

ДИСЛИПИДЕМИИ И ИХ АССОЦИИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МЕРИДИАН-РО)

Е.В. Филиппов, С.С. Якушин, В.С. Петров

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Контакты: Евгений Владимирович Филиппов dr.philippov@gmail.com

Цель исследования — изучить частоту возникновения нарушений липидного обмена и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в неорганизованной популяции Рязанского региона в возрасте 25–64 года.

Материалы и методы. Исследование МЕРИДИАН-РО проводилось как проспективное когортное кросс-секционное и включало изучение биохимических образцов и опрос пациентов с помощью стандартизированного опросника. В исследование с 2011 г. были включены 1622 человека (1220 — из города, 402 — из села) в возрасте 25–64 года (средний возраст $43,4 \pm 11,4$ года), из них 46,2 % были мужского пола, 53,8 % — женского. Пациентов наблюдали в течение 36 мес, ежегодно оценивая конечные точки. Дислипидемию устанавливали при уровне общего холестерина > 5 ммоль/л и/или липопротеидов низкой плотности $> 2,5$ ммоль/л.

Результаты. Распространенность дислипидемии у населения Рязанской области составила 84,1 % (81,4 % — в городе, 89,3 % — в селе; $p = 0,0001$). Установлено, что повышение аполипопротеина В > 180 мг/дл ассоциировалось с повышением риска > 5 % по шкале SCORE (отношение рисков (ОР) 1,81; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,61–2,03), сахарным диабетом (ОР 1,87; 95 % ДИ 1,38–2,54), артериальной гипертензией (ОР 1,44; 95 % ДИ 1,29–1,60), хронической болезнью почек (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,28–2,62), болезнями желудочно-кишечного тракта (ОР 1,12; 95 % ДИ 1,02–1,24), а также комбинированной точкой ишемической болезни сердца/инсульт/инфаркт миокарда (ОР 1,61; 95 % ДИ 1,05–2,46). Повышение общего холестерина > 5 ммоль/л или липопротеидов низкой плотности $> 2,5$ ммоль/л также ассоциировалось с артериальной гипертензией (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,08–1,51), хронической болезнью почек (ОР 1,97; 95 % ДИ 1,04–3,71) и дорсопатией. Связи с ишемической болезнью сердца/инсультом/инфарктом миокарда не отмечено (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,51–1,56). Аполипопротеин В повышал риск смерти от всех причин (отношение шансов (ОШ) 3,98; 95 % ДИ 1,48–10,70; $p = 0,006$) и комбинированной конечной точки (ОШ 7,12; 95 % ДИ 3,26–15,57; $p = 0,0001$).

Заключение. Частота дислипидемий в Рязанском регионе была высокой и составила 84,1 %. Неблагоприятные исходы ХНИЗ в исследовании МЕРИДИАН-РО ассоциировались с повышенным уровнем аполипопротеина В, что следует учитывать при оценке атерогенных дислипидемий.

Ключевые слова: дислипидемии, хронические неинфекционные заболевания, аполипопротеин, холестерин, профилактика, исходы неинфекционных заболеваний, липопротеиды низкой плотности, трудоспособное население, эпидемиология, факторы риска

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40

DYSLIPIDEMIAS AND THEIR ASSOCIATION WITH CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES (MERIDIAN-RO STUDY)

E.V. Filippov, S.S. Yakushin, V.S. Petrov

Acad. I.P. Pavlov Ryazan' State Medical University; 9 Vysokovol'tnaya St., Ryazan' 390026, Russia

Objective: to study the frequency of lipid disorders and their association with chronic non-communicable diseases (NCD) in the unorganized population of Ryazan' region 25–64 yo.

Materials and methods. The study was conducted as a prospective cohort with a cross-sectional retrospective and included the study of biochemical samples, an electrocardiogram and a survey using a standardized questionnaire. In a study in 1622 people were included in 2011 (1220 — city, 402 — rural) in the 25–64 years of age (mean age — 43.4 ± 11.4 years), of which, 42.6 % were male, 53.8 % — female. The cohort was observed 36 months, annually evaluated endpoints. Dyslipidemia was considered as total cholesterol greater than 5 mmol/L and/or low density lipoprotein more than 2.5 mmol/L.

Results. The prevalence of dyslipidemia in the population of the Ryazan region was 84.1 % (81.4 % — the city, 89.3 % — the village, $p = 0.0001$). It was found that an increase in apolipoprotein B, more than 180 mg/dL was associated with an increased risk of more than 5 % on the SCORE (OR 1.81, 95 % CI 1.61–2.03), diabetes (OR 1.87, 95 % CI 1.38–2.54), hypertension (OR 1.44, 95 % CI 1.29–1.60), CKD (OR 1.83, 95 % CI 1.28–2.62), gastrointestinal diseases (OR 1.12, 95 % CI 1.02–1.24), and ischemic heart disease/stroke/myocardial infarction combined point (OR 1.61, 95 % CI 1.05–2.46). Increased total cholesterol greater than 5 mmol/L or low-density lipoprotein

cholesterol greater than 2.5 mmol/L was also associated with hypertension (OR 1.28, 95 % CI 1.08–1.51), CKD (OR 1.97, 95 % CI 1.04–3.71) and dorsopathy. Links with ischemic heart disease/stroke/myocardial infarction has been received (OR 0.89, 95 % CI 0.51–1.56). Ups increased the risk of death from all causes (RR 3.98, 95 % CI 1.48–10.70, $p = 0.006$) and the combined endpoint (RR 7.12, 95 % CI 3.26–15.57, $p = 0.0001$).

Conclusion. The frequency of dyslipidemia in the Ryazan' region was high and amounted to 84.1 %. Adverse outcomes of NCD associated with elevated levels of apoB in the MERIDIAN-RO study, which should be considered when assessing the atherogenic dyslipidemia.

Key words: dyslipidemia, non-communicable diseases, apolipoprotein, cholesterol, prevention, consequences of non-communicable diseases, low density lipoprotein, working-age population, epidemiology, risk factors

Введение

Липиды составляют около 70 % сухого вещества плазмы [1]. Нарушения в функционировании липидной транспортной системы или повышение уровня одного из ее компонентов, как правило общего холестерина (ХС) крови и/или ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), является проявлением дислипидемии [2].

Данные многочисленных исследований подтвердили наличие связи между дислипидемиями, инфарктом миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертностью [3, 4]. Связь концентрации общего ХС и ЛПНП с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у мужчин, так и у женщин установлена давно [4]. В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования (55 000 смертей от заболеваний сердца и сосудов), концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня артериального давления (АД) [5].

Снижение уровня ХС в общей популяции значимо уменьшает вероятность развития новых случаев ИБС. Уменьшение концентрации общего ХС в крови всего на 1 % ведет к снижению риска развития различных форм заболевания на 2,5 % [3]. Так, в США с 1968 г. смертность, связанная с ИБС, снизилась на 30 %. Это, помимо других причин, объясняется уменьшением концентрации сывороточного ХС у населения страны на 0,6–0,8 ммоль/л [6–8].

Другие показатели липидного обмена также важны при оценке риска. Так, аполипопротеины А и В (АпоА1 и АпоВ), а особенно их соотношение (АпоВ/АпоА1) > 1 повышают атерогенность сыворотки, а АпоВ/АпоА1 < 1, наоборот, снижает. Исследование INTERHEART показало, что риск ИМ увеличивается более чем в 3 раза при АпоВ/АпоА1 > 1 [9]. Кроме того, АпоВ является более точным показателем дислипидемии, чем ЛПНП, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией [10]. Это связано с меньшим количеством ошибок при измерении АпоВ по сравнению с анализом ЛПНП [10].

Несмотря на большое количество исследований дислипидемий в разных странах, в ряде регионов России реальная ситуация по частоте возникновения дислипидемий, их региональным особенностям остается неясной [3, 4]. Исследование ЭССЕ-РФ, проведенное

в 11 регионах нашей страны, показало, что уровень холестерина был повышен в среднем у 57,6 % трудоспособного населения [11]. Данные по частоте гиперхолестеринемии в регионах, вошедших в этот проект, варьировали от $50,1 \pm 1,25$ % в Кемеровской области до $67,6 \pm 1,39$ % в Воронежской области [12]. Такая вариабельность распространенности данного показателя может быть связана с характером питания, социально-экономическими условиями и другими причинами, что свидетельствует о необходимости изучения дислипидемий в регионах.

Цель исследования – изучить частоту нарушений липидного обмена и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в неорганизованной популяции Рязанского региона в возрасте 25–64 года.

Материалы и методы

Эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области – МЕРИДИАН-РО – проводилось в соответствии с протоколом исследования, который был утвержден локальным этическим комитетом и Российским кардиологическим обществом, соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), утвержденной на 18-й Генеральной ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.), с изменениями 59-й Генеральной ассамблеи ВМА (Сеул, Республика Корея, октябрь 2008 г.), и стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Исследование проводилось как проспективное когортное наблюдательное. Объектом послужила выборка из неорганизованного городского и сельского населения Рязанской области в возрасте 25–64 года.

Отбор лиц в исследование осуществляли в 3 этапа. На 1-м этапе из всех поликлиник, обслуживающих население г. Рязани, случайным образом были отобраны 4. На 2-м этапе в каждой отобранной поликлинике случайным образом было выбрано по 6 врачебных участков с населением в среднем 1500 (1200–1700) человек. На 3-м этапе на каждом участке была проведена пошаговая рандомизация (улица, дом, квартира) с шагом 20. Таким образом, с одного участка в исследование были отобраны 75–80 человек. В каждой квартире

как возможный участник исследования расценивался только один человек в возрасте 25–64 лет. Отбор проводили по дню и месяцу рождения независимо от года. Отбирался тот человек, который родился позже (по дате рождения). В исследование включали граждан, подписавших информированное согласие.

Для обследования сельского населения случайным образом были отобраны 1 село и 2 деревни в Захаровском районе Рязанской области. Среди всего населения села и прилегающих территорий в возрасте 25–64 лет были случайным образом выбраны 600 человек для возможного участия в исследовании. С учетом небольшого количества населения рандомизация была осуществлена в программе Excel 2011 (в которую было включено все население села и обеих деревень) с помощью функции СЛУЧМЕЖДУ с шагом 5. В каждом домохозяйстве как возможный участник исследования расценивался только 1 человек в возрасте 25–64 года. Отбор проводили по дню и месяцу рождения независимо от года. Отбирался тот человек, который родился позже (по дате рождения). В исследование включали граждан, подписавших информированное согласие.

Организация исследования МЕРИДИАН-РО более подробно описана ранее [13].

У всех включенных в исследование пациентов проводили анкетирование по стандартизированному опроснику, построенному по модульному типу и разработанному на основе международных методик.

После опроса лица, включенные в исследование, проходили дополнительное обследование, включающее в том числе забор крови из локтевой вены натощак после голодания в течение 12 ч. Кровь центрифугировали на месте забора по стандартной методике и отправляли в термоконтейнерах в локальную лабораторию ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», (Рязань), или замораживали и хранили при температуре не выше -20°C до момента отправки в центральную лабораторию ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва). Биологические образцы хранили локально не более 6 мес и отправляли в центральную лабораторию каждые 2 мес в термоконтейнерах, время транспортировки не превышало 5 ч.

Лаборатории проводили контроль качества и стандартизацию в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, что было подтверждено соответствующими сертификатами.

Липидный спектр оценивали по стандартной методике на оборудовании Abbott Architect c8000, использовали диагностические наборы фирмы Abbott Diagnostic (США). Показатели ХС, триглицеридов (ТГ), ЛПНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли в лаборатории ОККД (Рязань), АпоА1,

АпоВ, липопротеин (а) (ЛП (а)) – в лаборатории ГНИЦ профилактической медицины (Москва).

Повышенным считался уровень $\text{ХС} \geq 5$ ммоль/л, $\text{ЛПНП} \geq 2,5$ ммоль/л, $\text{АпоВ} \geq 180$ мг/дл. Уровень $\text{ЛПНП} \geq 2,5$ ммоль/л как повышенный был установлен исходя из тех данных, что 74,2 % популяции имели повышенный риск по шкале SCORE. Концентрация $\text{ЛПНП} < 2,5$ ммоль/л является целевой для лиц высокого и очень высокого риска, а лицам умеренного риска при наличии $\text{ЛПНП} \geq 2,5$ ммоль/л могут быть назначены лекарственные препараты [14].

Оценку риска проводили с помощью апробированной в России системы суммарного кардиоваскулярного риска по шкале SCORE [15] у всех обследованных лиц. Из анализа исключали лиц с наличием доказанных заболеваний, связанных с атеросклерозом.

ХНИЗ определяли с помощью стандартизированного опросника с обязательным подтверждением медицинской документацией.

Проспективное наблюдение за лицами, включенными в исследование. Наблюдение за обследованными лицами и сбор конечных точек продолжали в течение 36 мес. Настоящие конечные точки получены на 10.01.2015, медиана периода наблюдения составила 19,5 (15,5–22,5) мес. За конечные точки были приняты смерть от любых причин и комбинированная конечная точка, которая включила: смерть от любых причин + нефатальный инсульт любой этиологии + нефатальный инфаркт миокарда + реваскуляризация коронарных артерий. Данные по конечным точкам были получены путем прямого и непрямого контакта. В исследовании все случаи смерти были подтверждены медицинской документацией. Данные о летальности члена когорты также фиксировались в первичной документации.

Описание методов статистической обработки данных. Введенная база данных по окончании исследования была подвергнута нескольким проверкам. Ошибки ввода данных были исправлены перед началом статистической обработки. Использовали стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, либо точный критерий Фишера, или тест χ^2 . Дополнительно при необходимости рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ). При оценке относительного риска (ОР) использовали модель риска или модель Манталя–Гензеля, а также методы мультиномиальной логистической регрессии. При оценке конечных точек использовали метод регрессии пропорциональных рисков Кокса. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2011. Данные были стандартизированы по возрасту в соответствии с Европейским стандартом (Европейской стандартной популяцией) [16].

Результаты

В исследование МЕРИДИАН-РО случайным образом были включены 1622 человека в возрасте 25–64 года — 1220 (75,2 %) городского и 402 (24,8 %) — сельского, что близко к соотношению этих показателей по данным РязаньСтата (73,2 и 26,8 % соответственно, $p > 0,05$). Среди включенных в исследование было 46,2 % мужчин и 53,8 % женщин (средний возраст $43,4 \pm 11,4$ года). Распределение по полу и возрасту в выборке соответствовало данному показателю в среднем по Рязанской области ($p > 0,05$).

Распределение мужчин и женщин в городе и сельской местности по возрасту также соответствовало официальным данным РязаньСтата [17].

Среди всех обследованных граждан 1390 (85,5 %) были работающими, 27 (1,7 %) имели инвалидность. Высшее учебное заведение закончил 631 (38,9 %) человек, среднее специальное образование имели 506 (31,2 %) человек. В браке состояли 1049 (64,7 %) человек. Низкий риск по шкале SCORE имели 25,8 % обследованных лиц, средний — 54,9 %, высокий и очень высокий — 19,3 %. Отклик на обследование составил 81,2 %.

При оценке уровней липидных показателей было выявлено, что средний уровень общего ХС и ЛПНП в выборке был повышен ($5,28 \pm 1,08$ и $3,37 \pm 0,92$ ммоль/л соответственно). При разделении выборки в зависимости от пола было выявлено, что у женщин был значимо выше средний уровень ЛПВП ($1,38 \pm 0,36$ ммоль/л), АпоА1 ($165,3 \pm 26,1$ мг/дл) и ниже уровень ТГ ($1,23 \pm 0,51$ ммоль/л) (табл. 1).

При оценке липидов у городской и сельской выборки было выявлено, что хуже липидный спектр у лиц, проживающих в сельской местности. Это связано с более высоким средним уровнем ХС ($5,48 \pm 1,18$ ммоль/л), ЛПНП ($3,56 \pm 0,96$ ммоль/л) и АпоВ ($103,8 \pm 28,3$ мг/дл), $p < 0,05$. Эти данные отражены в табл. 2.

Повышенные значения общего ХС > 5 ммоль/л отмечали у 58,1 % обследованных, общего ХС > 5 ммоль/л или ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л — у 84,1 % населения. АпоВ был повышен в 42,0 % случаев.

Частота повышенного ХС в различных возрастных группах в зависимости от места проживания представлена в табл. 3. Анализ полученных данных показал, что гиперхолестеринемия чаще встречалась у женщин, однако данные получены на границе статистической значимости (60,0 % против 55,9 %, $p = 0,050$). Такие же тенденции прослеживаются среди лиц мужского и женского пола в городе ($p = 0,0175$) и селе ($p = 0,044$). В сельской местности также частота повышенного ХС была выше (56,4 % в городе против 63,2 % в селе, $p = 0,017$). Среди мужчин и женщин как в городе ($p = 0,0001$), так и в селе ($p = 0,001$) выявлена следующая тенденция: уровень ХС повышается с увеличением возраста. Следует отметить, что исходно у лиц, проживающих в сельской местности, частота гиперхолестеринемии была выше как у мужчин, так и у женщин.

Второй важный показатель дислипидемии — повышенный уровень ЛПНП. Исследование МЕРИДИАН-РО выявило высокую частоту встречаемости этого показателя во всех возрастных группах обследованных лиц независимо от пола и места проживания (табл. 4). Распространенность повышенного уровня ЛПНП среди мужчин и женщин не различалась ($p = 0,395$). Отмечалась более высокая частота встречаемости данного показателя в сельской местности (89,3 % против 81,4 %, $p = 0,0001$). Обращает внимание распространенность повышенного уровня ЛПНП в возрастной группе 25–34 года — более чем у 80 % лиц обоих полов.

Более точным показателем дислипидемии является повышение уровня АпоВ [10]. В нашем исследовании частота встречаемости этого показателя среди лиц мужского пола составила 43,5 %, женского — 40,7 % ($p = 0,113$) (табл. 5). Отмечалась большая частота этого

Таблица 1. Уровень липидных показателей в зависимости от пола

Показатель	Вся выборка	Пол		p
		мужской	женский	
ОХС, ммоль/л	$5,28 \pm 1,08$	$5,23 \pm 1,12$	$5,32 \pm 1,05$	0,0051
ЛПНП, ммоль/л	$3,37 \pm 0,92$	$3,36 \pm 0,93$	$3,38 \pm 0,92$	0,395
ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,37$	$1,25 \pm 0,37$	$1,38 \pm 0,36$	0,0001
ТГ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,92$	$1,39 \pm 0,66$	$1,23 \pm 0,51$	0,001
ЛП (а), мг/дл	$27,1 \pm 10,1$	$27,1 \pm 11,3$	$27,1 \pm 10,1$	0,884
АпоА1, мг/дл	$160,8 \pm 28,7$	$155,5 \pm 30,7$	$165,3 \pm 26,1$	0,0001
АпоВ, мг/дл	$99,5 \pm 27,6$	$100,6 \pm 27,7$	$98,5 \pm 27,5$	0,113

Примечание. Здесь и в табл. 2, 6: ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; ЛП (а) — липопротеин (а); АпоА1 — аполипопротеин А1; АпоВ — аполипопротеин В.

Таблица 2. Уровень липидных показателей в зависимости от места проживания

Показатель	Вся выборка	Место проживания		p
		город	село	
ОХС, ммоль/л	$5,28 \pm 1,08$	$5,21 \pm 1,04$	$5,48 \pm 1,18$	0,002
ЛПНП, ммоль/л	$3,37 \pm 0,92$	$3,30 \pm 0,89$	$3,56 \pm 0,96$	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,37$	$1,32 \pm 0,37$	$1,31 \pm 0,38$	0,595
ТГ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,92$	$1,29 \pm 0,49$	$1,36 \pm 0,50$	0,077
ЛП (а), мг/дл	$27,1 \pm 10,1$	$25,9 \pm 11,2$	$30,7 \pm 11,9$	0,475
АпоА1, мг/дл	$160,8 \pm 28,7$	$160,1 \pm 28,2$	$162,7 \pm 30,3$	0,015
АпоВ, мг/дл	$99,5 \pm 27,6$	$98,0 \pm 27,2$	$103,8 \pm 28,3$	0,001

Таблица 3. Распространенность гиперхолестеринемии в зависимости от возраста и места проживания (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Город			
25–34	36,6	38,8	37,7
35–44	55,6	49,0	52,1
45–54	65,9	67,2	66,7
55–64	64,3	74,6	70,5
Всего	54,3	58,1	56,4
Село			
25–34	46,8	56,1	51,1
35–44	48,0	52,3	50,0
45–54	71,2	76,7	73,9
55–64	73,8	72,9	79,3
Всего	60,1	66,2	63,2
Вся выборка			
25–34	38,9	42,2	40,5
35–44	53,5	49,7	51,6
45–54	67,5	69,6	68,7
55–64	66,9	74,2	71,2
Всего	55,9	60,0	58,1

показателя среди женщин, проживающих в сельской местности, независимо от возраста ($p = 0,0001$). У мужчин такой закономерности выявлено не было (50,0 % против 41,1 %, $p = 0,090$). Распространенность повышенного АпоВ увеличивалась с возрастом, достигая 55,7 % в возрастной группе 55–64 года. В сельской местности частота встречаемости данного показателя была выше, чем в городе (50,0 % против 39,3 %, $p = 0,0001$).

Ассоциации показателей неблагоприятного липидного профиля с некоторыми хроническими симптомами/ХНИЗ представлены в табл. 6. Из нее следует, что повышенный уровень ХС или ЛПНП ассоциирован с наличием артериальной гипертензии, хронической болезни почек (ХБП), высокого риска по шкале SCORE и дорсопатии. Повышенный АпоВ ассоциировался с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ИБС/ИМ/инсультом, болезнями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ХБП, дорсопатией и высоким риском по шкале SCORE.

Связь дислипидемий с неблагоприятными исходами была оценена через 36 мес. За это время зарегистрировано 24 (1,5 %) случая смерти от всех причин, 17 (1,0 %) инсультов, 25 (1,5 %) ИМ и 15 (0,9 %) реваскуляризации коронарных артерий.

При оценке связи данного фактора риска со смертью от всех причин было выявлено, что в группе умерших

Таблица 4. Распространенность повышенного уровня липопротеидов низкой плотности в зависимости от возраста и места проживания (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Город			
25–34	65,9	69,1	67,5
35–44	83,7	81,9	82,7
45–54	90,6	87,0	88,6
55–64	87,0	88,7	88,0
Всего	80,8	81,9	81,4
Село			
25–34	80,9	80,5	80,7
35–44	94,0	84,1	89,4
45–54	96,6	91,7	94,1
55–64	90,5	91,5	91,1
Всего	90,9	87,7	89,3
Вся выборка			
25–34	69,2	71,4	70,3
35–44	86,5	82,4	84,4
45–54	92,4	88,2	90,1
55–64	87,9	89,4	88,8
Всего	83,5	83,3	83,4

было больше случаев дислипидемий по сравнению с группой живых (по общему ХС > 5 ммоль/л и/или ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л – 100,0 % против 83,9 % соответственно, $p = 0,032$; по АпоВ > 180 мг/дл – 79,2 % против 41,4 %, $p = 0,0001$). С учетом высокой частоты встречаемости дислипидемий, оцененных по общему ХС и ЛПНП в обеих группах, дальнейшего анализа их связи с неблагоприятными исходами не проводили.

Многомерный Сох-анализ пропорциональных рисков продемонстрировал связь между АпоВ > 180 мг/дл и конечной точкой (нескорректированное отношение шансов (ОШ) 5,74; 95 % ДИ 1,56–21,08; $p = 0,008$). После поправки на пол, возраст, социальный статус, место проживания, факторы риска и включения в анализ факторов по отношению правдоподобия выявлено, что АпоВ > 180 мг/дл был предиктором смерти от всех причин (ОШ 3,98; 95 % ДИ 1,48–10,70; $p = 0,006$).

Такие же результаты были получены при оценке взаимосвязи этого фактора с комбинированной конечной точкой. Установлено, что частота АпоВ > 180 мг/дл в группах развития и отсутствия конечной точки значимо различалась (90,5 % против 40,0 %, $p = 0,0001$). Нескорректированное ОШ (10,03; 95 % ДИ 4,35–23,13; $p = 0,0001$) и ОШ (7,12; 95 % ДИ 3,26–15,57; $p = 0,0001$) после поправки на ряд факторов также показали, что

Таблица 5. Распространенность повышенного уровня аполипопротеина В в зависимости от возраста и места проживания (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Город			
25–34	26,2	17,6	21,9
35–44	39,3	26,8	32,7
45–54	55,1	46,3	50,2
55–64	47,8	57,6	53,8
Всего	41,1	37,9	39,3
Село			
25–34	29,8	31,7	30,7
35–44	42,0	38,6	40,4
45–54	67,8	58,3	63,0
55–64	57,1	62,7	60,4
Всего	50,0	50,0	50,0
Вся выборка			
25–34	27,0	20,4	23,7
35–44	40,0	29,5	34,7
45–54	58,9	49,4	53,7
55–64	50,3	58,9	55,7
Всего	43,5	40,7	42,0

повышенный АпоВ является предиктором развития комбинированной конечной точки.

Обсуждение

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований показали, что существует прямая связь между уровнем ХС и риском развития ИБС. Фремингемское исследование показало, что риск возникновения ИБС постепенно увеличивается при уровне ХС 4–5 ммоль/л и резко возрастает, если концентрация поднимается до 5,7–6,2 ммоль/л [18].

В исследовании МЕРИДИАН-РО была выявлена большая распространенность дислипидемии (84,1 % населения). Исследование дислипидемий у лиц старше 30 лет в России показало частоту гиперхолестеринемии на уровне 65,2 % у мужчин и 62,2 % у женщин [4].

Данные, полученные в исследовании Всемирной организации здравоохранения MONICA, показывают, что наблюдались различия в уровне ХС в разных странах, и они могли достигать 40–45 %. Распространенность гиперхолестеринемии колебалась от 1,0 и 2,1 % у мужчин и женщин соответственно в г. Каунас (Литва) до 42,4 и 35,0 % соответственно в Северной Карелии (Финляндия) [3]. Данные исследования EURICA, опубликованные в 2012 г., также показали меньшую распространенность дислипидемий – 50,5 % среди российских пациентов и 57,1 % в общей выборке исследования – по сравнению с исследованием МЕРИДИАН-РО [19]. Такая высокая частота дислипидемий в Рязанской

Таблица 6. Ассоциации между неблагоприятным липидным профилем и некоторыми хроническими симптомами/хроническими неинфекционными заболеваниями (скорректировано по ожирению, эндотелиальной функции, полу, возрасту, месту проживания)

Заболевание/симптомы	ОХС > 5 ммоль/л или ЛПНП > 2,5 ммоль/л		АпоВ > 180 мг/дл	
	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	Отношение рисков	95 % доверительный интервал
Сахарный диабет	0,84	0,57–1,24	1,87*	1,38–2,54
Артериальная гипертензия	1,28*	1,08–1,51	1,44*	1,29–1,60
Ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда/инсульт	0,89	0,51–1,56	1,61*	1,05–2,46
Болезни желудочно-кишечного тракта	1,09	0,95–1,25	1,12*	1,02–1,24
Хроническая болезнь почек	1,97*	1,04–3,71	1,83*	1,28–2,62
Дорсопатия	1,19*	1,08–1,31	1,08*	1,02–1,15
Хронический кашель/бронхит/хроническая обструктивная болезнь легких	1,09	0,89–1,33	1,11	0,96–1,28
Бронхиальная астма	1,21	0,67–2,20	1,29	0,86–1,93
Риск по шкале SCORE > 5 %	1,78*	1,43–2,21	1,81*	1,61–2,03

* $p < 0,05$.

области может быть связана с тем, что в нашем исследовании как показатель дислипидемии мы использовали уровень ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л, а уровень общего ХС > 5 ммоль/л (учитывая, что Россия – территория высокого риска, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ), в то время как, например, в исследовании EURICA для определения дислипидемии использовался показатель ЛПНП $> 4,1$ ммоль/л, а показатель общего ХС не использовался [11, 19]. Однако согласно данным небольших когортных исследований, проведенных в нескольких регионах России и использовавших уровень общего ХС > 5 ммоль/л и ЛПНП $> 2,5$ – $3,0$ ммоль/л, частота дислипидемий была ниже и не превышала уровня 60,0 % [20–23]. Следует отметить, что в исследовании МЕРИДИАН-РО большая распространенность гиперхолестеринемии отмечалась у женщин, однако этот показатель был на грани статистической значимости. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ более характерной для нашей страны тенденцией является высокая частота данного показателя у мужчин [12].

В нашей работе обследованные лица имели высокую частоту повышенного ЛПНП. Однако такие же данные были получены и в исследовании ЭССЕ-РФ. Оно показало, что частота этого показателя повышалась с возрастом, достигая $77,4 \pm 0,63$ % среди лиц женского пола [12].

Исследование NHANES показало, что в США повышенный уровень ХС регистрировали у 57 % популяции, в то время как повышенный ЛПНП – только у 27 %, что более чем в 2 раза ниже, чем в России в целом и в Рязанском регионе в частности [24]. Такие различия могут быть связаны с наличием в странах национальных профилактических программ, которые способны снизить средние уровни показателей липидного спектра. Так, проект «Северная Карелия» продемонстрировал снижение содержания ХС в крови у жителей Финляндии с 1972 по 1982 г. на 21 % у мужчин и 23 % у женщин [25].

Региональные данные исследования ЭССЕ-РФ демонстрируют вариабельность частоты гиперхолестеринемии и повышенного уровня ЛПНП (> 3 ммоль/л) в регионах [12]. Это может быть связано с различными факторами, однако только климатическими условиями или географическим положением регионов это объяснить невозможно. Питание, социальное благополучие, наследственность также играют важную роль в развитии дислипидемии [24]. Так, например, в исследовании МЕРИДИАН-РО около 1/3 обследованных лиц ежедневно употребляли колбасные изделия. Но в целом во всех регионах питание является неоптимальным, что оказывало влияние на уровень липидных показателей [11].

Такие результаты исследований в Рязанском регионе и в целом в России демонстрируют необходимость развития направления первичной профилактики,

связанной с оптимизацией питания и снижением среднего уровня показателей липидного спектра.

Еще одним фактором, который может влиять на уровень липидов и в частности ЛПНП, является вариабельность измерений этого показателя. Более точным и надежным в данном случае является определение АпоВ. Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике (2016) также отмечают важность измерения АпоВ для оценки сердечно-сосудистого риска [10]. Однако на сегодняшний момент нет доказательств того, что он является лучшим предиктором неблагоприятных исходов, чем ЛПНП [10, 26].

В исследовании МЕРИДИАН-РО повышенный АпоВ встречался в 2 раза реже, чем повышенный уровень ЛПНП. Данный показатель не зависел от пола и был связан с возрастом. Его распространенность в нашей работе была выше, чем в исследовании NHANES или Корейском когортном исследовании [18, 27]. АпоВ может более точно отражать реальную ситуацию по дислипидемии в регионе. С учетом того, что его определение более стандартизировано, чем ЛПНП, необходимы дополнительные исследования, которые смогут ответить на вопрос, возможно ли использование АпоВ для скрининга нарушений липидного обмена.

При оценке ассоциаций в нашем исследовании была выявлена связь дислипидемии (по общему ХС > 5 ммоль/л и/или ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л) только с артериальной гипертензией, ХБП и дорсопатией. АпоВ > 180 мг/дл оказался более чувствительным и ассоциировался с наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС/ИМ/инсульта, болезней ЖКТ, ХБП и дорсопатий.

Данные, полученные из международных исследований, свидетельствуют о связи повышенного уровня ХС не только с атеросклерозом, но и другими ХНИЗ [28–30]. В основе этих ассоциаций лежит изменение липидного обмена, увеличение концентрации свободных жирных кислот, инсулинорезистентность и другие механизмы [28]. Кроме того, ряд заболеваний может приводить к повышению уровня липидов за счет развития метаболических нарушений, например ХБП [29]. У таких пациентов нередко встречаются нетрадиционные факторы риска (эндотелиальная дисфункция, воспаление, оксидативный стресс, анемия, недостаточное питание), которые могут усиливать влияние традиционных факторов [28–31].

Связь повышенных уровней АпоВ с целым рядом ХНИЗ свидетельствует о том, что данной категории обследованных лиц необходима интенсивная терапия дислипидемии для снижения сердечно-сосудистого риска.

Наиболее крупные исследования AMORIS и INTER-HEART показали важную роль АпоВ в развитии не только неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, но и атеросклероза [32–35]. Эти данные подтверждаются и рядом исследований, завершившихся

в последние годы [10, 26, 36–38]. В нашей работе при анализе неблагоприятных исходов ХНИЗ также было показано, что их наилучшим предиктором был АпоВ > 180 мг/дл. Это еще раз говорит о возможности включения данного показателя в программу скрининга дислипидемий у населения Рязанского региона.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования МЕРИДИАН-РО частота дислипидемий в Рязанском регионе была высокой и составила 84,1 %. Более неблагоприятный

липидный профиль был выявлен у жителей сельской местности, что требует проведения у них более интенсивных профилактических интервенций.

Неблагоприятные исходы ХНИЗ в исследовании МЕРИДИАН-РО ассоциировались с повышенным уровнем АпоВ, что следует учитывать при оценке атерогенных дислипидемий.

Ограничения исследования. С учетом вариабельности показателей липидного обмена и методики их анализа данное исследование может иметь ограничения при экстраполяции полученных данных на другие регионы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quehenberger O., Dennis E.A. The human plasma lipidome. *N Engl J Med* 2011;365(19):1812–23.
2. Lipid metabolites and pathways strategies (LIPID MAPS). Lipidomics gateway national institute of general medical sciences. Доступно по ссылке: <http://lipidmaps.org>; дата последнего обновления: 31/07/15 г.
3. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Oganov R.G., Shal'nova S.A., Kalinina A.M. Prophylactics of cardiovascular diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)].
4. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Cardiology: national guidelines. Ed. by E.B. Shlyakhto. 2nd revised edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].
5. Prospective Studies Collaboration, Lewington S., Whitlock G., et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370(9602):1829–39.
6. Verschuren W.M., Jacobs D.R., Bloemberg B.P. et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274(2):131–6.
7. Chen Z., Peto R., Collins R. et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991;303(6797):276–82.
8. Ford E.S., Mokdad A.H., Giles W.H., Mensah G.A. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003;107(17):2185–9.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.
10. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315–81.
11. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of infectious diseases' risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of ESS-RF studies. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prophylactics 2014;13(6):4–11. (In Russ.)].
12. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина 2016;19(1):15–23. [Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Analysis of prevalence of indices, characterizing the atherogeneity of the spectrum of lipoproteins at residents of the Russian Federation (by the data of the ESSE-RF studies). *Profilakticheskaya meditsina* = Prophylactic Medicine 2016;19(1):15–23. (In Russ.)].
13. Якушин С.С., Шальнова С.А., Потемкина Р.А. и др. Опыт организации эпидемиологического исследования факторов риска неинфекционных заболеваний в Рязанской области (по результатам пилотного проекта МЕРИДИАН-РО). Профилактическая медицина 2012;15(6):20–4. [Yakushin S.S., Shal'nova S.A., Potemkina R.A. et al. Experience of the organization of the epidemiologic study of non-infectious diseases' risks' factors in Ryazan region (by results of MERIDIAN-RO pilot project). *Profilakticheskaya meditsina* = Prophylactic Medicine 2012;15(6):20–4. (In Russ.)].
14. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(6 Прил. 2):2–64. [Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G. et al. National recommendations for cardiovascular prophylactics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prophylactics 2011;10(6 Suppl. 2):2–64. (In Russ.)].
15. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987–1003.
16. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age standardization of rates: a new who standard. GPE Discussion Paper Series: No 31, EIP/GPE/EBD World Health Organization, 2001. Pp. 1–14.
17. Распределение численности населения по полу и возрасту на 1 января 2012 года. Доступно по ссылке: <http://ryazan.gks.ru>. [Prevalence of the population by sex and age by January 1 2012. Available at: <http://ryazan.gks.ru>. (In Russ.)].
18. Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P. et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 9th edn. Elsevier, 2015.
19. Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских

- странах (по результатам исследования EURIKA). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11(1):11–6.
- [Boytsov S.A. Structure of factors of the cardiovascular risk and the quality of measures for its prophylactics in the primary healthcare chain in Russia and European countries (by results of EURIKA studies). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prophylactics 2012;11(1):11–6. (In Russ.)].
20. Ооржак Н.С., Каскаева Д.С., Петрова М.М. и др. Особенности факторов риска артериальной гипертензии в организованной популяции мужчин города Кызыла. Сибирское медицинское обозрение 2012;75(3):45–8. [Oorzhak N.S., Kaskaeva D.S., Petrova M.M. et al. Peculiarities of the arterial hypertension risk factors in the organized population of men of the town of Kyzyl. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2012;75(3):45–8. (In Russ.)].
21. Штарик С.Ю. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. Забайкальский медицинский вестник 2015;(2):113–8. [Shtarik S.Yu. Prevalence of cardiovascular diseases' risks factors at railroad employees with arterial hypertension. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin 2015;(2):113–8. (In Russ.)].
22. Абдурасулов К.Д., Дурбелова Б.Н. Липидный спектр крови среди неорганизованной популяции г. Ханты-Мансийска. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева 2015;1(1):27–31. [Abdurasulov K.D., Dubelova B.N. Lipid blood spectrum among the non-organized population of the city of Khanty-Mansiisk. Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva = Herald of I.K. Ahunbaev KSMA 2015;1(1):27–31. (In Russ.)].
23. Абусуев С.А., Асадулаева М.Н. Распространенность компонентов метаболического синдрома в различных этнических группах населения Дагестана. Сборник тезисов VII Всероссийского диabetологического конгресса. М., 2015. С. 222. [Abusuev S.A., Asadulaeva M.N. Prevalence of metabolic syndrome components in different ethnic groups of Dagestan population. Volume of proceedings of the VII All-Russian diabetological congress. Moscow, 2015. P. 222. (In Russ.)].
24. Blumenthal R.S., Foody J.A., Wong N.D. et al. Preventive cardiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: 1st edn. Saunders, 2011.
25. Пуска П., Варттиайнен Э., Паатикайнен Т. и др. Проект «Северная Карелия»: от Северной Карелии до проекта национального масштаба. Хельсинки: Издательство Университета Хельсинки, 2011. [Puska P., Vartiainen E., Paatikainen T. et al. "North Karelia" project: from North Karelia to the national scale project. Helsinki: Helsinki University Edition, 2011. (In Russ.)].
26. Frank S., Kostner G. Lipoproteins – role in health and diseases. InTech, 2012.
27. Hwang Y.C., Park C.Y., Ahn H.Y., Cho N.H. Prediction of future development of cardiovascular disease with an equation to estimate apolipoprotein B: A community-based cohort study. Medicine (Baltimore) 2016;95(24):e3644.
28. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009;5(3):150–9.
29. Tsimihodimos V., Mitrogianni Z., Elisaf M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. Open Cardiovasc Med J 2011;5:41–8.
30. Kes P., Bašić-Kes V., Furic-Cunko V. et al. Dyslipidemia and stroke in patients with chronic kidney disease. Acta Med Croatica 2014;68(2):141–9.
31. Angeli V., Llodrá J., Rong J.X. et al. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization. Immunity 2004;21(4):561–74.
32. Contois J.H., McConnell J.P., Sethi A.A. et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Clin Chem 2009;55(3):407–19.
33. Walldius G., Jungner I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001;358(9298):2026–33.
34. Holme I., Aastveit A.H., Jungner I. et al. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MORTALITY RISK study (AMORIS). J Intern Med 2008;264(1):30–8.
35. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364(9438):937–52.
36. Sandhu P.K., Musaad S.M., Remaley A.T. et al. Lipoprotein Biomarkers and Risk of Cardiovascular Disease: A Laboratory Medicine Best Practices (LMBP) Systematic Review. J Appl Lab Med 2016;1(2):214–29.
37. Yeboah J., McClelland R.L., Polonsky T.S. et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA 2012;308(8):788–95.
38. Tada H., Melander O., Louie J.Z. et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. Eur Heart J 2016;37(6):561–7.