сонных артерий, как толщина атеросклеротической бляшки и максимальный процент стеноза в каротидном бассейне, в стандартных протоколах ультразвукового исследования сонных артерий в амбулаторно-поликлинической практике с целью более раннего прогнозирования развития ИБС и проведения активных профилактических мероприятий.
4. С целью совершенствования ведения пациентов с дислипидемией назначение гиполипидемической терапии следует проводить в строгом соответствии с современными клиническими рекомендациями, с учетом суммарного сердечно-сосудистого риска. Необходим регулярный контроль за достижением целевых показателей липидного спектра у пациентов различных категорий риска, а также за безопасностью проводимой гиполипидемической терапии.
5. Наиболее строгий контроль и активные профилактические мероприятия должны проводиться в отношении пациентов, имеющих высокий риск общей и сердечно-сосудистой смерти, а именно в отношении пациентов с ИБС, МИ/ТИА а анамнезе и ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I [Текст] / Н.М. Ахмеджанов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т.11, №3. – С. 253 – 260.
2. Артериальная гипертония и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы [Текст] / А.Г. Мартынова [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – №. 8. – С. 32 – 36.
3. Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше [Текст] / С.А. Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №12. – С. 86 – 90. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-86-90.
4. Бокерия, Л.А. Все о холестерине (Национальный доклад) [Текст] / Л.А. Бокерия, Р.Г. Оганов // Профилактическая медицина. – 2010. – Т. 13, №. 2. – С. 37-39.
5. Возможные способы оценки качества ведения пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторных условиях [Текст] / И.Е. Моисеева [и др.] // Российский семейный врач. – 2009. – Т.13, №3. – С. 17 – 23.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК [Текст]. – М., 2005. – С. 9 – 14.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр [Текст]. – М., 2012. – 50 с.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотра. [Текст]. – М., 2009.

9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) [Текст] // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5 – 26.

10. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их возникновения: методические рекомендации [Текст] / С.А. Бойцов [и др.]; под ред. С.А. Бойцова, А.Г. Чучалина. – М., 2014. – Электрон. дан. – Режим доступа: http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod_rek_DN.pdf

11. Ершова, А.И. Биохимические показатели и структурно-функциональные особенности каротидных артерий и аорты у больных семейной гиперхолестеринемией: дис. ... канд. мед. наук [Текст]: 14.01.05 / А.И. Ершова. – М., 2012. – 214 с.

12. Информационный бюллетень ВОЗ № 317 [Текст]. – 2015. — Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>

13. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы [Текст] / Ю.А. Васюк [и др.] // Кардиология. – 2008. – №12. – С. 10 – 13.

14. Карпов, Ю.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения [Текст] / Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – №2. – С. 5 – 16.

15. Климов, А. Н. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии [Текст] / А. Н. Климов. – СПб., 2006. – С. 34 – 53.

16. Клиническая характеристика больных сердечно-сосудистыми заболеваниями по результатам эпидемиологического исследования [Текст] / Л.А. Бокерия [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.6, №4 (Прил. 2). – С.16 – 17.

17. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть 1) [Текст] / М.Г. Бубнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №6. – С. 47 – 56.

18. Конвенция по правам человека и биомедицине Совета Европы [Текст] // Экспресс-хроника. – 1997. – № 2.– Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.coe.ru/03conv-bio.htm>

19. Контроль факторов риска среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в Ивановской области: возможности регионального регистра [Текст] / О.А. Белова [др.] // Кардио-ИТ. – 2016. – №1. – С. e0102. doi: 10.15275/cardioit.2016.0102

20. Кэмпбелл, А. Медицинская этика: учеб. пособие для вузов: пер. с англ. [Текст] / А. Кэмпбелл, Г. Джиллетт, Г. Джонс; под ред. акад. РАМН Ю.М. Лопухина и член-корр. РАН Б. Г. Юдина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 400 с.

21. Майчук, Е. Ю. Изменения липидного обмена у женщин в период постменопаузы [Текст] / Е.Ю. Майчук, С.В. Юренева, О.А. Василевицкая //Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. 52, №. 2. – С.116 – 121.

22. Мамедов, М.Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике [Текст] / М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина. – М., 2007. – 41 с.

23. Мамедов, М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии [Текст] / М.Н. Мамедов. – М., 2006. – С. 4 – 7.

24. Международные этические требования к медицинским исследованиям с участием человека [Текст] // Терапевтический архив. – 1996. – № 11. – С. 58 – 64.

25. Надлежащая клиническая практика: [ГОСТ Р 52379 – 2005] [Текст]. – М.: Стандартинформ, 2006. – 34 с.

26. Недогода, С.В. Приверженность к терапии статинами и возможность ее улучшения в условиях реальной клинической практики [Текст] / С.В. Недогода, В.В. Цома, А.А. Ледяева // РМЖ. – 2009. – №18. – С. 1086 –1090.

27. Оганов, Р.Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии [Текст] / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, №. 4. – С. 101 – 104.
28. Оганов, Р.Г. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) / Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т.11, №4. – С. 70 – 78.
29. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия [Текст] /Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т.5, №1. – С. 49 – 53.
30. Ощепкова, Е.В. Регистр артериальной гипертензии / Е.В. Ощепкова, П.Я. Довгалевский, В.И. Гриднев //Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, №. 1. – С. 46 – 48.
31. Переверзева, К.Г. Регистровое исследование больных ишемической болезнью сердца как метод совершенствования тактики ведения пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 /К.Г. Переверзева. – Рязань, 2016. – 187 с.
32. Протасов, К.В. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного обмена [Текст] / К.В. Протасов // Сибирский медицинский журнал. – 2012. –№ 5. – С. 5-9.
33. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации [Текст] / Н.Ф. Пучиньян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т.7, №5. – С. 567 – 573.
34. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ) [Текст] /С.Ю.

Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т.9, №4. – С. 362 – 367. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367

35. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности [Текст] / С.А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т.12, №1. – С. 4 – 9.

36. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов [Текст] / С.Ю. Марцевич [и др.] // Клиницист. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 4 –9.

37. Семейная гиперхолестеринемия: скрининг, диагностика и лечение детей и взрослых пациентов: клиническое руководство, подготовленное группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США [Текст] / А.С. Goldberg [et al.] //Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. –Т.6, № 1. – С. 4 – 11.

38. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией [Текст] / А.Н. Рогоза [и др.]. – М., 2008. – 72 с.

39. Солошенкова, О.О. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1 [Текст] / О.О. Солошенкова, И.И. Чукаева, Н.В. Орлова // Лечебное дело. – 2009. – №3. – С. 12-17.

40. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией [Текст] / Р.Г. Оганов [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – №.12. – С.19 – 23.

41. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / С.А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т.11, № 3. – С. 82 – 86.

42. Толпыгина, С.Н. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» [Текст] / С.Н. Толпыгина, Ю.Н. Полянская, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, №2. – С. 153 – 158.

43. Толпыгина, С.Н. Комбинированная гиполипидемическая терапия. Преимущества и проблемы [Текст] / С.Н. Толпыгина // URL: <http://internist.ru/publications/detail/6426/>
44. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца [Текст] / Т.В. Балахонова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8. – С. 11 – 15.
45. Шальнова, С.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога [Текст] / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 1. – С. 73 – 80.
46. Шальнова, С.А. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР [Текст] / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006 – Т.5, №5. – С. 58 – 63.
47. Шостак, Н.А. К вопросу об атеросклерозе как о системном мультифокальном процессе [Текст] / Н.А. Шостак // Клиницист. – 2008. – №. 4. – С.4 – 6.
48. Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования [Текст] / Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 3 – 7.
49. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure [Text] / L.A. Sechi [et al.] //Diabetes. – 2002. – Vol. 51, №. 4. – С. 1226-1232.
50. Achar, S. Cardiac and Metabolic Effects of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on Lipids, Blood Pressure, Left Ventricular Dimensions, and Rhythm [Text] / S. Achar, A. Rostamian, S.M. Narayan // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 106, №6. – P. 893 – 901. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.013.
51. Adhesive Strength of Atherosclerotic Plaque in a Mouse Model Depends on Local Collagen Content and Elastin Fragmentation [Text] / Y. Wang [et al.] // J Biomech. – 2013. – Vol. 46, №4. – P. 716–722.

52. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS [Text] / J.R. Downs [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279, №20. – P. 1615 – 1622.
53. All-Cause Mortality up to and After Coronary Heart Disease and Stroke Events in European Middle-Aged Men [Text] / B. Majed [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46, №. 5. – P. 1371 – 1373.
54. Anitschkow, N.N. Ueber experimentelle Choleserinsteatose und ihre Bedeutung fur die Entstehung einiger pathologischer Prozesse [Text] / N.N. Anitschkow // Zentralbl Allg Pathol. – 1913. – Bd. 24. – S. 1 – 9.
55. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes [Text] / C. Morgantini [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60. – P. 2617 – 2623. doi: 10.2337/db11-0378
56. Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. Medical Science Monitor [Text] / X-L. Liu [et al.] // International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. – 2014. – Vol. 20. – P. 1432 – 1441. doi:10.12659/MSM.891163
57. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery diseases [Text] / C.M. Papamichael [et al.] // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 86, №6. – P. 615 – 618.
58. Apo B/apo A-1 ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk [Text] / G. P. Carnevale Schianca [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 406 – 411.
59. Apo-B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel [Text] / P. J. Barter [et al.] // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259, № 3. – P. 247 – 258.
60. Application of a behavioral approach to measuring dietary change: the fat-and fiber-related diet behavior questionnaire [Text] / J. Shannon [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 1997. – Vol. 6, №. 5. – P. 355 – 361.

61. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidemia in renal outpatients [Text] / K. Harris [et al.] // *J Nephrol.* – 2002. – Vol.15, №3. – P. 263 – 269.
62. Association between cigarette smoking and dyslipidemia / D.H. Mouhamed [et al.] // *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* – 2013. – Vol. 28, №4. –P. 195 – 200.
63. Association between copayment and adherence to statin treatment after coronary heart disease hospitalization; a longitudinal, retrospective, cohort study [Text] / X. Ye [et al.] // *Clin Ther.* – 2007. – Vol. 29, №12. – P. 2748 – 2757.
64. Association between non-high density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) [Text] / A. Kitamura [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 454 – 463.
65. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up [Text] / C. Lamina [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27, №21. – P. 2580 – 2587.
66. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [Text] / P. Paramsothy [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 56, №. 13. – C. 1034 – 1041.
67. At sea with SEAS: the first clinical endpoint trial for ezetimibe, treatment of patients with mild to moderate aortic stenosis, ends with mixed results and more controversy [Text] / I. Hamilton-Craig [et al.] // *Heart, Lung and Circulation.* – 2009. – Vol. 18, №. 5. – C. 343 – 346.
68. Attman, P.O. Dyslipidemia of kidney disease [Text] / P.O. Attman, O. Samuelsson // *Curr Opin Lipidol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 293 – 299.
69. Avorn, J. In defense of pharmacoepidemiology—embracing the yin and yang of drug research [Text] / J. Avorn // *New England Journal of Medicine.* – 2007. – Vol. 357, №. 22. – P. 2219 – 2221.
70. Baigent, C. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure [Text] / C. Baigent, K. Burbur, D. Wheeler // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P.147 – 152.

71. Barr, D.P. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions [Text] / D.P. Barr, E.M. Russ, H.E. Adler // *Am J Med.* – 1951. – №11. – P. 480 – 488. doi: 10.1016/0002-9343(51)90183-0
72. Bedi, O. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design [Text] / O. Bedi, V. Dhawan, P.L. Sharma // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 2016. – Vol. 389. – P.695. doi:10.1007/s00210-016-1252-4
73. Belcaro, G. "Ultrasonic biopsy"—a non-invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis [Text] / G. Belcaro, A. Barsotti, A.N. Nicolaidis // *Vasa.* – 1991. –Vol. 20, №1. – P. 40 – 50.
74. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia [Text] / R. Fogari [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 534 – 539.
75. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / M. Al-Gobari [et al.] // *BMC cardiovascular disorders.* – 2013. – Vol.13, №1. – P. 52.
76. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-highdensity lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/highdensity lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women [Text] / B. J. Arsenault [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 55, № 1. – P. 35 – 41.
77. Brinton, E.A. Effects of ethanol intake on lipoproteins and atherosclerosis [Text] / E.A. Brinton // *Curr Opin Lipidol.* –2010. – №21. – P. 346 – 351.
78. Brown, M.S. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity [Text] / M.S. Brown, J.L. Goldstein // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1974. – Vol. 71. – P. 788 – 792. doi: 10.1073/pnas.71.3.788
79. Brown, M.S. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism [Text] / M.S. Brown, J.L. Goldstein // *Science.* – 1976. – Vol. 191, №. 4223. – P. 150 – 154.

80. Cappola, A. Hypothyroidism and atherosclerosis [Text] / A. Cappola, P. Lanenson // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2438 – 2440.
81. Carbohydrate intake is associated with diet quality and risk factors for cardiovascular diseases in US adults: NHANES III [Text] / E.J. Yang [et al.] // *J Am Coll Nutr.* – 2003. – Vol. 22. – P.71 – 79.
82. Carbohydrate rich diets exacerbate postprandial lipaemia in moderately dyslipidemic subjects, whereas red meat protein-enriched diets have no adverse effects [Text] / J. C. Mamo [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2004. – № 13. – P. 52 – 54.
83. Cardiac prognosis of patients with carotid stenosis and no history of coronary artery disease. Veterans Affairs Cooperative Study Group 167 [Text] / M.I. Chimowitz [et al.] // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25, №4. – P. 759 – 765.
84. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? [Text] / S.M. Haffner [et al.] // *JAMA.* – 1990. – Vol. 263. – P. 2893 – 2898. doi:10.1001/jama.1990.03440210043030
85. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group [Text] / D.H. O'Leary [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 1999. – Vol. 340. – P. 14 – 22.
86. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors [Text] / M.A. Espeland [et al.] // *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* – 2005. – Vol. 6, №1. – P. 3 – 7.
87. Castelli, W. P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease -the Framingham Heart Study [Text] / W. P. Castelli // *Can. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 4 (Suppl. A). – P. 5A – 10A.
88. Choi, H.K. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / H.K. Choi, J.D. Seeger // *Arthritis Rheum.* –2005. – Vol. 53, №4. – P. 528 – 535. doi:10.1002/art.21329.

89. Chowdhury, I. Alcohol and Dyslipidemia [Text] / I. Chowdhury // Alcohol, Nutrition, and Health Consequences. – 2013. – P. 329 – 339. doi: 10.1007/978-1-62703-047-2_26
90. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [Text] / A.S. Go [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296 – 1305.
91. Cohen, J.C. Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content [Text] / J.C. Cohen , T.D. Noakes, A.J. Benade // Am J Clin Nutr. – 1988. – Vol. 47. – P. 825 – 827.
92. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events [Text] / W. Xie [et al.] // Heart (British Cardiac Society). – 2011. – Vol. 97. – P. 1326 – 1331.
93. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project [Text] / R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald // Eur Heart J. – 2003. – № 24. – P. 987 – 1003.
94. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM [Text] / R. Malmstrom [et al.] // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40. – P. 454 – 462. doi: 10.1007/s001250050700.
95. Delayed post-prandial lipid metabolism in subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation [Text] / K. Taira [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 29. – P. 301 – 308. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00454.x.
96. Dessein, P.H. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis [Text] / P.H. Dessein, B.I. Joffe, A.E. // Thyroid. – 2004. – Vol. 14. – P. 443 – 446.
97. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease P. a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [Text] / N. Sarwar [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 2215 – 2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9

98. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial [Text] / J. Stamler [et al.] // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P. 434 – 444.

99. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension [Text] / S. Takiuchi [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2004. – Vol. 18, №1. – P. 17 – 23.

100. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies [Text] / R. Clarke [et al.] // *Bmj*. – 1997. – Vol. 314, № 7074. – P. 112 – 114.

101. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus [Text] / Y.D. Chen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1993. – Vol. 76. – P. 172 – 177.

102. Does cigarette smoking exacerbate the effect of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol on the risk of cardiovascular diseases? [Text] / K. Nakamura [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 909-916. doi: 10.1136/hrt.2008.147066

103. Drover, V.A.B. Regulation of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice [Text] / V.A.B. Drover, L.B. Agellon // *Endocrinol*. – 2004. – Vol. 145. – P. 547 – 581.

104. Echolucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content [Text] / M.L. Gronholdt [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, №1. – P. 34 – 40.

105. Effect of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) [Text] / W.F. Terpstra [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2004. – №22. – P. 1309 – 1316.

106. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia [Text] / H. Qu [et al.] // *Pharmaceutical research*. – 2009. – Vol. 26, №. 4. – P. 958-964.

107. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention [Text] / J.S. Berger [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P.649 – 651.

108. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) [Text] / S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937 – 952.

109. Effectiveness of Ezetimibe Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia [Text] / H.S. Friedman [et al.] // *American Journal of Pharmacy.* – 2010. – Vol. 2, №. 4. – P. 267 – 274.

110. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a) [Text] / F. Hartgens [et al.] // *Br J Sports Med.* – 2004. – Vol. 38, №3. – P. 253 – 259.

111. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids / B.L. Kasiske [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 133 – 141.

112. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women [Text] / M. M. Fahlman [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2002. – Vol. 57. – P. 54 – 60.

113. Effects of fenofibrate on atherogenic dyslipidemia in hypertriglyceridemic subjects [Text] / M.H. Davidson [et al.] // *Clinical cardiology.* – 2006. – Vol. 29, №. 6. – P. 268 – 272.

114. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome [Text] /R. Scott [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P.493 – 498.

115. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [Text] / FIELD Study Investigators [et al.] // *The Lancet.* – 2005. – Vol. 366, №. 9500. – C. 1849 – 1861.

116. Effects of moderate amounts of emulsified dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults [Text] / C. Dubois [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1994. – Vol. 60. – P. 374 – 382.

117. Effects of smoking and stopping smoking on serum high-density lipoprotein cholesterol levels in a representative population sample [Text] / J. Tuomilehto [et al.] // *Prev Med.* – 1986. – №15. – P. 35 – 45. doi: 10.1016/0091-7435(86)90034-4

118. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis [Text] / S. Yu-Poth [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 69. – P. 632 – 646.

119. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene [Text] / O. Bakker [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1998. – Vol. 249. – P. 517 – 521.

120. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion [Text] / M. Sakaguchi [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2003. – Vol. 29, №3. – P. 367 – 371.

121. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / A. Pandor [et al.] // *Journal of internal medicine.* – 2009. – Vol. 265, №. 5. – P. 568 – 580.

122. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries [Text] / K. Kotseva [et al.] // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2009. – Vol.16. – P.121 – 137.

123. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population [Text] / M.A. Blazing [et al.] // *American heart journal.* – 2014. – Vol. 168, №. 2. – P. 205 – 212.

124. Experimental hypothyroidism modulates the expression of low density lipoprotein receptor by the liver [Text] / L. Scarabottolo [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1986. – Vol. 59. – P. 329 – 333.

125. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications [Text] / S. Laurent [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27, №21. – P. 2588 – 605.

126. Falk, E. Coronary plaque disruption [Text] / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, №. 3. – P. 657 – 671.

127. Fazal, M.A. Dyslipidaemia among renal transplant recipients: cyclosporine versus tacrolimus [Text]/ M.A. Fazal, M.K. Idrees, S.F. Akhtar // J Pak Med Assoc. – 2014. – Vol. 64, №5. – P. 496 – 499.

128. FDA Expands Advice on statin risks. FDA Consumer Health Information [Text] /U.S. Food and Drug Administration // URL: www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates

129. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: influence of the genetic defect [Text] / M. Junyent [et al.] // Arterioscler Thromb Vase Biol. – 2008. – Vol. 28, №3. – P. 580 – 586.

130. Ferreira, J. National registry acute coronary syndromes: results of the hospital phase 2002 [Text] / J. Ferreira, P. Monteiro, J. Mimoso // Rev Port Cardiol. – 2004. – Vol. 23, № 10. – P. 1251 – 1272.

131. Fielding, C.J. Cholesterol transport between cells and body fluids. Role of plasma lipoproteins and the plasma cholesterol esterification system [Text] /C.J. Fielding, P.E. Fielding // Med Clin North Am. – 1982. – Vol. 66. – P. 363 – 373.

132. Finn, A.V. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology [Text] / A.V. Finn, F.D. Kolodgie, R. Virmani // Arterioscler Thromb Vase Biol. – 2010. – Vol. 30, №2. – P. 177 – 181.

133. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study [Text] / B.S. Buckley [et al.] // BMJ. – 2009. – Vol. 339. – P. b3058. doi: 10.1136/bmj.b3058

134. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [Text] / P.W. Serruys [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287, №246. – P. 3215 – 3222.

135. Flynn, M.R. The Cardiology Audit and research. European Epidemiology Federation [Text] / M.R. Flynn.– URL:[http: \[Text\] //dundee.ac.uk/iea/Good Pract.html](http://dundee.ac.uk/iea/GoodPract.html)

136. Gliklich, R. Good Practice for Patient Registries / R. Gliklich [Text] // AHRQ Annual Meeting. – Bethesda, 2008. – URL:http://www.powershow.com/view1/e0bbfZDc1Z/Good_Practice_for_Patient_Registries_AH

RQ_Annual_Meeting_Bethesda_MD_September_9_2008_Speaker_Ric_powerpoint_ppt_presentation

137. Global program on evidence for health policy [Text]: World Health Report. – Geneva: WHO, 2002.

138. Goldbourt, U. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 men [Text] / U. Goldbourt, S. Yaari, J.H. Medalie // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P.107 – 113.

139. Goldstein, J.L. Familial hypercholesterolemia [Text] / J.L. Goldstein, H.H. Hobbs, M.S. Brown. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 2863–2913.

140. Grundy, S.M. Cholesterol and coronary heart disease: future directions [Text] / S.M. Grundy // *Jama.* – 1990. – Vol. 264, №. 23. – P. 3053 – 3059.

141. Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) [Text]. – 2010. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf>

142. HDL clearance and receptor-mediated catabolism of LDL are reduced in hyperthyroid rats [Text] / G. Gross [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1987. – Vol. 66. – P. 269 – 275.

143. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial [Text] / Heart Protection Study Collaborative // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, № 9326. – P. 7 – 22.

144. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1 and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study [Text] / G. Walldius [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358, № 9298. – P. 2026 – 2033.

145. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD [Text] / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *CHEST Journal.* – 2005. – Vol. 128, №. 4. – P. 2640 – 2646.

146. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments [Text] / B. Pérez – Escamilla [et al.] // Patient Prefer Adherence. – 2015. – Vol.9. – P. 569 – 578.

147. Iqbal, A. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study [Text] / A. Iqbal, R. Jorde, Y. Figenschau // J Intern Med. – 2006. – Vol. 260. – P. 53 – 57.

148. Inaba, Y. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis [Text] / Y. Inaba, J.A. Chen, S.R. Bergmann // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 220. – P. 128 – 133.

149. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham [Text] / W. P. Castelli [et al.] // JAMA. – 1986. – Vol. 256, № 20. – P. 2835 – 2838.

150. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease [Text] / N. Morito [et al.] // J Cardiol. – 2008. – Vol. 51, №1. – P. 25 – 32.

151. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment [Text] / B. J. Ansell [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 22. – P. 2751 – 2756.

152. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation [Text] / G.F. Watts [et al.] // Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 171, №3. – P. 309 – 325.

153. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk [Text] / S.I. Hallan [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2006. – №17. – P. 2275 – 2284.

154. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease [Text] / D. Fliser [et al.] // Kidney international. – 1998. – Vol. 53, №. 5. – P. 1343 – 1347.

155. Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study [Text] /D. Mortsell [et al.] // Journal of internal medicine. – 2007. – Vol. 261. – P. 472 – 479.

156. Ischemic stroke history predicts increased cardiovascular mortality in chronic heart failure [Text] / G. Kozdag [et al.] //Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD. – 2011. – Vol. 11, №. 5. – P. 421.

157. Kelley, D.E. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus [Text] / D.E. Kelley, J.A. Simoneau // J Clin Invest. – 1994. – Vol. 94. – P.253 – 259.

158. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease P. a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention / M.J. Sarnak [et al.] Circulation. – 2003. –Vol. 108. – 2154 – 2169.

159. Klimov, A.N. Evolution of cholesterol concept of atherogenesis: from Anitchkov to our days [Text] / A. N. Klimov, V. A. Nagornev // Pediatr. Pathol. Mol. Med. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 307–320.

160. Klop, B. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets [Text] / B. Klop, J.W.F. Elte, M. Castro Cabezas // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, №4. – P. 1218 – 1240. doi:10.3390/nu5041218.

161. Krauss, R.M. Dyslipidemia in type 2 diabetes [Text] / R.M. Krauss, P.W. Siri //Med Clin N Am. – 2004. – Vol. 88. – P.897 – 909.

162. Krentz, A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes [Text] /A.J. Krentz // Diabetes Obes Metab. – 2003. – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. S19 – S27.

163. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review [Text] / U. Ravnskov [et al.] // BMJ Open. – 2016. – №6. – P. e010401. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010401

164. Leon, A.S. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention [Text] / A.S. Leon, O.A. Sanchez // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2001. – Vol. 33. – P. 502 – 515.
165. Liang, K. Gene expression of LDL receptor, HMG-CoA reductase, and cholesterol-7 alpha-hydroxylase in chronic renal failure [Text] / K. Liang, N.D. Vaziri // *Nephrol Dial Transplant.* – 1997. – №12. – P. 1381 – 1386.
166. Libby, P. Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report [Text] / P. Libby, M. Nahrendorf, R. Weissleder // *Tex. Heart Inst. J.* – 2010. – Vol. 37, № 3. – P. 324 – 327.
167. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group [Text] / C.J. Packard [et al.] // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1148 – 1155.
168. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease [Text] / B. C. H. Kwan [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2007. – Vol. 18, №. 4. – P. 1246 – 1261.
169. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006) [Text] / P.J. Touboul [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – Vol. 23, №1. – P. 75 – 80.
170. Margo, A. Denke Dietary Prescriptions to Control Dyslipidemias [Text] / A. Margo // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 132 – 135. doi: 10.1161/hc0202.103479
171. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events [Text] / D. Baldassarre [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 191. – P. 403 – 408.
172. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis [Text] / E. de Groot [et al.] // *Nature clinical practice Cardiovascular medicine.* – 2008. – №5. – P. 280 – 288.
173. Mertens, A. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis [Text] / A. Mertens, P. Holvoet // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 2073 – 2084.
174. Meyer, J.M. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels [Text] / J.M. Meyer // *J Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol.62 (Suppl. 27). – P. 27 – 34.

175. Misra, A. Obesity and Dyslipidemia in South Asians [Text] / A. Misra, U. Shrivastava // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, №7. – P. 2708 – 2733. doi:10.3390/nu5072708
176. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes [Text] / S.P. Laing [et al.] // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46. – P. 760 – 765. doi: 10.1007/s00125-003-1116-6
177. Muller, L. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis [Text] / L. Muller // *Arch Intern Med*. – 1939. – Vol. 64. – P. 675 – 700. doi: 10.1001/archinte.1939.00190040016002
178. Nandeesha, H. Effect of antihypertensive therapy on serum lipids in newly diagnosed essential hypertensive men [Text] / H. Nandeesha, P. Pavithran, T. Madanmohan // *Angiology*. – 2009. – Vol. 60. – P. 217 – 220.
179. Noakes, M. Changes in plasma lipids and other cardiovascular risk factors during 3 energy-restricted diets differing in total fat and fatty acid composition [Text] / M. Noakes, P.M. Clifton // *Am J Clin Nutr*. – 2000. – Vol. 71. – P. 706 – 712.
180. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels vs apolipoprotein B or Apo B/Apo A1 and risk of coronary heart disease among apparently healthy men and women [Text] / J. S. Rana [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. A13846.
181. Non-high-density lipoprotein cholesterol vs low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for ischemic stroke: a result from the Kailuan study [Text] / J. Wu [et al.] // *Neurological research*. – 2013. – Vol. 35, №. 5. – P. 505 – 511.
182. Obesity, levels of lipids and glucose, and smoking among Navajo adolescents [Text] / D.S. Freedman [et al.] // *J Nutr*. – 1997. – Vol. 127. – P. 2120S-2127S.
183. Obesity and obesity-related comorbidities in a canadian first nation population [Text] / S.G. Bruce [et al.] // *Preventing Chronic Disease*. – 2011. – Vol.8, № 1. – P. A03.
184. Ogita, H. The role of estrogen and estrogen-related drugs in cardiovascular diseases [Text] / H. Ogita, K. Node, M. Kitakaze // *Current Drug Metabolism*. – 2003. – Vol. 4, №6. – P. 497 – 504.

185. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis [Text] / M.V. Lorenz [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, №4. – P. 459 – 467.

186. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease [Text] / U. N. Khot [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 7. – P. 898 – 904.

187. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [Text] / J. R. Downs [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279, № 20. – P. 1615 – 1622.

188. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men [Text] / C. Couillard [et al.] // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47. – P. 953 – 960. doi: 10.2337/diabetes.47.6.953

189. Psychological stress and the progression of carotid artery disease [Text] / P.A. Bamett [et al.] // *J Hypertens*. – 1997. – Vol. 15, №1. – P. 49 – 55.

190. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [Text] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344, №8934. – P. 1383 – 1389.

191. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide [Text] / eds. R.E. Gliklich. [et al.]. – Cambridge: Government Printing Office, 2014. –360 p.

192. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial [Text] / S.J. Robins [et al.] // *Jama*. – 2001. – Vol. 285, №. 12. – C. 1585 – 1591.

193. Relationship between smoking and dyslipidemia in western Chinese elderly males / X.J. Tan [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2008. – №22. – P. 159–163. doi:10.1002/jcla.20235

194. Relationship between smoking habits and low-density lipoprotein-cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol, and triglycerides in a hypercholesterolemic adult cohort, in relation to gender and age [Text] / G.E. Schuitemaker [et al.] // *Clin Exp Med*. – 2002. – №2. – P. 83 – 88. doi: 10.1007/s102380200011

195. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands [Text] / M.A. Umans-Eckenhausen [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357, № 9251. – P.165 – 168.
196. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23) [Text] / R.C. Turner [et al.] // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P.823 – 828.
197. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia [Text] / Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group // *Br Med J*. – 1991. – Vol. 303. – P. 893 – 896.
198. Rodondi, N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality [Text] / N. Rodondi, W.P. den Elzen, D.C. Bauer // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, №12. – P. 1365 – 1374.
199. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy [Text] / J. M. Rush [et al.] // *Endocrinologist*. – 2006. – Vol.16. – P. 279 – 285.
200. Sadowitz, B. Basic science review: statin therapy. Part 1: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease [Text] / B. Sadowitz, K.G. Maier, V. Gahtan // *Vasc Endovascular Surg*. – 2010. – Vol. 44. – P. 241 – 251.
201. Sacks, F.M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease [Text] / F.M. Sacks, M. Katan // *The American journal of medicine*. – 2002. – Vol. 113, №. 9. – P. 13 –24.
202. Salonen, J.T. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease [Text] / J.T. Salonen, R. Salonen // *Arterioscler Thromb*. – 1991. – Vol. 11, №5. – P. 1245 – 1249.
203. Salter, A. Interaction of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture [Text] / A. Salter, S. Fischer, D. Brindley // *Atherosclerosis*. – 1988. – Vol. 71. – P. 77–80.
204. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia [Text] / R.M. Krauss [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2006. –Vol. 83, №5. – P. 1025 – 1031.

205. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: Twenty-five—year follow-up of the seven countries study [Text] / W. M. M. Verschuren [et al.] // *Jama.* – 1995. – Vol. 274, № 2. – P. 131 – 136.

206. Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up [Text] / P. Tuikkala [et al.] // *Scandinavian journal of primary health care.* – 2010. – Vol. 28, №2. – P. 121 – 127.

207. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes [Text] / Y. Nagai [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32, №8. – P. 1780 – 1785.

208. Significance of sonographic tissue and surface characteristics of carotid plaques [Text] / T.J. Tegos [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22, №8. – P. 1605 – 1612.

209. Sitruk-Ware, R. Metabolic effects of contraceptive steroids [Text] / R. Sitruk-Ware, A. Nath // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* – 2011. – Vol. 12, №2. – P. 63 – 75. doi:10.1007/s11154-011-9182-4

210. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study [Text] / S.H. Jee [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 2149 – 2155. doi: 10.1001/jama.282.22.2149

211. Smoking and risk of all-cause mortality: the Jichi Medical School (JMS) cohort study [Text] / F. Uno [et al.] // *J Epidemiol.* – 2005. – №15. – P. 173 – 179. doi: 10.2188/jea.15.173

212. Sniderman, A.D. Hypertriglyceridemic hyper-apo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus [Text] / A.D. Sniderman, T. Scantlebury, K. Cianjone K // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol. 135. – P.447 – 459.

213. Sniderman, A. D. The apo B/apo A-1 ratio and insulin resistance: sorting out the metabolic syndrome [Text] / A. D. Sniderman // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 21. – P. 2563 – 2564.

214. Solano, M.P. Management of dyslipidemia in diabetes [Text] / M.P. Solano, R.B. Goldberg // *Cardiol Rev.* – 2006. – Vol. 14. – P.125 – 135.

215. Spence, J.D. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison [Text] / J.D. Spence, M. Huff, P.A. Barnett // *Can J Clin Pharmacol.* – 2000. – №7. – P. 32 – 37.

216. Spence, J.D. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies [Text] / J.D. Spence // *Int J Stroke.* – 2006. – №4. – P. 216 – 221.

217. Strom, B.L. *Pharmacoepidemiology* [Text] / B.L. Strom, S.E. Kimmel, S. Hennessy. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2012. – 976 p. doi: 10.1002/9781119959946.ch14.

218. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism [Text] / E. Maratou [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 785 – 790.

219. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management [Text] / M.I. Surks [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 228–238.

220. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease [Text] / J.P. Walsh [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2467 – 2472.

221. Takemoto, M. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors [Text] / M. Takemoto, J.K. Liao // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2001. – №21. – P. 1712 – 1719.

222. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study [Text] / B.O. Asvold [et al.] // *Eur. J Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156, №2. – P. 181 – 186.

223. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy [Text] / J. Eirís [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2000. – Vol. 41, №1. – P. 1 – 7.

224. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years [Text] / W. Van Biesen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 478 – 483.

225. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events [Text] / H.N. Hodis [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 1998. – Vol. 128. – P. 262 – 269.

226. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis [Text] / J.W. Gofman [et al.] // *Science*. – 1950. – Vol. 111. – P. 166 – 171. doi: 10.1126/science.111.2877.166

227. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5 [Text] / X. Prieur [et al.] // *J Biol Chem*. – 2005. – Vol. 280. – P. 2753 – 2743.

228. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms [Text] / P. Faure [et al.] // *Biochimie*. – 2004. – Vol. 86. – P. 411 – 418.

229. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect [Text] / H.J. Milionis [et al.] // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15. – P. 455 – 460.

230. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study [Text] / B.O. Asvold [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2008. – Vol. 28, №168. – P.855 – 860.

231. Total cholesterol and mortality in the elderly [Text] / E. Casiglia [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2003. – Vol. 254, №4. – P. 353 – 362.

232. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects [Text] / A. Juutilainen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2901 – 2907.

233. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis [Text] / N. Handa [et al.] // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21, №11. – P. 1567 – 1572.

234. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine [Text] / J.H. Stein [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2008. – Vol. 21, №2. – P. 93 – 111.

235. Vaziri, N.D. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure [Text] / N.D. Vaziri, H. Moradi // *Hemodial Int.* – 2006. – №10. – P. 1–7.
236. Vaziri, N.D. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. [Text] / N.D. Vaziri // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1964–1976.
237. Very low density lipoprotein subfractions in type II diabetes mellitus: alterations in composition and susceptibility to oxidation [Text] / J. McEneaney [et al.] // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43. – P. 485–493. doi: 10.1007/s001250051333.
238. Windaus, A. Über den gehalt normaler und atheromatöser aorten an cholesterin und cholesterinestern [Text] / A. Windaus // *Z Physiol Chem.* – 1910. – Bd. 67. – S. 174–176. doi: 10.1515/bchm2.1910.67.2.174.
239. Yamamoto, S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction [Text] / S. Yamamoto, V. Kon // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2009. – №18. – P. 181–188.
240. Yusuf, S. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease [Text] / S. Yusuf // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374, №21. – P. 2021–2031.