

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр питания  
биотехнологии и безопасности пищи**

*На правах рукописи*

**Дербенева Светлана Анатольевна**

**ПИЩЕВОЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ  
ДИСЛИПИДЕМИЙ И РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ  
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ  
ДИЕТОТЕРАПИИ**

**3.1.30 - «Гастроэнтерология и диетология»**

**Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор  
Погожева Алла Владимировна

Москва - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Дислипидемия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	15
1.2. Питание в коррекции дислипидемии.....	23
1.2.1. Системы питания.....	23
1.2.2. Пищевые вещества.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов.....	51
2.2. Методы обследования.....	65
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЕЙ IIА, IIБ и IV ТИПА.....	73
3.1. Изучение клинического статуса пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов.....	73
3.2. Изучение параметров антропометрии и композиционного состава тела пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов.....	92
3.3. Изучение энергетического обмена пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов.....	95
3.4. Изучение фактического питания пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов.....	98
3.5. Изучение биомаркеров пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией IIА, IIБ и IV типов.....	105
3.6. Однофакторное прогнозирование рисков развития заболеваний.....	119
3.7. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров пищевого статуса.....	125
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ АНТИАТЕРОГЕННОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ.....	130
4.1. Оценка эффективности применения стандартной диетотерапии антиатерогенной направленности.....	130
4.2. Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной фитостеринами.....	136
4.3. Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной пищевыми волокнами.....	140

4.3.1. Растворимые пищевые волокна, альгинаты.....	140
4.3.2. Растворимое волокно акации.....	144
4.3.3. Нерастворимые пищевые волокна.....	147
4.4. Оценка эффективности гипополипидемического действия диетотерапии, обогащенной ПНЖК $\omega$ -3.....	149
4.4.1. ПНЖК $\omega$ -3 в дозе 300-1400 мг в сутки.....	149
4.4.2. ПНЖК $\omega$ -3 в дозе 3 г в сутки.....	152
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	155
5.1. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного соевым белком, ПНЖК $\omega$ -3 и растворимыми пищевыми волокнами, у пациентов с гиперлипопротеидемией ПБ типа.....	155
5.2. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта с пониженным содержанием жира и модификацией жирнокислотного состава у пациентов с гиперлипопротеидемией ПБ типа.....	165
5.3. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного фитостеринами и витамином Е, у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА типа.....	170
5.4. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного растворимыми пищевыми волокнами у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА типа.....	182
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	189
ВЫВОДЫ.....	205
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	207
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	212

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов, во всем мире относятся к наиболее распространенным неинфекционным заболеваниям. На долю которых, по оценкам экспертов, в мире приходится 31% всех смертей [22, 82].

Основной механизм развития ССЗ заключается в формировании и прогрессировании процессов атеросклероза, представляющего собой прогрессирующее заболевание кровеносных сосудов.

Согласно концепции факторов риска развития ССЗ, к основным из них относятся артериальная гипертония (АГ), дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и сахарный диабет 2 типа (СД2), а также поведенческие факторы риска, такие как курение, неоптимальное питание и отсутствие физической активности.

Доказано, что управляя факторами риска, связанными с атеросклерозом, можно замедлить (или даже обратить вспять) развитие заболевания и, в конечном итоге, снизить риск ССЗ [189].

По современным представлениям, главной причиной развития АС является дислипидемия - метаболическая аномалия, сопровождающаяся увеличением в крови циркулирующих концентраций холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ). Она характеризуется также повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и часто сочетается с низкими концентрациями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышенным уровнем ТГ, главным образом в виде богатых ТГ липопротеинов (ЛП), таких как хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утверждает, что распространенность ДЛП с поправкой на возраст в Азиатско-Тихоокеанском регионе (включая Корею, 30,3%) намного ниже, чем в Северной и Южной Америке (47,7%) или в Европе (53,7%) [300].

Основной целью лечения и профилактики ССЗ является снижение концентрации ХС ЛПНП [7, 14, 189].

При этом, принятие здорового питания и образа жизни должно быть основным правилом при стремлении снизить концентрацию ХС ЛПНП (и ТГ). И, в зависимости от тяжести ДЛП и общего показателя сердечно-сосудистого риска (ССР), может быть рекомендована дополнительная фармакологическая терапия.

Многочисленные исследования первичной и вторичной профилактики показали значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий на 25-35% при терапии статинами [73, 155]. Тем не менее, несмотря на современную статинотерапию, достаточно часто сохраняется остаточный риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [97]. Рекомендуемое снижение уровня ХС ЛПНП достигается, в лучшем случае, у скромных 52% пациентов со стабильной ИБС и умеренной или тяжелой ишемией. К сожалению, доля пациентов с высоким и очень высоким ССР, которые достигают адекватного снижения уровня ХС ЛПНП (<70 мг / дл) в реальной клинической практике, часто составляет менее половины. Это указывает на необходимость более агрессивного лечения ДЛП у пациента и смещения терапевтического фокуса на альтернативные способы.

Убедительно доказана ключевая роль питания, как в риске развития АССЗ, так и в их профилактике [23, 103, 302].

Еще в 1953 году Ансель Киз опубликовал предположение о связи между пищевыми жирами и ССЗ, а 5 лет спустя в его исследовании «Семь стран» начался сбор данных в попытке установить взаимосвязь между питанием и ССЗ [147, 233]. Тогда же была продемонстрирована связь между увеличением содержания насыщенных жирных кислот (НЖК) в рационе и повышением уровня ОХС и ХС ЛПНП.

Позже была изучена корреляционная связь между потреблением насыщенных и транс-изомеров жирных кислот, а также пищевого холестерина со смертностью от ИБС. Показано что увеличение потребления ХС в количестве 100 мг на 1000 ккал/сутки способствует повышению уровня общего ХС (ОХС) в сыворотке крови на 12%. В то же время снижение ОХС в сыворотке крови на 1% сопряжено со снижением риска ИБС на 2-5% [104, 181, 249].

Известно также, что уменьшение доли НЖК в рационе и их частичная замена на полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) снижает риск заболеваний, и особенно фатальных сердечно-сосудистых (СС) событий.

Низкое потребление ПНЖК  $\omega$ -3 ассоциировано с более высокой частотой внезапной смерти от остановки сердца, тогда как при их потреблении дважды в неделю, либо при включении в рацион жирной рыбы и орехов, отмечается снижение риска на 45-70% [211, 264].

Растет интерес к использованию природных гиполипидемических соединений, которые могут отсрочить или исключить назначение медикаментозной терапии. Эти соединения могут быть включены как часть рациона питания, в виде отдельных пищевых продуктов или в качестве пищевых компонентов, входящих в состав биологически активных добавок к пище (БАД) [32, 95, 122]. В частности, потребление 2 г/сут фитостеринов (ФС),

в качестве дополнения к рациону, является одним из рекомендуемых диетических вмешательств для лечения ДЛП [46].

Метаанализ проспективных когортных исследований показал значительную связь между приемом пищевых волокон (ПВ) и снижением риска общей смерти от всех причин на 16–23%, а также смерти от ССЗ и ИБС [172, 201]. Дополнительное потребление ПВ в дозе 7–10 г/сут обратно пропорционально связано со снижением смертности от ССЗ на 9% и ИБС на 9–11% [172].

Адекватная диетотерапия ДЛП должна иметь несколько целей:

- 1) Оптимизация лечения при отсутствии терапии статинами
- 2) Оптимизация снижения ХС ЛПНП в сыворотке крови при непереносимости статинов
- 3) Управление остаточным риском, связанным с липидами, отличными от ХС ЛПНП
- 4) Управление остаточным риском, не опосредованным липидами
- 5) Дополнение к образу жизни для людей с высоким пожизненным риском АССЗ

Технология персональной диетотерапии больных АССЗ должна быть основана на оценке их пищевого статуса (ПС). Для адекватной оценки которого необходимо использование многоуровневого методического подхода, включающего в себя клиническое обследование больного и оценку его фактического питания, оценку композиционного состава тела, показателей метаболометрии, исследование биохимических маркеров пищевого и метаболического статуса.

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе имеется только разрозненная и крайне незначительная информация о компонентах ПС у пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) и АССЗ. Не проводились исследования по изучению особенностей ПС у пациентов с разными типами атерогенных дислипидемий. Не разработаны способы направленной коррекции его нарушений в зависимости от их индивидуальных особенностей, типа нарушения липидного обмена и тяжести заболевания.

Однако, только комплексный подход к проблеме - назначение традиционной медикаментозной гиполипидемической терапии, на фоне диетотерапии с применением специализированных пищевых продуктов (СПП) и/или биологически активных веществ (БАВ) с учетом вероятных и имеющихся у пациента нарушений ПС, даст возможность увеличить результативность лечения ДЛП, достигнуть полноценной профилактики развития атеросклероза и его клинических форм (прежде всего АГ и ИБС), снизить смертность больных и финансовые затраты на их лечение.

### **Цель исследования**

Изучить особенности фактического питания и пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов и разработать систему их персонализированной гиполипидемической диетотерапии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить фактическое питание, пищевой статус и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов.
2. Разработать алгоритм многоуровневой диагностики нарушений питания, пищевого статуса и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов.
3. Оценить эффективность включения пищевых веществ с гиполипидемическими свойствами (фитостеринов, пищевых волокон, ПНЖК  $\omega$ -3) в стандартный рацион пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов.
4. Провести оценку эффективности включения специализированных пищевых продуктов гиполипидемической направленности в стандартный рацион пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов.
5. Разработать систему персонализированной гиполипидемической диетотерапии атерогенных дислипидемий с целью первичной и вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### **Научная новизна**

Впервые на основании комплексного изучения питания и пищевого статуса пациентов с различными нарушениями липидного обмена показано, что по сравнению с другими типами ГЛП у пациентов с гиперхолестеринемией отмечается более высокое потребление общего и насыщенного жира, самая низкая скорость его окисления, наименьшая масса тела, ИМТ, при наибольшей частоте встречаемости и тяжести течения атеросклеротической болезни.

Впервые установлено, что характерной особенностью питания и пищевого статуса пациентов с гипертриглицеридемией является наибольшая по сравнению с другими типами ГЛП масса тела, индексы массы и формы тела, величина энерготрат покоя, скорость окисления макронутриентов (белков, жиров и углеводов), на фоне более высокой калорийности их рациона и содержания в нем углеводов.

Впервые выявлены конкретные показатели пищевого статуса пациентов с атерогенными ГЛП, которые можно использовать в качестве маркеров прогнозирования

риска развития различных форм ИБС: безболевого ишемии миокарда, ПИКС, проведенного оперативного лечения в виде аорто-коронарного шунтирования, стенокардии напряжения I-II ФК.

Разработан алгоритм многоуровневой диагностики нарушений питания, пищевого статуса и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов. Данный алгоритм учитывает этапность и необходимый объем лабораторных и клиничко-инструментальных обследований в ЛПУ Российской Федерации с целью верификация типа ГЛП и тяжести АСБ, стратификация риска ССО, определения персональных потребностей в энергии и нутриентах.

Установлен дозозависимый эффект включения фитостеринов, ПНЖК  $\omega$ -3 и пищевых волокон в стандартный рацион пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов.

Разработаны новые специализированные пищевые продукты (СПП) и доказана их эффективность при персонализированном включении в диету больных с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов: СПП диетического лечебного питания «Смесь сухая для белкового коктейля»; СПП с пониженным содержанием жира и модификацией жирнокислотного состава («Масло диетическое»); СПП «Спред растительно-жировой с массовой долей жира 50%, добавлением витамина Е и фитостеринов»; СПП, обогащенный растворимыми пищевыми волокнами («Кисель с пектином»).

Разработана система персонализированной гиполипидемической диетотерапии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, развивающихся на основе атерогенных дислипидемий.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В настоящем исследовании на основе комплексного изучения фактического питания и пищевого статуса продемонстрированы их отличительные особенности у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов, что позволяет определять приоритеты при разработке персонализированной гиполипидемической диетотерапии.

Проведенная оценка эффективности включения пищевых веществ с гиполипидемическими свойствами (фитостеринов, пищевых волокон, ПНЖК  $\omega$ -3) в стандартный рацион пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов показала возможность персонализации базисной диетотерапии.

Персонализация диеты пациентов с атерогенными дислипидемиями, связанная с включением в нее фитостеринов, ПНЖК  $\omega$ -3 или пищевых волокон, повысит комплаентность и эффективность лечения.



В результате проведенной апробации специализированных пищевых продуктов доказано их гиполипидемическое действие, что позволяет рекомендовать включение этих СПП в персонализированную диетотерапию пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов, проводимую как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

Систему персонализированной гиполипидемической диетотерапии рекомендовано использовать: для совершенствования оказания медицинской помощи лицам с гиперлипопротеидемией; при разработке и обосновании профилактических и лечебных программ оказания медицинской помощи лицам с ССЗ; для включения в программу обучения на кафедрах диетологии и нутрициологии; при разработке стратегий профилактики ССЗ и ФР на популяционном и индивидуальном уровне.

### **Методология и методы исследования**

Проведено нерандомизированное исследование фактического питания, клинического и пищевого статуса у 2188 взрослых лиц с заболеваниями ССС и ожирением, поделенных по типу гиперлипопротеидемии, а также 12 рандомизированных исследований вариантов диетологического воздействия у пациентов с гиперлипопротеидемией. Для изучения клинико-метаболических особенностей их пищевого статуса и эффективности диетотерапии применялся комплекс клинико-anamnestических, антропометрических, лабораторно-инструментальных и статистических методов исследования. Метод ранговой корреляции Спирмена позволил выявить связи между параметрами инструментальной, лабораторной диагностики ПС и фактического питания, а однофакторный анализ - наиболее значимые факторы риска развития ИБС. Аналитическое исследование наиболее значимых параметров изучаемых аспектов пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией послужило основой для разработки системы его многоуровневой диагностики у пациентов с гиперлипопротеидемией и системы персонализированной диетотерапии при гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При разработке персонализированной гиполипидемической диетотерапии необходимо учитывать особенности питания и ПС пациентов с различными типами атерогенных гиперлипопротеидемий, их связь с клинической симптоматикой и тяжестью течения ССЗ. АСБ чаще диагностируется у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА и ПБ типов, а сахарный диабет 2 типа и гиперурикемия - у пациентов с гиперлипопротеидемией IV типа.

2. Наибольшее потребление жира (за счет насыщенных жирных кислот -НЖК) и низкая скорость его окисления по сравнению с лицами с нормолипидемией (НЛП) отмечены

у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА типа. У лиц с гиперлипопротеидемией IV типа по сравнению с НЛП выявлены большая энергетическая ценность рациона и содержание в нем углеводов, изменения состава тела, энергетического обмена, некоторых биомаркеров ПС (ТГ, глюкозы, мочевой кислоты и АЛТ), что характеризует этот тип как «дислипидемию, связанную с метаболизмом». Особенностью пациентов с гиперлипопротеидемией ПБ типа являются наиболее выраженные изменения биомаркеров ПС, характеризующих липидный, углеводный и пуриновый обмен.

3. Обогащение пищевыми веществами гиполипидемического действия (фитостеринами, пищевыми волокнами, ПНЖК  $\omega$ -3) стандартного рациона, способствует повышению его гиполипидемического эффекта: редукции в сыворотке крови уровня ОХС на 14-27% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП на 11-35% ( $p < 0,05$ ), ТГ на 7-49% ( $p < 0,001$ ).

4. С целью коррекции нарушений ПС пациентам с гиперлипопротеидемией ПА типа необходимо дополнительное включение в рацион ФС в количестве 1,5 г/сут., повышение содержания ПВ до 30 г/сут, лицам с ГЛП IV типа - увеличение потребления ПНЖК  $\omega$ -3 - до 3-4 г/сут. и ПВ до 30 г/сут. Для пациентов с гиперлипопротеидемией ПБ типа целесообразно проведение лечебных мероприятий, назначаемых при гиперлипопротеидемии ПА типа и гиперлипопротеидемии IV типа.

5. При выработке тактики персонализации диетотерапии пациентам с гиперлипопротеидемией необходимо учитывать не только ее тип, но и выраженность атеросклеротического процесса, риска развития осложнений ССЗ и смертности от них в ближайшие 10 лет. Ее главная задача – достижение целевых уровней ХС ЛПНП для первичной и вторичной профилактики развития ССЗ.

### **Внедрения**

Результаты исследования внедрены в работу отделения сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», в учебный процесс на кафедре гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на кафедре диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и на кафедре диетологии и клинической нутрициологии ФНМО МИ РУДН. Внедрены в разработку проведения научных исследований ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» № ЕГИСУ НИОКТР АААА-А17-117032750160-9 «Разработка технологии диетической коррекции нарушений метаболического статуса у больных с ишемической болезнью сердца в системе комплексной предоперационной подготовки» и № ЕГИСУ НИОКТР АААА-А19-119031290021-7 «Диагностика, профилактика и диетотерапия больных с алиментарно-зависимыми заболеваниями».

## Публикации

По материалам диссертации опубликовано **92** работы, в том числе **3** национальных руководства, **1** руководство для врачей, **6** монографий, **1** методические рекомендации, **22** статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них **16** статей в журналах, индексируемых в базах данных «Web ofscience» и «Scopus».

### Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными, достаточным числом наблюдений, использованием общепринятых методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала.

Результаты работы были доложены на международных и всероссийских научных мероприятиях, в том числе на IX Всероссийском конгрессе с международным участием «Здоровое питание населения России», Москва, 2005; IX Международном конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание», Москва, 2005; I World Congress of Public Health Nutrition, Barselona, 2006; XIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2007; 8th International Symposium of Obesity and Related diseases, Albena, Bulgaria, 2009; 19th International Congress of Nutrition, Bangkok, Thailand, 2009; World Congress of Cardiology, Beijing, China, 2010; World Congress of Obesity, Stockholm, Sweden, 2010; 9th International Congress on Coronary Artery Disease (ICCAD), Venice, Italy, 2011; 80th EAS Congress, Milan, Italy, 2012; XV Всероссийском конгрессе диетологов и нутрициологов с международным участием "Здоровое питание: от фундаментальных исследований к инновационным технологиям", Москва, 2014; IV Международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 2015; XVII Всероссийском конгрессе диетологов и нутрициологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Лечебное, профилактическое и спортивное питание», Москва, 2018; VIII научно-образовательном конгрессе кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием, посвященный 80-летию Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, 2018; IV межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, Рязань, 2018; конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и Содружества Независимых Государств "Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний", Душанбе, Таджикистан, 2019; VIII международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 2020; Национальном конгрессе терапевтов, Москва, 2020; Конгрессе с международным участием "Сердечная недостаточность", Москва, 2020; IV (XXVII) Национальном конгрессе

эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2021; Всероссийском совещании специалистов по гигиене питания, Серпухов, 2021; Всероссийском форуме "Здоровье нации - основа процветания России", Москва, 2019; Российском национальном конгрессе кардиологов, 2018-2022; образовательном форуме «Российские дни сердца», 2018-2023; Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов", Ташкент, Узбекистан, 2022; XIX Всероссийском конгрессе Артериальная гипертензия 2023: современное состояние проблемы, Москва, 2023; XII международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 2023; Международной научно-практической конференции «Современные проблемы научной деятельности. Перспективы внедрения научных технологий», Иркутск, 2023.

### **Личный вклад автора**

В работе над диссертацией автор лично сформулировал цель и задачи научной работы, разработал дизайн исследования и провел анализ современной литературы по изучаемой проблеме. Автором лично проведен сбор первичных материалов, проведена оценка фактического питания методом частотного анализа, выполнены антропометрические исследования, биоимпедансометрия и определение энерготрат покоя методом непрямой респираторной калориметрии. Автором лично сформирована база данных, проведена статистическая обработка материалов исследования, проведен анализ полученных результатов, подготовлены к публикации статьи по теме диссертации, написана и оформлена рукопись.

### **Соответствие диссертации области исследования и паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование посвящено актуальной проблеме диетологии - определению специфических особенностей пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов и разработке персонализированной гиполипидемической диетотерапии больных с ГЛП. Полученные результаты характеризуют различия в фактическом питании, клинических, инструментальных и лабораторных параметрах пищевого статуса у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов, что определяет приоритетность направления необходимой диетотерапии. Разработанные схемы комбинированной фармако- и диетотерапии позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с данным заболеванием.

Таким образом, диссертация соответствует следующим пунктам раздела Направления исследований паспорта специальности 3.1.30. – «Гастроэнтерология и диетология»:

п. 14. Изучение и развитие научных представлений клинической и экспериментальной медицины, молекулярной биологии, физиологии человека, генной инженерии и медицинской

информатики применительно к процессам разработки и производства инновационных специализированных пищевых продуктов диетического профилактического и диетического лечебного питания с целью снижения рисков развития социально-значимых заболеваний алиментарной природы.

п. 15. Теоретическое и клиническое обоснование новых подходов к организации диетического профилактического и диетического лечебного питания при различных заболеваниях в лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждениях, в том числе к организации нутритивной поддержки в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

п. 16. Эпидемиология питания. Изучение структуры питания различных групп детского и взрослого населения и связанных с ними рисков развития алиментарно-зависимых заболеваний. Разработка рационов для различных возрастно-половых групп населения, основанных на принципах здорового питания, с учетом климато-географических, национальных, конфессиональных, территориальных и других особенностей. Профилактика неинфекционных заболеваний, связанных с недостаточностью или избыточностью питания.

п. 17. Диагностика нарушений пищевого статуса человека, основанная на характеристике фактического питания, особенностей физического развития, антропометрических показателей, состава тела, метаболического статуса, биомаркеров и генотестирования.

п. 19. Разработка принципов и подходов к профилактике и диетотерапии заболеваний на основе анализа пищевого статуса с использованием методов нутригеномики, нутрипротеомики, нутриметабомики и нутримикробиомики.

п. 20. Разработка научных основ диетотерапии с использованием новых видов пищевых продуктов, специализированных пищевых продуктов диетического профилактического и диетического лечебного питания с учетом специфики диетотерапии различных заболеваний и прогностических рисков нарушения метаболизм.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 241 странице компьютерной верстки, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материал и методы, 3 главы результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 305 источников (35 отечественных и 270 иностранных). Работа содержит 92 таблицы, 31 рисунок.

### **Этическая экспертиза**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В разделе использованы данные собственных публикаций [11, 24].

### 1.1. Дислипидемия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

По данным Европейской кардиологической сети и Европейского общества кардиологов, около 4 миллионов человек в Европе и около 1,5 миллиона человек в Европейском союзе ежегодно умирают от ССЗ [114, 299]. Хотя общие показатели смертности от инсульта и ИБС снижаются, ССЗ остаются ведущей причиной смерти в Европейском Союзе (37%), особенно в Центральной и Восточной Европе [115, 134].

Следует отметить, что Россия входит в число мировых лидеров по показателям заболеваемости и смертности от данной патологии. Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, что практически в 2 раза выше, чем в США [204].

Благодаря современным методам диагностики и лечения последние годы в Российской Федерации наметилась тенденция к постепенному снижению смертности от ИБС [7]. При этом, несмотря на некоторые положительные тенденции по отдельным нозологическим формам, за последние 25 лет в РФ продолжает отмечаться общий рост ССЗ. В связи с чем особенно большое внимание уделяется вопросам профилактики сердечно-сосудистых (СС) событий посредством изменения образа жизни.

В частности, наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в РФ получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек [1]. По результатам которого, распространенность гиперхолестеринемии (при уровне ОХС  $>5,0$  ммоль/л) в среднем составила 58,4%. Причем, существенных различий уровня ОХС у мужчин и женщин не выявлено. Однако, выявлено увеличение практически в 2 раза распространенности гиперхолестеринемии (ГХС) с возрастом - от 37,7% в возрастной группе 25-34 года до 74,5% среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет ( $p < 0,01$ ) [15].

Результаты исследования ЭССЕ-РФ выявили также в популяции выраженное повышение уровня ОХС ( $> 6,2$  ммоль/л) у 23% лиц, и выраженное повышение уровня ХС ЛНП ( $> 4,2$  ммоль/л) у 20,6% лиц [18].

Результаты других исследований показывают, что происходящие изменения в фактическом питании населения сопровождаются увеличением потребления продуктов животного происхождения, насыщенных и транс-изомеров жирных кислот, снижением потребления цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей [4,132]. Следствием этих изменений и явился наблюдаемый в последнее время рост алиментарно-зависимых

заболеваний (АЗЗ), особенно Ож, СД2, ССЗ и некоторых видов онкологических заболеваний, которые становятся все более важными причинами инвалидности и преждевременной смерти, способствуют увеличению бремени экономического ущерба и нагрузки на систему здравоохранения [1-3, 34].

С клинической и практической точки зрения, из множественных АЗЗ наиболее значимыми являюся атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), представляющие собой клинические проявления и/или осложнения процессов атерогенеза в организме человека. К АССЗ относятся ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации [33, 64].

По определению ВОЗ атеросклероз представляет собой вариабельную комбинацию изменений интимы (внутренней оболочки артерий), включающую накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани и компонентов крови, с последующей кальцификацией и сопутствующими изменениями меди (средней оболочке артерии). Протекать АС в течение длительного времени может бессимптомно, лишь со временем приводя к появлению клинических проявлений АСБ в виде стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающейся хромоты или же к непосредственной манифестации в виде инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной смерти. Часто инфаркт миокарда или внезапная смерть вследствие разрыва атеросклеротической бляшки, не обтурирующей просвет артерии становится первым проявлением ИБС [26].

Главными причинно-связанными и модифицируемыми ФР АССЗ являются аполипопротеин-В (апоВ)-содержащие липопротеины в крови (среди них самыми распространенными являются ЛПНП), высокое АД, курение, ожирение и СД2, которые представляют собой 5 из 10 самых серьезных ФР смертности от всех причин во всем мире [176, 215].

Вероятность их развития связана с нарушением структуры питания (чрезмерным потреблением натрия и обработанных пищевых продуктов; добавленным сахаром; нездоровыми жирами; низким потреблением фруктов и овощей, цельного зерна, клетчатки, бобовых, рыбы и орехов), а также с недостатком физических упражнений, избыточной массой тела и ожирением, стрессом, употреблением алкоголя или курением [7, 22, 82, 98, 141].

Большое количество научных данных свидетельствует о том, что питание может быть основным профилактическим фактором СС заболеваемости и смертности (ССС). Оно играет важную роль в управлении такими факторами риска, как избыточная масса тела, АГ, СД2 или ДЛП [13, 15, 23, 27, 35, 92, 176, 185].



### Дислипидемия

Понятие ДЛП включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Дислипидемии – это состояния, при которых концентрации липидов и липопротеидов (ЛП) крови выходят за пределы нормальных или оптимальных значений. Они могут быть вызваны как первичными (наследственными), так и вторичными (приобретенными) причинами [13].

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

В настоящее время ВОЗ принята классификация гиперлипидемий, предложенная D. Fredrickson в 1965 г [125], по которой выделяется несколько фенотипов (таблица 1).

Таблица 1- Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ

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

Крупнейшим проспективным исследованием показавшим взаимосвязь ДЛП с риском развития ССЗ является исследование MRFIT (MultipleRiskFactorInterventionTrial), в котором, у 361662 обследованных мужчин в возрасте от 35 до 57 лет были определены основные ФР ИБС, включая параметры липидограммы. В этом исследовании впервые был определен пороговый уровень ОХС (составляющий 5,2 ммоль/л), при котором регистрируется значительный прирост смертности от ИБС. Показано, что абсолютный риск ИБС при самых высоких средне-популяционных значениях ОХС был в 20 раз выше, чем при наиболее низких уровнях (равных 4,7 ммоль/л) [80].

Мета-анализ 4-х крупных проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемского, MRFIT, CoronaryPrimaryPreventionTrial, LipidResearchClinic) выявил зависимость повышения уровня ХС ЛПВП (на 1 мг/дл) со снижением риска ИБС (на 2-3%), независимо от других ФР, включая ХС ЛПНП [140, 152, 186].

В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32% у мужчин и на 76% - у женщин. По данным FraminghamStudy (крупнейшего эпидемиологического исследования) уровень ТГ более 1,7 ммоль/л означает значимо более высокий риск развития ССО [86].

Терапия, снижающая уровень ХС ЛПНП, уменьшает СС события. Все ЛП содержат ХС, который накапливается в стенке артерии и оказывает провоспалительное действие [85].

Воспаление, которое возникает, когда ДЛП приводит к отложению ХС ЛПНП в стенке кровеносных сосудов, все чаще признается терапевтической мишенью при лечении атеросклероза [229]. Недавние исследования возобновили интерес к ССР, связанному с гипертриглицеридемией (ГТГ) и ГЛП(а) [67, 68, 100].

Появляется все больше свидетельств того, что повышенные уровни других классов ЛП, содержащих в основном ТГ, также связаны с ССР [55, 78, 128].

Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), богатые ТГ, могут оказывать прямое влияние на развитие атеросклероза, поскольку они могут проникать в стенку артерии и вызывать развитие атероматозной бляшки [177].

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

Хорошо известно, что повышенная доступность липидов вызывает изменения липидного обмена в сердечных миоцитах ( $\beta$ -окисление и этерификация), что приводит к его серьезным нарушениям. Усиленная доставка жирных кислот (ЖК) провоцирует избыточный синтез ТГ и накопление этих кислот в периферических тканях, в том числе в таких, как ткани сердца. Это повышенное накопление липидов в сердце может быть показателем перегрузки липидами и маркером нарушения метаболизма ЖК [154, 175].

Хотя процесс увеличения внутриклеточного накопления липидов – это не только превращение ЖК в ТГ, но также этерификация их в более биоактивные липидные пулы, такие как сфинголипиды и их основные фракции, особенно сфинганин, церамид (CER) и сфингозин. Известно, что повышенное содержание основного желудочкового сфинголипида

– CER, усиливает липотоксичность и в качестве медиатора апоптоза способствует гибели клеток [36, 154].

Во многих исследованиях сообщалось, что отложение CER также изменяет передачу сигналов инсулина и инсулинозависимый метаболизм липидов и глюкозы посредством активации протеинфосфатазы 2, что в конечном итоге приводит к дефосфорилированию протеинкиназы B и оказывает ингибирующее воздействие на поглощение глюкозы [292].

Более того, накопление CER способствует нарушению окислительного функционирования митохондрий, а также усиливает отложение липидов и инсулинорезистентность (ИР). Благодаря этим механизмам системная ИР связана с липотоксичностью в метаболических тканях [120, 259].

Лучшим решением для противодействия нарушениям липидного обмена, по-видимому, является уменьшение доступности ЖК и накопления липидов в различных тканях [197].

### **Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE**

Современный алгоритм обследования пациентов, с целью верификации риска преждевременной смертности и выработки необходимой тактики лечения, состоит из следующих основных этапов: выявление основных ФР и клинических симптомов атеросклероза (на основании данных опроса и осмотра); определение липидного профиля венозной крови; оценка ССР по шкале SCORE; исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (на основании инструментальных методов обследования). Скрининг с целью выявления и/или оценки риска ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет [13, 98, 190].

ССР в европейских странах оценивают по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Шкала рассчитывает абсолютный риск смерти от ССЗ в процентах в течение ближайших 10 лет. Согласно SCORE, выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

На сегодняшний день разработано 2 типа шкалы SCORE: для стран с высоким ССР и для стран с низким ССР. Среди первых выделяют еще страны, где смертность от ССЗ превышает 350/100000 населения. К ним относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Северная Македония, Республика Молдова, Российская Федерация, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан.

10-летний риск оценки смертельных исходов от ССЗ в популяциях с высоким риском основан на следующих ФР: возраст, пол, курение, систолическое АД и уровень ОХС в крови.

Таким образом, очень высокий или высокий ССР, как правило, имеют люди с документированным ССЗ, СД 1 или 2 типа, ХБП, очень высокими уровнями отдельных ФР ССЗ. Для таких лиц оценка риска по шкале SCORE не требуется, и все они нуждаются в активной коррекции ФР. Основанием перевода пациента в категорию очень высокого риска также является выявление стеноза более 50% в крупных (магистральных) артериях любого сосудистого бассейна по данным инструментальных методов исследования, даже при отсутствии клинической симптоматики. Для других, практически здоровых людей, рекомендуется использовать систему оценки риска по шкале SCORE.

### **Факторы риска дислипидемии**

Развитию ДЛП способствуют многие факторы, включая генетику, пол, этническую принадлежность, повышенный индекс массы тела (ИМТ), пищевые привычки и курение [41, 222].

Так, у взрослого населения Саудовской Аравии было обнаружено, что ДЛП связана с возрастом, ИМТ и ОТ у мужчин и женщин. Однако были отмечены заметные гендерные различия в связи ДЛП с питанием и другими факторами образа жизни. Наиболее распространенным типом ДЛП в этом исследовании был высокий уровень ХС ЛПНП (у 40,9% обследованных), ОХС (у 34,7%), ТГ (у 21,7%), низкий уровень ХС ЛПВП (у 24,4%) [111].

Вторичная ДЛП составляет большинство ее случаев и связана с факторами образа жизни или заболеваниями, которые со временем влияют на уровень липидов в сыворотке крови. Среди них – ожирение (абдоминальное), потребление алкоголя и диеты с высоким содержанием жиров, в частности, потребление НЖК и трансизомеров ЖК (ТЖК) [182].

### **Высокожировая диета (ВЖД)**

Показано, что мужчины с самым высоким потреблением углеводов (> 68,2% энергии) имели значительно более низкий уровень ОХС [187]. Углеводы считаются основным источником энергии и глюкозы в общем рационе, и они прямо или косвенно регулируют распределение избытка пищевых веществ в рационе с помощью инсулина, регулирующего липолиз, синтез и переработку ЛП.

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

Лица, находившиеся на ВЖД, потребляли меньше злаков и клубней, которые являются основными источниками ПВ. Ограничение потребления простых углеводов является предпочтительной диетической стратегией для улучшения здоровья СС системы. ПВ, которые являются одной из форм углеводов, снижают риск развития атеросклероза и ССЗ [275].

Несколько типов жирных кислот (ЖК) и их потребление также оказывают различное влияние на липидный обмен [117, 270].

Орехи, входящие в состав высокоуглеводных диет, содержат большое количество ненасыщенных ЖК, а различные продукты животного происхождения – НЖК и трансжирные кислоты [196, 304]. Кроме того, согласно Акоста-Наварро и др., потребление ВЖД приводит к увеличению уровня ТГ в сыворотке крови [37].

У лиц с нормальной массой тела наблюдаются значительные различия между мужчинами и женщинами в содержании липидов в крови. Уровни ТГ в сыворотке крови относительно ниже, а уровни ХС ЛПВП - выше у женщин, чем у мужчин, из-за различий в уровне половых гормонов и распределении жира в организме. Кроме того, реакция на диету с высоким содержанием жиров с точки зрения липопротеинов имеет гендерный диморфизм. Эти результаты указывают на то, что влияние ВЖД на уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови более значительно у женщин, чем у мужчин. ВЖД приводят к более высокому риску ГХС и ГТГ у мужчин [224].

### **Ожирение**

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

Установлено, что ИМТ и объем талии (ОТ) положительно коррелируют с уровнями в сыворотке крови ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, и отрицательно - с уровнем ХС ЛПВП [42, 69, 70, 210, 257]. Показано, что ОТ является хорошим предиктором величины жировой ткани [166, 239].

García et al. продемонстрировали высокие прогностические возможности ИМТ, ОТ, соотношения окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) при ГТГ [126].

В исследовании Dudina A. и соавт., по данным анализа 12 когортных европейских трайлов было показано, что повышение ИМТ на каждые пять единиц коррелировало с ростом СС смертности у мужчин – на 34% и у женщин – на 29% [21, 109].

Тем не менее, Irsen и соавт. [163] показали, что наличие ДЛП и нарушенного метаболического здоровья как у лиц с нормальной массой тела, так и при Ож предполагает,

что фенотип Ож сам по себе не представляет основной независимый ФР развития ДЛП. Поэтому именно ДЛП, а не Ож, может быть движущей силой метаболических заболеваний.

Недавно открыты новые липидные биомаркеры ожирения, в частности PCSK9, как ключевой фактор, регулирующий метаболизм ЛПНП, и сфингозин-1-фосфата (S1P), как один из важнейших медиаторов функции частиц ЛПВП. Особое внимание уделяется также микроРНК и их потенциальному использованию в качестве биомаркеров ДЛП, связанной с Ож [289].

### **Медикаментозная и немедикаментозная коррекция ДЛП**

ГХС является признанной мишенью фармакологических терапевтических средств, как при первичной, так и при вторичной профилактике [95]. Фармпрепараты для снижения ХС ЛПНП, включая статины [58, 101, 209], эзетимиб [81], ингибиторы PCSK9 [56], продемонстрировали значительное снижение ССР при использовании отдельно или в комбинации [57].

Тактика лечения ССЗ и ДЛП определяется степенью ССР и целевыми уровнями ХС ЛПНП. При очень высоком риске ССО (и при первичной и при вторичной профилактике) требуется назначение терапевтической схемы, обеспечивающей достижение снижения уровня ХС ЛПНП на 50% и более по сравнению с исходным, а целевой уровень ХС ЛПНП должен составлять <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)

При высоком риске ССО назначается терапевтическая схема лечения, при которой достигается снижение уровня ХС ЛПНП на 50% и более по сравнению с исходным, а целевой уровень ХС ЛПНП должен составлять <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).

При умеренном риске ССО - целевой уровень ХС ЛПНП составляет <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл).

При низком риске ССО - целевой уровень ХС ЛПНП должен быть <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл).

У пациентов экстремального риска (при сочетании клинически значимого АССЗ, с СД2 и/или СГХС или два СС осложнения в течение 2-х лет у пациента с АССЗ) требуется достигать целевого уровня ХС ЛПНП 1,0-1,4 ммоль/л [16].

Появляется все больше данных о новых методах лечения ССЗ, включая инклизиран [110] и бемпедоевую кислоту [227], которые можно использовать для дальнейшей оптимизации уровня ХС ЛПНП и достижения клинических целей, которое все еще отмечается только примерно у 1/3 пациентов [53, 248].

Растет интерес к использованию природных гиполипидемических соединений, которые могут отсрочить или исключить назначение медикаментозной терапии. Эти

соединения могут быть включены как часть рациона питания, в виде отдельных пищевых продуктов или в качестве пищевых компонентов, входящих в состав БАД [32, 95, 122].

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства того, что алиментарные факторы способны влиять на атерогенез. В частности, средиземноморская диета особенно богата биологически активными растительными соединениями, способствующими ее положительному влиянию на здоровье человека [305]. Однако другие активные соединения могут быть выделены и сконцентрированы из растительных источников, не содержащих пищевых веществ, таких как лекарственные растения [238].

Наконец, натуральные диетические и не диетические гиполипидемические соединения могут оказывать плеiotропное действие на липиды и другие ФР ССЗ, например, повышая устойчивость ХС к окислительному стрессу, уменьшая микровоспаление, улучшая состояние эндотелия и т. д. [93].

Идентифицирован ряд природных соединений, снижающих уровень в плазме крови PCSK9, ключевого фермента в метаболизме рецепторов ХС ЛПНП на поверхности клеток печени [38].

Так, было показано влияние растительной диеты на ДЛП, риск ССЗ [288] и полифенольной фракции бергамота на профилактику метаболического синдрома [83].

Была проведена критическая оценка эффективности ПНЖК  $\omega$ -3 растительного происхождения из пищевых продуктов и БАД на липидный профиль и уровень нескольких кардиометаболических маркеров [260].

Целый ряд данных доклинических исследований свидетельствует об антиоксидантном эффекте красного прополиса [202], хризантемы *morifolium* [272], полифенолов зеленого чая [277], гипохолестеринемическом и гепатопротекторном эффекте черной малины [184] и черной смородины [212], совокупном эффекте ПНЖК  $\omega$ -3, глибенкламида и др. [168].

## **1.2. Питание в коррекции дислипидемии**

### **1.2.1 Системы питания**

Интенсивность необходимого лечебного вмешательства определяется типом и тяжестью ДЛП. При менее тяжелой ДЛП ограничение потребления НЖК при увеличении аэробной активности может в значительной степени скорректировать липидный профиль. Поскольку лишь незначительная часть (15-20%) ХС в сыворотке крови поступает из пищевых источников, диетотерапия сама по себе часто недостаточна для существенного снижения уровня ХС в плазме.

Тем не менее, она может быть важным дополнением к фармакологическому лечению повышенного уровня ХС ЛПНП и помогает снизить дозу лекарств. Напротив, диетотерапия относительно более эффективна у многих пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ); диеты и снижения массы тела иногда бывает достаточно для контроля уровней у людей с легкой и умеренной АГ.

Общие диетические вмешательства при ДЛП включают:

- (1) общее снижение потребления и уменьшение размеров порций;
- (2) перераспределение относительного количества источников калорий (например, замена продуктов с высоким гликемическим индексом сложными углеводами) и замена транс- и насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами (например, выбор нежирного мяса, такого как рыба или птица, вместо более жирное красное мясо) [250];
- (3) добавление определенных продуктов, которые могут оказывать благотворное влияние на липидный профиль (например, растворимая клетчатка и растительные стеролы могут снижать уровень ХС ЛПНП на 6-14%) [75, 206];
- (4) устранение специфических компонентов, нарушающих липидный профиль (например, устранение алкоголя у некоторых пациентов с ГТГ) [65, 141, 189, 225].

Доказано, что потребление определенных пищевых компонентов, групп пищевых продуктов или целых рационов питания положительно влияет на ДЛП и снижает риск ССЗ. Специфическими макро- и микрокомпонентами преимущественно растительного рациона питания являются растительные жиры, ПВ и фитонутриенты, такие как ФС.

Рацион питания на растительной основе включает средиземноморскую и скандинавскую диету, диетические подходы к борьбе с гипертонией (DASH), диету портфолио, а также диету вегетарианского или веганского типа. Установлено, что все эти диеты снижают факторы риска, связанные с ССЗ, такие как уровень ХС ЛПНП в крови, и данные обсервационных исследований подтверждают их роль в снижении риска ССЗ [48, 288, 297].

### **Рационы с модификацией жирового компонента**

Еще в 1953 году Ансель Киз опубликовал предположение о связи между пищевыми жирами и ССЗ, а 5 лет спустя в его исследовании «Семь стран» начался сбор данных в попытке установить взаимосвязь между питанием и ССЗ [147, 233]. Тогда же была продемонстрирована связь между увеличением содержания НЖК в рационе и повышением уровня ОХС и ХС ЛПНП, которые, как известно, связаны с заболеваемостью ИБС.



Более поздние данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием ненасыщенных ЖК, такая как средиземноморская диета, может фактически предотвратить развитие ССЗ [205, 302].

Различные источники ЖК могут иметь разные профили риска. В частности, имеются предположения, что пальмовая кислота, найденная в продуктах животного происхождения, оказывает наиболее выраженное отрицательное воздействие на кардиометаболическое здоровье, увеличивая воспаление, окислительный стресс, нарушение синтеза оксида азота и инсулинорезистентность (ИР) [192].

Было показано, что ПНЖК  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 полезны для здоровья человека при потреблении с пищей [293], а искусственные ТЖК вредны для здоровья человека, и в настоящее время предпринимаются широкомасштабные усилия по удалению их источников из запасов продовольствия [131].

### **Низкожировые диеты (НЖД)**

В немногих исследованиях изучалось долгосрочное применение НЖД и связанные с этим показатели заболеваемости и смертности. После снижения в течение 8 лет общего потребления жиров с пищей на 8,2% (при исходном уровне 32%) не было обнаружено различий в частоте ИБС, инсультов или ССЗ между основной и контрольной группой.

Рекомендации ВОЗ и американских диетических рекомендации на 2015–2020 годы по снижению НЖК до уровня ниже 10% от общего потребления калорий не привели к улучшению клинических результатов [147].

Показано, что у субъектов с ССЗ в анамнезе, потреблявших НЖД, значительно увеличился риск развития комбинированной ИБС, а также всех причин смерти. Напротив, женщины без ССЗ в анамнезе имели значительно сниженный риск ИБС и увеличенный риск ОНМК, особенно ишемического генеза. У женщин с АГ без ССЗ в анамнезе не наблюдалось различий в риске заболевания. Возникает предположение, что НЖД не просто нейтральна по кардиометаболическим показателям, но и потенциально может оказывать негативное влияние [240].

Ранее НЖД считались основным средством для похудения, поскольку жир при 9 калориях на грамм более энергоемкий, чем углеводы и белки [158]. Последние данные свидетельствуют о том, что НЖД в лучшем случае эквивалентны другим диетам для похудения, а не превосходят их [127, 284].

Применение НЖД не привело к большей потере веса по сравнению с вмешательствами с более высоким содержанием жира аналогичной интенсивности

деятельности. ВЖД и диета с низким содержанием углеводов приводили к большей потере массы тела с течением времени [284].

В результате вмешательства DIETFITS, которое включало интенсивное консультирование и обучение в течение 12 месяцев, в конце исследования не было отмечено разницы в потере массы тела между лицами, получавшими диету с низким содержанием жира или низким содержанием углеводов, независимо от генотипа или реакции на инсулин на исходном уровне [63].

Таким образом, НЖД, по-видимому, не эффективны в профилактике ССЗ и не превосходят другие диеты с точки зрения потери массы тела. Продолжающаяся пропаганда НЖД в лучшем случае неэффективна для предотвращения кардиометаболических заболеваний и может иметь негативные последствия.

### 1.2.2. Пищевые вещества

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

Нутрицевтики – это термин-портмоне: *ceutical* означает препараты фармацевтического уровня, а «нутри» означает, что продукты содержат пищевые вещества. В настоящее время нутрицевтики входят в состав нескольких основных рекомендаций, касающихся ДЛП и атеросклероза [226].

Документ Международной группы экспертов по липидам (IЛЕР) впервые предоставляет всесторонний и подробный обзор очень широкого спектра нутрицевтиков, которые могут оказывать благоприятное воздействие на уровень ЛП плазмы. К ним относятся ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике (ФС, растворимые ПВ, хитозан и пробиотики); ингибиторы синтеза ХС в печени (красный дрожжевой рис, чеснок, пантетин, бергамот и поликозанола); соединения, способствующие выведению ЛПНП (берберин, экстракты зеленого чая, сои и люпина); и ряд других нутрицевтиков, включая ПНЖК ω-3, спирулину и куркумин [93].

Эксперты из группы, основанной в 2015 году [59], рассматривают только те нутрицевтики, которые положительно влияют на уровень ХС ЛПНП на основе достоверных данных [93].

Доказательства, подтверждающие противовоспалительное действие нутрицевтиков [253], имеют большое значение во время текущей пандемии в случае отсутствия эффективных препаратов для снижения уровня маркеров воспаления [96, 121]. Руководство

ESC/EAS по лечению ДЛП в 2019 г. дает рекомендации класса А трем классам нутрицевтиков (красный дрожжевой рис, ПНЖК  $\omega$ -3 и ФС) [189].

### **Причины назначения нутрицевтиков**

Причиной назначения нутрицевтиков с гиполипидемическими свойствами является непереносимость статинов, что ограничивает их применение в рекомендуемых дозах [60, 228, 230, 231].

В редких случаях полной непереносимости статинов (частота до 5%) необходима дополнительная гиполипидемическая терапия. Нутрицевтики также могут быть полезны пациентам, которые не придерживаются терапии статинами, и тем, кто не желает использовать статины, несмотря на назначения врача. К сожалению, эта группа (часто молодые люди, которые в целом чувствуют себя здоровыми) может составлять даже 5–7% пациентов, которым следует принимать статины [231].

При оказании помощи пациентам в использовании статинов нутрицевтики можно использовать для контроля липидов плазмы [61, 232].

Нутрицевтики показаны также и пациентам с низким риском ССЗ.

По Рекомендации ILLER первоначально уровень ХС ЛПНП следует контролировать с помощью изменения образа жизни (включая упражнения, снижение массы тела, отказ от курения и соблюдение диеты с низким содержанием НЖК, с высоким содержанием растительного белка и клетчатки); однако если этот режим не соблюдается или уровень ХС ЛПНП недостаточно снижен, возможно применение нутрицевтиков [230].

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

- 1) коррекция риска, не связанного с ХС ЛПНП: например, ГТГ, может быть уменьшен с помощью приема эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК);
- 2) коррекция риска, не связанного с ДЛП (например, воспаления);
- 3) оптимизация уровня ХС ЛПНП при непереносимости статинов;
- 4) оптимизация коррекции уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, когда дополнительная терапия статинами недоступна;
- 5) в качестве дополнения к здоровому образу жизни людей с высоким риском развития АССЗ [252].

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

### **Омега-3 жирные кислоты**

Представители ПНЖК – линолевая кислота (ЛК) и  $\alpha$ -линоленовая кислота (ЛНК), являются незаменимыми ЖК: они не могут быть синтезированы человеком *de novo* и поэтому должны поступать с пищей. Содержание ЛК и ЛНК менее 0,5% энергии рациона связаны с симптомами их дефицита, которые включают нарушение барьерной функции и заживления ран [260].

Большинство растительных масел являются хорошим источником ЛК, а ЛНК может быть получен из растительных масел, включая льняное семя, рапс и сою. ЛК пищи является предшественником арахидоновой кислоты (АК), а ЛНК – ЭПК и докозагексаеновой кислоты (ДГК). Наиболее важным пищевым источником ПНЖК  $\omega$ -3 остаются ЭПК и ДГК из жирной рыбы.

ПНЖК  $\omega$ -3 характеризуются наличием последней двойной связи между углеродными числами 3 и 4 в углеводородной (ацильной) цепи, считая конечный метильный углерод номером один. К длинноцепочечным ПНЖК  $\omega$ -3 относятся ЭПК (20:5), докозапентаеновая кислота (ДПК, 22:5) и ДГК (22:6), которые в значительных количествах содержатся в жирной рыбе, рыбьем жире и других морепродуктах. ПНЖК  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 конкурируют почти в равной мере за одни и те же ферментативные пути превращения [260].

Типичные западные диеты отличаются потреблением большого количества мяса, лосося и птицы, продуктов, приготовленных во фритюре. Источники ПНЖК  $\omega$ -6 приводят к повышению уровня АК, максимально усиливая синтез провоспалительных эйкозаноидов. Пищевые источники ПНЖК  $\omega$ -3, в свою очередь, способствуют синтезу противовоспалительных эйкозаноидов.

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

Циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЛОГ) превращают АК в простагландин (ПГ) E<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>, ПГ I<sub>2</sub> и лейкотриен (ЛТ) B<sub>4</sub>, которые занимают важное место среди других провоспалительных эйкозаноидов. В тоже время по тем же ферментативным путям ЭПК преобразуются в противовоспалительные эйкозаноиды, такие как ПГ E<sub>3</sub>, TxA<sub>3</sub>, ПГ I<sub>3</sub> и ЛТ B<sub>5</sub> [51].

ДГК считается условно необходимым новорожденным для нормального развития зрительной и когнитивной функции. Для взрослых потребление 250–2 000 мг ЭПК + ДГК в день способствует профилактике ИБС и, возможно, других хронических дегенеративных заболеваний [278].

ПНЖК  $\omega$ -3 после всасывания включаются в ТГ, фосфолипиды (ФЛ) и сложные эфиры ХС в плазме. Существует высокая корреляция между ЭПК + ДГК в эритроцитах, цельной крови и плазме. ДГК является наиболее распространенной ПНЖК  $\omega$ -3 в клеточных мембранах, присутствующей во всех органах, особенно в коре головного мозга, сетчатке и в сперме. ЭПК также присутствует в клетках и тканях, хотя и в значительно более низких концентрациях, чем ДГК.

Стационарные концентрации достигаются через 1 месяц в плазме и через 4–6 месяцев в эритроцитах. Взаимопревращение ЛНК в ЭПК и ДГК происходит в печени путем последовательного добавления 2-углеродных единиц к основной цепи жирных кислот с использованием ферментов удлинения и десатурации до тех пор, пока длина цепи не достигнет 24 углеродных единиц [279].

Заключительный этап превращения в ДГК требует пероксисомного бета-окисления. Увеличивающиеся дозы ЛНК пищи повышают концентрации ЛНК и ЭПК в плазме, но не приводят к заметному изменению концентрации ДГК. Та же ферментативная система используется и для удлинения ПНЖК  $\omega$ -6, поэтому ее высокое фоновое потребление снижает взаимодействие ПНЖК  $\omega$ -3 за счет конкуренции.

Также происходит обратное превращение ДГК в ПНЖК  $\omega$ -3 с более короткой цепью, хотя и с низкой скоростью – примерно 1,4% от разовой дозы. Более высокие показатели ретроконверсии выше 10% предполагаются у лиц с высоким хроническим потреблением ДГК [279].

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

ПНЖК  $\omega$ -3 растительного и животного происхождения, такие как ЛНК, ЭПК и ДГК, считаются потенциальными антиатерогенными агентами. В последнее время ПНЖК  $\omega$ -3, которые получают из жирной рыбы, являются предметом наиболее интенсивных исследований.

Известно, что ЭПК и ДГК снижают концентрацию ТГ в крови, возможно, и риск ССЗ, связанного с ГТГ [198].

В тоже время в исследовании VITAL и ASCEND (7,4 года в ASCEND или 5,3 года в VITAL) пациенты рандомизировались для получения плацебо или БАД с ПНЖК  $\omega$ -3 (460 мг ЭПК, 380 мг ДГК), одобренного АНА, а также испытание STRENGTH (с высокой дозой

смешанных ПНЖК  $\omega$ -3, 4 г/день) не показало эффект от потребления комбинации ЭПК/ДГК [49, 193, 217].

Испытание EVAPORATE продемонстрировало, что эфиры этих кислот более эффективны, чем сами кислоты. Так, икозапент этил (этиловый эфир ЭПК) приводил к регрессии атеросклеротических бляшек (измеренной с помощью коронарной компьютерной томографии-ангиографии) [76].

ПНЖК  $\omega$ -3 оказывают ряд кардиопротекторных эффектов за счет благоприятного изменения нескольких факторов риска ССЗ, таких как уровень липидов крови и АД, частота сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма, агрегация тромбоцитов, функция эндотелия и воспаление [161, 255].

Было показано, что ЭПК и ДГК снижают выработку ХС и могут вызывать ускорение выведения богатых ТГ липопротеинов (ЛПОНП) с параллельным более быстрым выведением частиц ЛПНП и более медленным образованием частиц ЛПОНП [199]. Эти эффекты, по-видимому, опосредованы активацией ядерных факторов транскрипции, ядерного фактора гепатоцитов-4 альфа, рецептора X печени и PPAR [235, 267].

Экспериментальные исследования показали, что длительное потребление ПНЖК $\omega$ -3 из рыбьего жира (10% по калорийности рациона) приводит к снижению печеночной PCSK9 и, как следствие, к значительному снижению уровня в плазме крови ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП [276, 303].

Диета, обогащенная рапсовым маслом и ДГК, способствовала более значительному снижению уровня циркулирующих PCSK9 и ТГ, чем диета с маслом канолы, содержащим олеиновую кислоту. В том же исследовании было обнаружено, что уровни циркулирующего PCSK9 значительно и положительно связаны с уровнями ХС ЛПНП, ТГ и ApoB [241].

Ежедневное потребление морских ПНЖК  $\omega$ -3 (содержащих 38,5% ЭПК, 25,9% ДГК и 6,0% ДПК) снизило уровни циркулирующей PCSK9 на 11,4 и 9,8% у женщин в пременопаузе и постменопаузе, соответственно, без влияния на уровни ХС ЛПНП [138].

Несмотря на ряд полезных эффектов длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3, имеются данные, что ЭПК, и особенно ДГК, могут повышать уровень ХС ЛПНП. В недавнем исследовании у мужчин и женщин с высоким риском ССЗ было отмечено, что по сравнению с ЭПК, добавление ДГК увеличивало концентрацию ХС ЛПНП (на 3,3%) и средний размер частиц ЛПНП, а также уменьшало долю мелких ЛПНП (на 23,2%) [44].

Несмотря на увеличение уровня ХС ЛПНП, по сравнению с контролем, как ДГК, так и ЭПК, снижали концентрацию PCSK9 (на 225,0 нг/мл и 218,2 нг/мл), что положительно коррелировало с изменениями концентраций ApoB-100 ЛПНП, и отрицательно – с

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

Респонденты, у которых отмечалось снижение уровня ТГ под влиянием ЭПК и ДГК, имели более высокую концентрацию PCSK9 в сыворотке крови на исходном уровне, чем те, у которых эффекта не было. Это свидетельствует о модулирующей роли этого белка в ПНЖК  $\omega$ -3-опосредованных эффектах [43].

Несколько натуральных концентратов ПНЖК  $\omega$ -3 или очищенных из рыбьего жира одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения тяжелой ГТГ. Некоторые из них имеют в составе ЭПК и/или ДГК в виде этиловых эфиров, которые требуют наличия липазы для переваривания. В связи с этим, были разработаны технологии для повышения абсорбции ЭПК и ДГК и облегчения их биодоступности [191].

Результаты недавнего клинического исследования предполагают использование предварительно переработанных ЭПК и ДГК в виде моноацилглицеридов в качестве более эффективной терапии в тех условиях, где требуются высокие дозы ПНЖК  $\omega$ -3 и НЖД [99].

Механизмы, с помощью которых ПНЖК  $\omega$ -3 могут снизить риск ССЗ, включают коррекцию таких факторов, как ДЛП, окисление, тромбоз, эндотелиальная функция, АД, стабильность бляшек и др. [77].

Метаанализ 38 РКИ сообщил о снижении на 20–30% уровня ТГ в сыворотке крови у здоровых участников после ежедневного потребления  $\geq 4$  г ЭПК и ДГК в составе БАД или обогащенных продуктов [180].

В обсервационном исследовании 102 японцев с острым коронарным синдромом было обнаружено, что низкие концентрации ДГК в сыворотке приводят к ССЗ и могут использоваться в качестве прогностического маркера эндотелиальной дисфункции [301].

Показано, что пациенты, потреблявшие ПНЖК  $\omega$ -3 (1,8 г ЭПК + ДГК /день) течение 21 дня, имели меньшее количество пенистых клеток и Т-лимфоцитов, менее выраженное воспаление и более стабильную атероматозную бляшку, а также более низкую экспрессию мРНК для IL-6 [87].

Несколько РКИ показали, что ПНЖК  $\omega$ -3 могут модулировать экспрессию молекул клеточной адгезии, а также С-реактивный белок, IL-1 $\beta$ , IL-6 и др. [301].

Влияние ЭПК и ДГК на снижение концентрации ТГ в крови хорошо установлено и является основой для использования этиловых эфиров обеих молекул в качестве лекарственного средства для пациентов с ГТГ [296].

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

печеночный синтез и секрецию ЛПОНП, опосредованных снижением факторов транскрипции, контролирующей экспрессию ферментов, участвующих в сборке ТГ. Увеличение экспрессии гена ацил-кофермента А оксидазы может увеличить скорость пероксисомного  $\beta$ -окисления ЖК.

Самый последний метаанализ предполагает, что ПНЖК  $\omega$ -3 снижают СС смертность, однако более эффективной была монотерапия ЭПК, по сравнению с использованием ЭПК + ДГК [169, 200].

В то время как ЭПК и ДГК снижают ТГ, прямые исследования показывают, что добавление только ДГК (но не ЭПК) может в небольшой степени повысить уровень ХС ЛПНП. Атерогенный потенциал этого увеличения уровня ХС ЛПНП может быть уменьшен за счет увеличения размера и подвижности частиц ЛПНП после добавления ДГК. С другой стороны, добавление ДГК (но не ЭПК) было связано с небольшим увеличением уровня ХС ЛПВП [254].

ПНЖК  $\omega$ -3 способствуют снижению СС смертности путем включения в ФЛ плазматических мембран миоцитов, где они модулируют клеточные ионные токи. ЭПК снижают возбудимость миоцитов за счет увеличения времени, необходимого для возвращения натриевых каналов в мембране в их активное состояние. Однако это происходит только в клетках, которые стали гипервозбудимыми из-за повреждения, такого как ишемия.

Исследования использования ПНЖК  $\omega$ -3 для вторичной профилактики подтверждают это механизм, демонстрирующий уменьшение как фибрилляции предсердий, так и желудочковых аритмий у пациентов с частыми преждевременными желудочковыми комплексами или после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Это может объяснить, почему был снижен риск ИБС с ЭПК + ДГК, поступающих с пищей или БАД, особенно у людей с повышенным риском ССЗ [39]. ПНЖК  $\omega$ -3, следовательно, может быть наиболее эффективной в снижении внезапной сердечной смерти.

Снижение риска инсульта является клинически значимым результатом антиромбогенных и гипотензивных эффектов ПНЖК  $\omega$ -3. Считается, что антиромботические эффекты в первую очередь обусловлены обменом ЛНК с ЭПК в мембранных ФЛ тромбоцитов крови, что приводит к благоприятному снижению тромбогенности за счет усиленной продукции неагрегирующих эйкозаноидов из ЭПК [252]. Был продемонстрирован эффект ПНЖК  $\omega$ 3 на расслабление эндотелия путем стимулирования синтеза оксида азота в эндотелии, способствующего снижению АД [162].

Замедление прогрессирования атеросклероза связано с модуляцией экспрессии и транскрипции генов, участвующих в воспалительной реакции. Как ЭПК, так и ДГК, влияют



на передачу сигнала ядерного фактора-кВ путем уменьшения воспаления: ЭПК снижает экспрессию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), препятствуя фосфорилированию ядерного фактора-кВ, в то время как ДГК снижает способность ядерного фактора-кВ связываться с ДНК в модели ишемии–реперфузии.

Вероятно, что синергия между противовоспалительными механизмами, снижением уровня ТГ, улучшением структуры мембран, антитромботическими и антиаритмическими эффектами способствует общему снижению риска ССЗ под действием ПНЖК  $\omega$ -3 [192].

Для лиц с ССЗ и ДЛП в дополнение к фармакологическим препаратам и улучшению образа жизни пациентов за счет адекватного питания и физической активности эффективным также может быть использование БАД, экстрактов трав и функциональных пищевых продуктов [261-263, 294]. Замена НЖК на ПНЖК оказывает благотворное влияние на липидный профиль [195].

На протяжении десятилетий ПНЖК  $\omega$ -3 из морских источников или БАД с рыбьим жиром постоянно упоминались в рекомендациях по кардиологии. Употребление 2 г ДГК ежедневно в течение 5 недель оказывало положительное влияние на уровень АД и липидов в выборке из 38 мужчин среднего возраста с АГ и ГХС [235, 276].

С другой стороны, становятся еще более обоснованными исследования потенциальной эффективности ПНЖК  $\omega$ -3 растительного происхождения, поскольку сообщается о резком сокращении рыбных запасов в северной части Атлантического океана и в Средиземном море [153].

Не только недостаточное потребление ПНЖК  $\omega$ -3 с пищей, но также неэффективное удлинение и десатурация ЛНК до ЭПК и ДГК у людей приводят к низкому содержанию длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ 3 в крови и других периферических тканях. Приблизительно только 5% ЛНК преобразуется в ЭПК, в то время как менее 0,5% преобразуется в ДГК [278].

### **Эффекты совместного применения ПНЖК $\omega$ -3 и статинов**

Снижение глобальной смертности и заболеваемости от ССЗ в последние десятилетия можно частично объяснить снижением уровня ХС за счет применения статинов. ПНЖК  $\omega$ -3 с длинной цепью рекомендуются для первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также для снижения уровня ТГ. Остаточный риск ССЗ, который остается после терапии статинами, потенциально может быть снижен с помощью длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3.

Плейотропные эффекты статинов и длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 перекрываются. Например, ферменты цитохрома P450, которые метаболизируют статины, могут влиять на метаболизм этих ПНЖК  $\omega$ -3. Результаты РКИ показывают как синергетические, так и

антагонистические эффекты статинов и длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 при использовании в комбинации.

Статины являются ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (ГМГ-КоА редуктаза) и в настоящее время считаются стандартом первичной и вторичной профилактики ССЗ. Их основной способ действия заключается в снижении циркулирующего ХС, главным образом ХС ЛПНП, замедляя или даже обращая вспять развитие атеросклероза.

Недавний метаанализ показал, что статины, используемые в качестве первичной профилактики, снижают смертность от всех причин на 14%, ССЗ – на 25%, и инсульта – на 22%. В то время как гиполипидемическая монотерапия снизила общий риск СС смертности, даже у пациентов со значительным уменьшением уровня ХС ЛПНП, которые имеют остаточный риск инфаркта миокарда (ИМ) [71].

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

Одной из причин отсутствия эффекта БАД с ПНЖК  $\omega$ -3 в более поздних исследованиях для вторичной профилактики заключаются в частом применении статинотерапии у исследуемых пациентов [191].

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

Кроме того, статины могут влиять на концентрацию ПНЖК и выработку эйкозаноидов посредством взаимодействия с ферментами цитохрома P450. Таким образом, применение статинов может влиять на эффекты ПНЖК  $\omega$ -3 [54, 269].

Статины снижают уровень ХС ЛПНП и классифицируются как антидислипидемические препараты. Общим для всех статинов механизмом действия является конкурентное ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы, что ограничивает скорость эндогенного производства ХС. Структура статинов имитирует структуру предшественника ХС, ГМГ-КоА.

Плеiotропные эффекты статинов включают улучшение функции эндотелия, ингибирование сосудистого воспаления и стабилизацию атеросклеротических бляшек. Стабилизация и регрессия атероматозной бляшки под влиянием статинов может быть вызвана активацией рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом.

Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием синтеза изопреноидов статинами, что в конечном итоге, ингибирует различные внутриклеточные сигнальные молекулы. Семь статинов одобрены для применения в США и Европе для первичной профилактики ССЗ у пациентов с ГХС или повышенным риском ССЗ, а также для вторичной профилактики при уже существующих ССЗ. Слабые статины (правастатин, симвастатин) снижают уровень ХС на 25%, а сильные (розувастатин, питавастатин, аторвастатин) еще больше [142].

Эффективность статинов подтверждена как для снижения уровня ХС, так и для профилактики СС смертности. Показано дозозависимое снижение ССЗ при снижении уровня ХС ЛПНП плазмы. В 27 исследованиях смертность от всех причин была снижена на 10% при снижении уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л, что в значительной степени отражает значительное снижение смертности от ИБС [7, 15].

Тем не менее остаточный риск ССЗ сохраняется после применения статинов, особенно у пациентов с высоким риском, таких как с СД2. ССЗ развиваются даже у пациентов, которые придерживаются интенсивной терапии статинами и достигают значительного снижения уровня ХС ЛПНП до уровня ниже 100 мг/дл [102].

ССЗ являются многофакторной патологией, и различные ФР влияют на риск их возникновения. Статины в основном влияют на концентрацию ХС ЛПНП плазмы, но другие параметры липидного профиля или маркеры воспаления независимо влияют на прогрессирование и исходы ССЗ, такие как ХС ЛПВП, распределение частиц ХС ЛПНП и повышенные концентрации С-реактивного белка и ТГ [102, 218].

Сохраняющийся риск ССЗ у пациентов, получающих статины, связан с независимыми эффектами этих факторов риска. Комбинированная терапия предлагает средства для лечения других атерогенных компонентов липидного спектра крови, а также других факторов риска. Распространенные комбинации включают лечение фибратом для одновременного снижения концентрации ТГ или ниацином для повышения уровня ХС ЛПВП [102].

В дополнение к отчетливому воздействию на ДЛП плеiotропные эффекты статинов перекрываются эффектами длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3. Аналогичные механизмы включают усиление синтеза эндотелиального оксида азота, ингибирование выработки провоспалительных цитокинов и снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови. Учитывая эти общие механизмы, статины и длинноцепочечные ПНЖК  $\omega$ 3 могут либо конкурировать, либо дополнять друг друга [71].

Существует хорошо установленная связь между типом пищевых жиров и липидным профилем крови. Диетическое манипулирование ненасыщенностью ЖК влияет как на концентрацию ОХС, так и на различные его фракции. Например, замена НЖК в рационе на ПНЖК и МНЖК снижает концентрацию ОХС и ХС ЛПНП [71].

Считается, что эффект снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови обусловлен повышенной экспрессией рецепторов ХС ЛПНП в ответ на более высокую концентрацию ненасыщенных ЖК. Напротив, НЖК поддерживают более низкую экспрессию ХС ЛПНП рецепторов и, следовательно, концентрации ХС ЛПНП остаются высокими, за исключением стеариновой кислоты, снижающей уровень ХС ЛПНП.

Уровень ХС также может зависеть от модуляции активности ГМГ-КоА редуктазы. Аналогичным образом, в эксперименте показана сниженная активность или экспрессия гена ГМГ-КоА редуктазы после введения длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 [271].

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

Предполагалось, что более высокие концентрации ЛК в подсолнечном масле по сравнению с оливковым маслом (ОМ) вызывают большую активацию ферментов цитохрома Р450, что приводит к сокращению периода полураспада статина, влияющего на его способность снижать уровень ХС [71].

Под влиянием комбинации различных статинов и длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 факторы ССР, преимущественно у пациентов с ГХС и ГТГ, отмечалось снижение уровня ТГ, ОХС и тромботического потенциала по сравнению с лечением только статинами. В целом сопутствующая терапия препаратами статинов и длинноцепочечными ПНЖК  $\omega$ -3 способствовала снижению уровня повышенных ТГ и ХС ЛПНП, тенденции к снижению размера частиц ХС ЛПНП и более благоприятному распределению ЛП [71].

Статины обладают способностью изменять концентрации ПНЖК  $\omega$ -3, оказывают различное влияние на активность ферментов  $\Delta$ 6- и  $\Delta$ 5-десатуразы. Это может привести к изменению относительных пропорций ПНЖК с длинной цепью, в частности АК. Клиническое исследование с участием 57 мужчин с ИБС показало, что лечение симвастатином увеличивает концентрацию АК, не оказывает влияния на длинноцепочечные ПНЖК  $\omega$ -3 или НЖК [45, 221].

На модели с крысами определяли влияние аторвастатина на уровень ПНЖК  $\omega$ -3 в плазме, крови мембранах эритроцитов [221]. Наблюдалось значительное снижение концентрации длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 только в печени, что совпало со снижением экспрессии мРНК генов десатуразы ЖК 1 и 2, которые кодируют  $\Delta$ 5-десатуразу и  $\Delta$ 6-десатуразу соответственно, а также гена, который кодирует ключевой фермент удлинения жирных кислот [71].

Исследование 1723 японских пациентов с кардиопатологией показало, что применение любого статина увеличивало концентрацию циркулирующей АК и снижало - ДГК, не влияя на ЭПК [281].

У 106 взрослых с ГХС и в экспериментах *in vitro* симвастатин усиливал превращение ЛК и ЭПК в АК и ДГК, соответственно. Розувастатин или питавастатин снижали уровни ДГК в сыворотке крови, не влияя на АК или ЭПК, и тем самым увеличивали соотношение АК/ДГК у 46 пациентов с ДЛП. Дальнейшее исследование у 46 пациентов с ИБС показало, что аторвастатин, розувастатин или питавастатин снижают уровень ЭПК и ДГК в сыворотке крови пропорционально снижению уровня ХС ЛПНП, в то время как концентрации АК остались неизменными [221].

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

Гидрофильным статинам может потребоваться более высокая доза, чтобы повлиять на конверсию ЛК, чем липофильным статинам. В любом случае, применение статинов в целом, по-видимому, благоприятствует содержанию ПНЖК  $\omega$ -6 по сравнению с содержанием ПНЖК  $\omega$ -3, что может привести к активации воспаления и тромбогенеза [281].

Возможны обратные эффекты статинов и ПНЖК  $\omega$ -3 на функцию митохондрий. Митохондрии миокарда обеспечивают энергию для предварительной подготовки кардиомиоцитов к ишемии перед развитием ИМ, что может уменьшить размер инфаркта, постишемические аритмии и повысить выживаемость пациентов. Пищевые ПНЖК  $\omega$ -3 способны вызывать их накопления в плазме и митохондриях сердца.

С другой стороны, известные побочные эффекты статинов – мышечные боли и слабость, связаны с нарушением работы митохондрий мышц. Эндогенная выработка убихинона, используемого для выработки энергии в митохондриях, снижается при приеме статинов, поскольку для его биосинтеза требуется фермент ГМГ-КоА-редуктаза. Следовательно, в присутствии статинов ПНЖК  $\omega$ -3 могут быть неспособны поддерживать кардиомиоциты из-за снижения функции митохондрий, вызванного внутренним дефицитом убихинона [62].

Важной биологической функцией ПНЖК  $\omega$ -3 является выработка эйкозаноидов, липидных медиаторов, обладающих кардиопротекторными, сосудорасширяющими, воспалительными и аллергическими свойствами. АК считается традиционным предшественником эйкозаноидов; однако ферменты, ответственные за ее метаболизм, обладают широкой специфичностью и действуют на большинство ПНЖК  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 [265].

Повышение доступности ЭПК и ДГК для ферментов смещает выработку эйкозаноидов в сторону метаболитов, полученных из ЭПК и ДГК, что снижает риск ССЗ. Однако статины могут ингибировать или индуцировать активность определенных ферментов и, следовательно, продукцию эйкозаноидов. Например, флувастатин является как субстратом, так и их мощным ингибитором, и может снизить общую выработку эйкозаноидов, полученных из ПНЖК, с дифференциальным воздействием на риск ССЗ в зависимости от конечного состава эйкозаноидов, полученных из ПНЖК [165].

Когда базовые концентрации ПНЖК  $\omega$ -3 высоки, статины могут снизить эффективность ЭПК или ДГК в уменьшении риска ССЗ. С другой стороны, при высоких концентрациях ПНЖК  $\omega$ -6 может быть полезным снижение выработки воспалительных метаболитов, полученных из АК [265].

В 3 крупных РКИ сравнивались эффекты длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 у лиц, принимающих статины, по сравнению с лицами, не принимающими их. Среди 69 559 участников наблюдалось статистически значимое снижение смертности от всех причин по квинтилям увеличения потребления длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 только у лиц, не принимающих статины; у лиц, принимающих статины, эффекта не было [170].

В ретроспективном исследовании, проведенном среди 11269 выживших после острого ИМ, было отмечено значительное сокращение числа повторных ИМ только у лиц, одновременно использующих БАД с длинноцепочечными ПНЖК  $\omega$ -3 и статины. Применение только статинов не повлияло на смертность от всех причин [139].

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

РКИ JELIS, проведенное у японских пациентов с ГХС, проверило эффект добавления 1 800 мг ЭПК ежедневно к существующему лечению статинами (10 мг правастатина или 5 мг симвастатина). По сравнению с лечением только статинами, их совместный прием с ЭПК снизил частоту серьезных коронарных событий [295].

В недавнем открытом РКИ пациенты с острым коронарным синдромом, получавшие ЭПК + статин (1 800 мг этилового эфира ЭПК и 2 мг питавастатина ежедневно), имели примерно вдвое меньшую частоту СС смерти, ИМ, инсульта или коронарной реваскуляризации через 1 год, по сравнению с лечением только статинами [220].

У 20 взрослых с семейной ГХС, получавших стабильную терапию статинами, 8-недельный прием 4 г в день ПНЖК  $\omega$ -3 (46% ЭПК и 38% ДГК) привел к улучшению эластичности артерий и снижению АД, апо-В и ТГ по сравнению с одной только терапией статинами. В этой группе риска ССЗ при приеме ПНЖК  $\omega$ -3 улучшались и другие

предикторы ССЗ в дополнение к нормализации уровня ХС в результате приема статинов [89].

В исследовании механизмов снижения факторов риска ССЗ у 200 пациентов, получавших питавастатин как отдельно, так и в сочетании с 1 800 мг ЭПК, была значительно более высокая частота регрессия бляшек по сравнению с одним питавастатином [295].

В аналогичном РКИ у пациентов со стабильной ИБС, получающих терапию статинами и 3,4 г ЭПК + ДГК в день, отмечено меньшее прогрессирование фиброзных коронарных бляшек по сравнению с только одними статинами [40]. Оба эти исследования показывают, что атеросклеротические бляшки регрессировали при сочетании ПНЖК  $\omega$ -3 и статинов.

Комбинированная терапия ПНЖК  $\omega$ -3 и статинами продемонстрировала некоторый потенциал для пациентов с плохой переносимостью или эффективностью статинов. У пациентов с умеренной ГТГ, несмотря на лечение статинами, комбинация низких доз розувастатина (10 мг) и ПНЖК  $\omega$ -3 (2 г ЭПК + ДГК) снижала уровень общего ХС и ТГ по сравнению с исходным.

Хотя это снижение было не таким значительным, как при применении высоких доз розувастатина (40 мг), оно продемонстрировало клиническую пользу и может быть вариантом для пациентов с плохой переносимостью высоких доз розувастатина [44].

Еще в одном РКИ на первом этапе исследования были выявлены пациенты, отвечающие на лечение 1,7 г ПНЖК  $\omega$ -3, которым было назначена вдвое меньшая доза статина на втором этапе исследования. Несмотря на заметное снижение дозы, у пациентов, получавших комбинированную терапию, существенных изменений липидного профиля не наблюдалось [266].

Таким образом, для профилактики ССЗ рекомендуются как статины, так и ПНЖК  $\omega$ -3. Статины и ПНЖК  $\omega$ -3 взаимодействуют, потенциально влияя на риск ССЗ. Статины могут вызывать дефицит митохондриального убихинона, который блокирует способность ПНЖК  $\omega$ -3 формировать миоциты, снижая их эффективность в уменьшении сердечных аритмий.

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

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

Одним из показаний к применению ПНЖК  $\omega$ -3 является ГТГ у пациентов с ССЗ или пациентов с высоким риском их развития. Основным исследованием, доказавшим

эффективность применения ПНЖК  $\omega$ -3 у таких пациентов, было REDUCE-IT (n=8179), в котором показано, что применение 4 г эфиров ЭПК по сравнению с плацебо (минеральное масло) снижало риск развития ССО у пациентов из группы высокого риска и с диагностированными ССЗ [15, 68].

Согласно европейским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике от 2021 г [291] - пациентам из группы высокого риска с уровнем ТГ >1,5 ммоль / л (135 мг/дл), несмотря на терапию статинами и изменение образа жизни, можно рассмотреть ПНЖК  $\omega$ -3 (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами.

Согласно европейским рекомендациям от 2019 по диагностике и коррекции ДЛП [190] - пациентам из группы высокого риска с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл), сохраняющимся несмотря на терапию статинами, следует рассмотреть ПНЖК  $\omega$ -3 (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами.

На основании российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2020 г) [15, 17], с целью профилактики и лечения АС, у больных из группы высокого или очень высокого риска ССЗ с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, необходимо добавить фенофибрат и, при недостаточном эффекте или при его непереносимости - добавить ПНЖК  $\omega$ -3 в дозе 4 г в сутки. У больных из группы высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛПНП и уровня ТГ >2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат, а при его непереносимости - добавить ПНЖК  $\omega$ -3 4 г в сутки.

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, использование ПНЖК  $\omega$ -3 возможно рассматривать у пациентов следующих категорий:

- с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к основной терапии согласно рекомендациям РКО (2020 г.) и рекомендациям АНА / ACC / HFSA (2022 г) [152, 283];
- с гипертриглицеридемией (>1,5 ммоль/л) в составе комбинированной терапии (согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г); взрослые пациенты с ХБП III–V стадии, рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных ПНЖК  $\omega$ -3 для снижения уровня ТГ [66].

### **Фитостерины**

ФС, включающие растительные стерины и станола, представляют собой соединения, сходные по структуре и функциям с ХС.

Основными ФС являются ситостерин, кампестерол и стигмастерол и их насыщенные аналоги ситостанола и кампестанола.



Интерес к продуктам, содержащим растительные стеролы, возрос в 90-е годы прошлого века. Поскольку человеческий организм не может синтезировать растительные стеролы, эти компоненты поступают только с пищей. Наличие и распространение стеролов среди различных видов растений хорошо изучено. Выделено более 40 их разновидностей, причем растения отдельных видов могут содержать до 20 различных стеролов.

Основные пищевые источники ФС – растительные масла (особенно нерафинированные), маргарины, семечки, орехи (кунжут, миндаль), фрукты и овощи, а также содержащие их БАД.

Ежедневное поступление ФС при традиционно западном типе питания обычно составляет от 200 до 400 мг [244, 286]. Применение рационов на основе продуктов растительного происхождения способствует более высокому потреблению ФС. С вегетарианскими или веганскими диетами поступление ФС может увеличиться до 600 мг/сут [164].

С помощью диет профилактической направленности, таких как диета PREDIMED или DASH, может быть достигнуто потребление ФС до 500-550 мг/сут [41]. Увеличение дозы ФС до 2 г/сут, приводящее к снижению уровня ХС ЛПНП может быть достигнуто только за счет потребления пищевых продуктов, обогащенных ФС, таких как жиры-спреды на основе маргарина, молочные продукты (молоко, йогурт и кефир), напитки или БАД с добавлением ФС.

Потребление ФС около 2 г/день может быть достигнуто с помощью диеты Портфолио за счет потребления ежедневной порции маргарина с добавлением ФС наряду с потреблением белка сои и других растительных белков, орехов, особенно миндаля [167].

### **Гиполипидемическое действие ФС**

Свойства ФС, включающие снижение уровня ОХС и особенно ХС ЛПНП, у людей были обнаружены в начале 1950-х годов. Самый последний метаанализ, включающий 124 клинических исследования (с 201 группой исследований), показал, что потребление ФС значительно снижает уровень ХС ЛПНП в зависимости от дозы на 6–12% при потреблении 0,6–3,3 г/сут без влияния на уровень ХС ЛПВП [245].

Потребление ФС, превышающее 3 г/сут, имеет лишь небольшой дополнительный эффект снижения уровня ХС ЛПНП, поскольку основной механизм действия – ингибирование всасывания ХС – является насыщаемым процессом. Тем не менее, РКИ с потреблением ФС более 4 г/сут ограничены; таким образом, остается неясным, сохранится ли зависимость доза–эффект при более высоком потреблении ФС [245].

Было также обнаружено, что прием ФС снижает уровень атерогенных апо-ЛП, такие как апо-В и апо-Е, и повышает уровень антиатерогенных апо-ЛП, таких как апо-АI и апо-СII [130]. ФС эффективны как у здоровых, так и у больных людей, и их польза от снижения уровня ХС ЛПНП была продемонстрирована у взрослых и детей с семейной ГХС, у пациентов с СД2 и у лиц с МС [236].

Кроме того, показано, что ФС эффективны при включении в различные типы пищевых продуктов на основе жира, такие как спреды и маргарины, молочные продукты и БАД, включая капсулы и таблетки, тем самым предлагая широкий выбор для достижения рекомендуемого ежедневного потребления ФС с целью снижения уровня ХС. Время и частота приема являются критическими факторами для оптимальной эффективности снижения уровня ХС ЛПНП. ФС следует потреблять с основным приемом пищи и 2 раза в день [286].

Метаанализ также выявил значительное снижение уровня ТГ в сыворотке крови под влиянием ФС. При этом эффект был более выражен при высоких исходных концентрациях ТГ. Следовательно, ФС оказывает двойной эффект на уровень липидов крови, особенно у лиц с ДЛП, у таких как пациенты с СД2 или МС [287].

### **Механизм гиполипидемического действия ФС**

Ключевым механизмом снижения уровня ОХС в крови под воздействием ФС является частичное ингибирование всасывания в кишечнике ХС пищи и желчи путем вытеснения ХС из смешанных мицелл из-за ограниченной способности к усвоению стеролов, вмешательства в опосредованные транспортом процессы поглощения стеролов под влиянием ТГ и стимулирования выведения ХС посредством транскишечной экскреции [106].

Показано, что прием 2 г/сут ФС снижает всасывание ХС на 30–40%, что приводит к последующему снижению уровня циркулирующего ХС ЛПНП на 10%. Кроме того, большой объем научных данных свидетельствует, что суточная доза в 2–3 г ФС связана со снижением ХС ЛПНП примерно на 6–15% [79, 84, 245]. Подобный эффект наблюдался после введения ежедневной дозы 2,15 г ФС: уровень ХС ЛПНП уменьшился на 8,8% [105].

Генетические, эпидемиологические и фармакологические данные свидетельствуют, что антагонизм или ингибирование PCSK9 уменьшает риск СС событий. Это связано с ключевой ролью PCSK9 в контроле уровня ХС ЛПНП. Отсутствие препаратов-ингибиторов PCSK9 ограничило полезные эффекты этого механизма. Прорывом в этой области может стать открытие новых природных ингибиторов PCSK9, которые будут использоваться в сочетании со статинами, чтобы увеличить процент пациентов, достигающих целевого уровня ХС ЛПНП.

PCSK9 является основным регулятором рецептора ЛПНП и, следовательно, уровня ХС ЛПНП [118]. PCSK9, в основном, синтезируется гепатоцитами, где он подвергается автокаталитическому расщеплению в эндоплазматическом ретикулуме, что позволяет высвобождать зрелую PCSK9 в аппарат Гольджи [188, 253, 268, 282].

PCSK9 является одним из 33 генов, регулируемых семейством белка, связывающего стерол-регуляторный элемент факторов транскрипции [157]. Когда происходит истощение клеточного ХС или ингибирование его внутриклеточного синтеза, активность промотора PCSK9 повышается, что приводит к увеличению транскрипции [38].

После секреции PCSK9 связывает подобно эпидермальному фактору роста повторяющийся гомологичный домен А рецептора ЛПНП через его каталитический домен, что способствует деградации ЛПНП в лизосомах, а не на поверхности клетки.

Эта разрушающая активность уменьшает количество ХС ЛПНП на гепатоцитах и, следовательно, поглощение циркулирующих частиц ХС ЛПНП печенью. По этой причине мутации генетического усиления функции PCSK9 связаны с гиперхолестеринемическими состояниями, и его фармакологическое ингибирование рассматривается как новое направление вмешательства для профилактики ССЗ [119].

Фармакологическая стратегия ингибирования PCSK9 может включать идентификацию и разработку перорально всасываемых малых молекул с анти-PCSK9 активностью [188].

Изучали участие PCSK9 в снижении уровня ХС ЛПНП при приеме растительных станолов [208].

Симонен и др., в РКИ в норме и у лиц с ГХС оценивали эффект 6-месячного потребления спреда на растительном масле (20 г/день), обогащенного ФС (3 г/день) в виде сложного эфира или нет (контроль).

Длительный прием сложных эфиров ФС снижал уровень ХС ЛПНП на 7–10%, не влияя на концентрацию PCSK9 в плазме или уровень ХС ЛПНП в печени. Таким образом, сложные эфиры ФС могут снижать уровень ХС ЛПНП в плазме за счет ингибирования всасывания ФС, не влияя на метаболизм PCSK9 [274].

Показано, что прием сложных эфиров ФС (0,25 мг ХС + 50 мг сложных эфиров ФС, растворенных в оливковом масле) у мышей повышал экспрессию мРНК кишечных PCSK9 и LDLR и их основного фактора транскрипции SREBP-2, тогда как печеночная экспрессия этих генов снижалась через 15 минут после приема внутрь. Параллельно происходило снижение всасывания ХС в кишечнике и уровня ХС ЛПНП в плазме крови [107].

Несколько пищевых пептидов из растительных источников вместо этого снижают уровень ХС за счет физического взаимодействия с мицеллами желчных кислот. Однако они не влияли на активность PCSK9.

### **Влияние на маркеры воспаления**

В метаанализе из 20 РКИ с 1 308 участниками было показано, что после приема ФС наблюдалось значительное снижение уровней С-реактивного белка (на 0,10 мг/дл) [250].

В тоже время Ras et al. изменений уровня С-реактивного белка в сыворотке крови под влиянием ФС не наблюдали [246].

В другом исследовании этих же авторов у 240 добровольцев с ГХС, которые употребляли пасту с низким содержанием жира с добавлением ФС (3 г/день) в течение 12 недель, не было изменений ни в одном из оцениваемых маркеров (С-реактивный белок, IL-6, IL-8 или ФНО- $\alpha$ ) [151].

В результате проведенного исследования было выявлено значительное снижение уровней IL-6 и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови после приема напитка на основе апельсинового сока, обогащенного ФС (2 г /день) [108].

Кроме того, результаты РКИ с 58 участниками с ГХС в течение 12 недель употребления маргарина с добавлением ФС (3 г/день) не показали изменений уровней С-реактивного белок, IL-6 или ФНО- $\alpha$  [151].

### **Совместное применение с фармпрепаратами**

ФС были предложены в качестве дополнения к лечению статинами для снижения риска ССЗ. Потребление ФС также может быть полезным дополнением к другим гиполипидемическим препаратам.

Статины ингибируют синтез ХС в печени, а ФС - его всасывание в кишечнике; таким образом, сочетание ФС и статинов приводит к дополнительному эффекту снижения уровня ХС ЛПНП в плазме [143, 144].

Сообщалось также о дополнительных эффектах снижения уровня ХС ЛПНП при сочетании ФС с фибратами или эзетимибом [136, 143].

Хотя нет данных РКИ, показывающих влияние длительного приема ФС на исходы ССЗ (например, развитие СС событий), представляется вероятным, что прием ФС может снизить риск ССЗ на основе установленного эффекта уменьшения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови.

### **Рекомендации по приему ФС**

Основываясь на доказанном эффекте снижения уровня ХС ЛПНП в плазме крови и отсутствии побочных эффектов, потребление 2 г/сут ФС в качестве дополнения к оптимальному питанию является одним из рекомендуемых диетических вмешательств при лечении ДЛП [46].

Продукты с добавлением ФС могут использоваться:

1) для лиц с высоким уровнем ХС в сыворотке крови со средним или низким глобальным риском ССЗ, которым пока не показано медикаментозное лечение, в качестве дополнения к лекарственной (статиновой) терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском, которым не удалось достичь целевых уровней ХС ЛПНП или их нельзя было лечить статинами,

2) у взрослых и детей (старше 6 лет) с семейной ГХС в соответствии с действующими рекомендациями [143].

### **Пищевые волокна**

Большое значение для коррекции и снижения риска ДЛП имеет адекватное потребление ПВ. В настоящее время не существует окончательных доказательств, что они эффективнее, чем другие компоненты овощей, фруктов и зерновых, снижают риск многих заболеваний. Поэтому наблюдаемое благоприятное их действие связывают не обязательно с ПВ, а с их пищевыми источниками.

В противоположность этому специально добавляемые в пищу ПВ, являющиеся изолированными неусвояемыми углеводами, сами оказывают благоприятные физиологические эффекты у человека [189, 298].

ПВ не являются эссенциальными нутриентами, однако недостаточное содержание их в рационе может проявляться запорами и развитием ряда заболеваний, таких как рак толстой кишки, синдром раздраженной толстой кишки, гипомоторная дискинезия толстой кишки с синдромом запоров, дивертикулез, аппендицит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, желчнокаменная болезнь, СД2, атеросклероз, ДЛП, ИБС, АГ, варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей и др. [288].

ПВ состоят из широкого спектра соединений растений (углеводные полимеры с  $\leq 10$  мономерными единицами), которые различаются по своим физическим и химическим свойствам. Они не имеют пищевой ценности как таковой, но играют важную роль в регуляции различных физиологических функций организма. ПВ обычно подразделяются на растворимые (РПВ) и нерастворимые ПВ (НПВ), не гидролизуются пищеварительными ферментами и не полностью перевариваются в кишечнике человека [113].

НПВ включают целлюлозу, гемицеллюлозу и лигнин. Они влияют на функцию кишечника, облегчая время прохождения пищи, нормализуя дефекацию, увеличивая объем стула и предотвращая запоры.

НПВ содержатся в основном в овощах, картофеле, орехах и цельнозерновых продуктах, таких как пшеничные отруби.

РПВ включают пектин, бета-глюканы, камеди (гуар или глюкоманнан) и слизи (подорожник). Они растворяются в воде и образуют вязкие гели в просвете кишечника и таким образом частично задерживают или уменьшают всасывание углеводов, пищевых жиров и ХС.

Источниками РПВ являются овощи, бобовые, фрукты (яблоки, груши, цитрусовые) и злаки (овес и ячмень). Потребление ПВ связано как с нормализацией функции ЖКТ, так и с более низким риском ССЗ, СД2, Ож и некоторых форм рака [47, 290].

Как правило, население западных стран не достигает рекомендуемой суточной нормы потребления ПВ. Продукты на основе зерна вносят наибольший вклад в их потребление. При этом хлеб является, безусловно, основным продуктом на основе зерна, за которым следуют сухие завтраки. Овощи, картофель и фрукты также вносят вклад в потребление ПВ [280].

### **Влияние РПВ на липидный спектр крови**

Первый метаанализ, проведенный Брауном и др., обобщил гипохолестеринемические эффекты РПВ из овса, подорожника, источников пектина и гуаровой камеди. Потребление РПВ в диапазоне 2-10 г/сут было связано с умеренным, но статистически значимым снижением уровня ТС и ХС ЛПНП без существенной разницы между типами волокон [75].

С тех пор в нескольких метаанализах были обобщены эффекты ПВ конкретных продуктов, снижающих уровень ХС, таких как бета-глюкан из овса и ячменя, подорожника и глюкоманнана.

Недавно показано, что увеличение потребления ПВ значительно снижает уровень ОХС и ХС ЛПНП, незначительно – ХС ЛПВП и не влияет на концентрацию ТГ. Не было получено доказательств того, что тип ПВ (т. е. РПВ или НПВ) или способ их введения (т. е. с помощью БАД или пищевых продуктов) влияет на эффект снижения уровня ХС [146].

Изучена способность РПВ образовывать вязкие растворы, которые продлевают опорожнение желудка и препятствуют транспортировке ТГ и ХС через кишечник. Последствия повышенной вязкости содержимого просвета проявляются в увеличении толщины водного слоя и снижении поглощения ХС из просвета кишечника. РПВ с высокой вязкостью и способностью связывать воду образуют вязкие гели в просвете кишечника,

которые уменьшают всасывание макроэлементов, ХС и желчных кислот с последующим увеличением их экскреции с калом [47].

Нарушенная реабсорбция и повышенная экскреция желчных кислот стимулирует синтез желчных кислот в печени, что, следовательно, снижает концентрацию циркулирующего ХС в крови. Ферментация РПВ в толстой кишке и бактериями приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот, а повышенные концентрации циркулирующего пропионата могут способствовать снижению уровня ХС в крови за счет синтеза в печени [47].

### **Влияние РПВ на риск ССЗ**

С точки зрения влияния на риск ССЗ и клинические конечные точки, обсервационные исследования показывают, что более высокое потребление ПВ с рационом питания связано со снижением риска ССЗ, а также их факторов риска (СД2 и Ож) [47].

Метаанализ проспективных когортных исследований показал значительную связь между приемом ПВ и снижением риска общей смерти от всех причин на 16-23%, а также смерти от ССЗ и ИБС [172, 201]. Дополнительное потребление ПВ в дозе 7-10 г/сут обратно пропорционально связано со снижением смертности от ССЗ на 9% и ИБС на 9-11% [172].

Недавний метаанализ обсервационных исследований выявил убедительные доказательства того, что более высокое потребление ПВ связано с более низким риском ССЗ, ИБС и смерти от ССЗ [290].

Потребление ПВ из злаков было связано с более низким риском ССЗ, чем из других источников. Обнаружено, что потребление ПВ из бобовых имеет обратную связь с риском ССЗ, в то время как потребление ПВ из овощей и фруктов не показало ассоциация [172].

В другом исследовании показано, что высокое потребление РПВ из фруктов связано с более низким уровнем ССЗ [223].

ПВ снижают не только концентрацию ХС в плазме крови, но и уровень АД, абсорбцию глюкозы и подавляют экспрессию цитокинов, связанных с окислительным стрессом или воспалительной реакцией, опосредованной микробиотой кишечника. Более высокое потребление ПВ (24,7 г/день) было связано с более низкой концентрацией IL-6 в плазме по сравнению с группой с самым низким потреблением клетчатки (7,7 г/день). Концентрации С-реактивного белка и ФНО- $\alpha$  были на 8-18% ниже у лиц, потреблявших наибольшее количество ПВ из зерновых по сравнению с наименьшим.

Уровни С-реактивного белка и IL-6 были снижены обратно пропорционально потреблению ПВ. Содержание в рационе цельнозерновых продуктов было обратно пропорционально уровню С-реактивного белка в плазме крови ( $p=0,034$ ) [84].

Показаны значительно более низкие концентрации С-реактивного белка (на 25-54%) при более высоком потреблении ПВ. Большое содержание в рационе ПВ ассоциировано с низкой концентрацией в плазме IL-18 и с высокой – адипонектина. Значительное снижение ФНО- $\alpha$  (на 3,7 пг/мл;  $p < 0,001$ ), наблюдалось после приема цельнозерновых продуктов субъектами с избыточной массой тела или ожирением и низким потреблением фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов [173].

### **Рекомендации по приему РПВ**

Рекомендации по потреблению ПВ обычно относятся к их общему потреблению. Оптимальный рацион должен содержать более 25 г/день ПВ, и большинство европейских стран рекомендуют 25 и 30 г/день. Согласно заключению EFSA потребление ПВ в размере 25 г/сут было бы достаточным для здоровья взрослых, в то время как потребление более 25 г/сут необходимо для снижения риска ИБС, СД2 и поддержания массы тела [280].

Обычно нет рекомендации для определенных типов РПВ. Тем не менее, с учетом медицинских требований для поддержания или снижения уровня ХС в крови необходимо ежедневно потреблять 3 г бета-глюкана из овса, овсяных отрубей, ячменя, пшеничных отрубей, 6 г пектина, 10 г гуаровой камеди и 4 г глюкоманнана.

Руководящие принципы ESC/EAS по лечению ДЛП 2019 года рекомендуют потребление ПВ по 25-40 г/день, включая не менее 7-13 г РПВ, предпочтительно из цельнозерновых продуктов, например, овса и ячменя [189].

Переход на преимущественно растительную диету помогает достичь ежедневного рекомендуемого потребления ПВ; в частности, веганские и вегетарианские диеты богаты ПВ из различных растительных источников, таких как цельные зерна и семена, бобовые, овощи, фрукты и орехи.

### **Комбинации натуральных соединений**

Показано, что сочетание ФС (2 г/сут) с различными типами РПВ (например, 3 г/сут бета-глюкана овса) приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП. Кроме того, комбинация 10 г/сут подорожника и 2,6 г/сут ФС, добавляемых в печенью, приводит к существенному снижению уровня ХС ЛПНП [112, 273]. Сочетание 3,3 г/сут ФС с низкожировой диетой демонстрирует их аддитивный эффект по сравнению с эффектом только диеты [90].

Комбинируя ПВ с другими растительными соединениями или продуктами гиполлипидемического действия, можно добиться дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП, как это наблюдается при диете Портфолио.



Эта диета на растительной основе сочетает в себе (при калорийности 2 000 ккал) 20 г /день вязкого РПВ из овса, ячменя, подорожника, баклажанов, яблок, апельсинов или ягод, около 50 г/день растительного белка из сои или бобовых (фасоль, горох, нут и чечевица), 42 г/день орехов (миндаль и арахис) и 2 г/день ФС в виде обогащенным ими маргарина [91].

В контролируемых условиях снижение уровня ХС ЛПНП на 30% с помощью диеты Портфолио сопоставимо с приемом низких доз статинов. Диета Портфолио снижает уровень ХС ЛПНП на 17%, ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП, апо В, ОХС, ТГ, а также САД и ДАД [91]. Снижение концентраций и ХС ЛПНП и ТГ было достигнуто при приеме 2 г/сут ФС и минимум 1 г/сут ЭПК/ДГК из рыбьего жира [72].

В заключение можно сделать вывод, что ДЛП являются результатом множественных и различных факторов риска, включая чрезмерную массу тела, концентрации и функцию липопротеинов, метаболизм глюкозы, гомеостаз инсулина, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную дисрегуляцию. Лечение и профилактика ДЛП не могут быть сосредоточены на отдельных компонентах пищевых продуктов или монокомпонентной медикаментозной терапии. Только сочетание воздействия пищевых веществ с правильными моделями питания, и при необходимости назначение медикаментозной терапии, может привести к синергетическим эффектам и дать необходимый результат.

Таким образом, на сегодняшний момент, на основании большого количества научных исследований, убедительно доказана прямая взаимосвязь между наличием у человека нарушений липидного обмена и развитием ССЗ.

В соответствии с канонами доказательной медицины, разработаны способы коррекции нарушений липидного обмена с применением методов медикаментозного и немедикаментозного лечения. Благодаря этому наметилась тенденция к уменьшению частоты развития ССЗ и смертности от них.

Однако, это только первые успехи в борьбе с огромной проблемой. Для решения которой требуется жесткая коррекция ФР ССЗ и прежде всего достижение целевых значений липидограммы на индивидуальном уровне каждого конкретного человека.

Изучены алиментарные факторы риска ССЗ, в общем, и ДЛП, в частности. Разработаны способы оптимизации рациона питания больных для борьбы с ними.

Но, по-прежнему, остается открытым вопрос углубленного изучения ПС пациентов с ДЛП, затрагивающий, не только анализ особенностей фактического питания данной категории больных, но и исследование их компонентного состава тела, параметров энергетического обмена и др. Это необходимо для комплексного решения проблемы,

верификации всех нарушений ПС пациентов с ГЛП и разработки тактики полноценного лечения, включающего весь необходимый комплекс воздействия - достижение целевых уровней липидограммы (и прежде всего – ХС ЛПНП), коррекцию (при необходимости) массы тела, оптимизацию состава тела и энергетического обмена, коррекцию параметров гемодинамики и многое другое.

На сегодняшний день остается неизученным, ни в нашей стране, ни за рубежом, вопрос особенностей ПС у пациентов с разным типом нарушения липидного обмена. Выявление этих особенностей и разработка методики их прицельной коррекции позволит повысить качество лечения пациентов с ДЛП, снизить вероятность развития ССЗ и их осложнений.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В разделе использованы данные собственных публикаций [5, 6, 10, 11, 12, 25].

### 2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов

Исследование проведено в отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии в период с 2003 по 2021 гг. В него было включено 2188 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В соответствии с программой GCP при проведении всех исследований было получено одобрение Комитета по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и информированное согласие каждого пациента на участие в исследовании.

#### Критерии включения в исследование:

- заболевание сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия;
- возраст от 18 до 80 лет;
- отсутствие критериев невключения в исследование;
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

#### Критерии невключения в исследование:

- болезни накопления и другие наследственные метаболические заболевания;
- сахарный диабет первого типа или сахарный диабет 2 типа в стадии декомпенсации;
- наследственные гиперлипидемии;
- наследственные коагулопатии;
- врожденные пороки сердца и сосудов;
- кардиомиопатии, опухоли сердца;
- первичная легочная гипертензия;
- перенесенные воспалительные заболевания сердца;
- острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее 3-х месяцев назад;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Выполнение работы осуществлялось в три этапа.

На **первом этапе** - 956 пациентам проведено клинико-инструментальное обследование функциональной активности сердечно-сосудистой системы и пищевого статуса, анализ липидограммы крови, выявление факторов риска ССЗ, стратификация риска

развития у них сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них ближайшие 10 лет по шкале SCORE2 и определение категории ССР.

В число обследованных вошло 653 мужчины (68,3%) и 303 женщины (31,7%), в возрасте  $55,5 \pm 11,6$  лет. Клиническая характеристика пациентов, включенных в этот раздел исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Число случаев, абс	Доля случаев, %
АГ	787	82,4%
АГ 1 степени	496	49%
АГ 2 степени	129	13,5%
АГ 3 степени	331	34,6%
Атеросклероз	279	29,2%
ИБС	389	40,7%
ИБС: ФК1	78	8,2%
ИБС: ФК2	257	26,9%
ИБС: ФК3	54	5,7%
Оперативное лечение ИБС	29	3%
ИБС: ПИКС	87	9,1%
ОНМК	32	3,3%
Нарушения ритма и проводимости сердца	197	20,6%
Ожирение	832	87%
Ожирение I степени	127	13,3%
Ожирение II степени	245	25,6%
Ожирение III степени	460	48,1%
Апноэ/гипопноэсна	97	10,1%
Нарушение углеводного обмена	238	24,9%
Заболевания ЩЖ	99	10,4%
Заболевания ЖКТ	446	46,7%
Заболевания ОДС	543	57,2%
Заболевания НС	185	19,4%
ДЭП	67	7,1%

Согласно классификации ВОЗ (Fredrickson, 1976) и на основании индивидуально рассчитанного для каждого пациента целевого уровня ХС ЛПНП, все обследованные пациенты по типу ГЛП были разделены на четыре группы:

- первую группу составили 482 человека ( $57,1 \pm 10,7$  лет) с гиперлиппротеидемией ПА типа (ГЛП ПА);
- вторую группу - 346 человек ( $56,2 \pm 10,7$  лет) с гиперлиппротеидемией ПБ

типа (ГЛП IIБ);

- третью группу - 49 ( $47,9 \pm 13,6$  лет) человек с гиперлипопротеидемией IV типа (ГЛП IV);
- четвертую группу - 79 больных (в возрасте  $46,9 \pm 13,3$  лет) без лабораторных признаков ГЛП (с нормолипопротеидемией – НЛП)

Основные критерии диагностики ГЛП – это повышенный уровень в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов выше оптимальных значений и ХС ЛПНП выше индивидуальных целевых параметров, рассчитанных согласно стратификации категории риска ССО у каждого пациента.

Пациенты с документированным ССЗ, СД 2 типа, очень высокими уровнями отдельных ФР или с ХБП, были отнесены в категорию очень высокого или высокого риска ССЗ. Для таких лиц оценка риска по шкале SCORE не требуется. Для других, практически здоровых людей, использована система оценки риска по шкале SCORE2.

Характеристика пациентов, разделенных по типам ГЛП, представлена в таблице 3.

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

Тип ГЛП	Всего	Доля, %
ГЛП IIА	482	50,4%
ГЛП IIБ	346	36,2%
ГЛП IV	49	5,1%
НЛП	79	8,3%

С целью изучения особенностей пищевого статуса лиц с разной выраженностью атеросклеротического процесса, на основании результатов клинко-инструментального обследования, пациенты были поделены еще на четыре группы:

- Без атеросклероза;
- С наличием атеросклероза (АС), но без его клинических проявлений;
- С развитием АСБ в виде стабильной ИБС по типу стенокардии напряжения;
- С осложненным течением АСБ в виде перенесенного в анамнезе ОИМ и/или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), таблица 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести заболевания

Клиническая картина	Всего	Доля, %
1) Без АС	365	38,2%
2) АС	198	20,7%
3) АСБ (стенокардия напряжения)	278	29,1%
4) ПИКС и ОНМК	115	12,0%

Как видно из таблицы, среди всех обследованных пациентов 38,2% (365 человек) составили лица без АС; 20,7% (198 человек) – с признаками АС, диагностированными на основании инструментальных методов (УЗДГ МАГ и БЦА, ЭХО КГ и др.), но без клинических проявлений АСБ; 29,1% (278 человек) – с АСБ и ее клиническими проявлениями в виде стенокардии напряжения 1-3 ФК; 12% (115 человек) – с клиническими осложнениями АСБ в виде ОИМ и/или ОНМК в анамнезе и/или наличия в анамнезе реконструктивных операций по восстановлению коронарного кровотока (стентирования, АКШ, МКШ).

Базовая фармакотерапия пациентов включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, антагонисты кальция пролонгированного действия, антагонисты альдостерона, аспирин, статины.

Данный этап выполнения работы включал проведение расширенного исследования пищевого статуса (ПС) больных:

1. антропометрическое обследование, исследование компонентного состава тела,
2. определение параметров энергетического обмена и обмена макронутриентов (белков, жиров и углеводов),
3. исследование биомаркеров ПС (липидного, углеводного, белкового обмена),
4. исследование фактического питания в домашних условиях.

Выявленные нарушения ПС послужили основанием для разработки способов их алиментарной коррекции, что явилось **вторым этапом** работы. Основу которого составило применение диетотерапии гиполипидемической направленности у 1232 пациентов с ГЛП.

На основании того, что у всех пациентов, включенных в данный этап выполнения работы, помимо нарушения липидного обмена было диагностировано нарушение энергетического обмена (ожирение I–III степени или избыточная масса тела), прежде всего, была проведена **оценка эффективности низкокалорийной диеты (НКД)**.

С этой целью отобрано 605 пациентов (188 мужчин и 417 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет с ГЛП, страдающих избыточной массой тела или ожирением I–III степени абдоминального типа.

Всем пациентам до и после курса диетотерапии проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование по системе «Нутритест-ИП», которое включало изучение динамики клинического статуса, антропометрических показателей: измерение роста, массы тела пациента, обхвата талии, бедер, расчет индекса «талия/бедро», а также уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, параметров

композиционного состава тела и энергетического обмена, лабораторных показателей (включающих параметры белкового, углеводного и липидного обменов, витаминной обеспеченности, системы ПОЛ-антиоксидантная защита).

Диетотерапия представляла собой назначение на 21 день низкокалорийной диеты (НКД). Особенностью которой является уменьшенное количество животных жиров, рафинированных углеводов, холестеринсодержащих продуктов и экстрактивных веществ при содержании белка, соответствующем физиологической норме. Количество пищевых волокон в рационе составляет 20 г в сутки. Химический состав НКД представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Химический состав и энергетическая ценность НКД

Диета	Белки, г в т.ч. животные	Жиры, г в т.ч. растительные	Углеводы, г,	Энергетическая ценность, ккал
НКД	70-80 (35-40)	60-70 (20-25)	130-150	1340-1550

Помимо этого, проведена **оценка эффективности диетотерапии с включением компонентов направленного гиполипидемического действия**, добавленными в диетотерапию с целью усиления эффективности НКД у больных с ГЛП.

Клиническая картина больных при поступлении в клинику была достаточно типичной в сравниваемых группах. Выраженность симптомов ИБС зависела от степени тяжести заболевания. Комплексное обследование больных включало изучение динамики объективных признаков заболевания: антропометрических показателей, уровня АД, ЧСС, параметров липидограммы.

НКД была модифицирована путем включения в нее ФС, растворимых и нерастворимых ПВ и ПНЖК  $\omega$ -3.

**1) Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной фитостеринами (НКД+ФС) включала исследование двух продуктов: спреда и йогурта.**

а) **Исследование эффективности спреда с ФС** проводилось с участием 40 больных, которые были разделены на 2 репрезентативные группы по 20 человек: основную и группу сравнения.

Основную группу больных составили 20 женщин с Ож и ГЛП (возраст 37-69 лет).

Группу сравнения – 20 женщин с Ож и ГЛП (возраст 30-65 лет).

Все больные в течение 3-х недель исследований получали традиционный курс лечения, включавший НКД и медикаментозную терапию. Больные основной группы на фоне НКД получали продукт, содержащий ФС - спред «Venesol» (Финляндия), в количестве 20 г в

день, взамен такого же количества подсолнечного масла, входящего в состав базисной диеты. Суточная доза ФС составила 1,5 г.

**б) Оценка эффективности гиполипидемического действия НКД с включением йогурта, обогащенного ФС**, проводилась с участием 40 больных с ГЛП, разделенных на две репрезентативные группы: основную и группу сравнения.

Основную группу составили 18 больных (4 мужчин и 14 женщины) с Ож и ГЛП (возраст  $56,9 \pm 2,10$  лет).

Группу сравнения – 22 пациента (14 женщин и 8 мужчин) с такой же патологией (возраст  $57,1 \pm 1,88$  лет).

Пациенты основной группы в течение 3-х недель исследования получали НКД + ФС. В качестве источников фитостеринов (1,5 г в сутки) применялся йогурт Данакор® (компания Данон, Россия), который добавляли к диете по 1 бутылочке (100 мл) в день на второй завтрак для каждого пациента. 1 бутылочке соответствует 1 дозе продукта и обеспечивает поступление 1,5 г фитостеринов. Больные группы сравнения получали такой же йогурт без ФС (плацебо).

**2) Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии обогащенной растворимыми ПВ** включала изучение гиполипидемического действия альгинатов (в виде СПП и БАД) и растворимого волокна акации (Фибрегам, Россия).

**а) Изучение эффективности альгинатов** проводилось с участием 40 больных с Ож и ГЛП, которые были разделены на две репрезентативные группы по 20 человек в каждой: основную и группу сравнения.

Основную группу составили 17 женщин и 3 мужчин в возрасте от 18 до 66 лет.

Группу сравнения - 18 женщин и 2 мужчин в возрасте от 26 до 64 лет.

Все пациенты в течение 3-недель исследований получали НКД. Больные основной группы дополнительно получали продукт являющийся пищевым источником альгинатов – ламинарию гомогенизированную, по 50 г (2 столовые ложки) 2 раза в день (на второй завтрак и полдник). Доза альгинатов составила 6 г в сутки. Общее количество ПВ – 26 г в сутки.

**б) Оценка эффективности НКД с включением БАД – источника альгинатов**, проводилась с участием 40 пациентов, которые были разделены на основную группу и группу сравнения.

Основную группу составили 20 женщин с Ож и ГЛП, в возрасте  $54,4 \pm 0,95$  лет.

Группу сравнения - 20 женщин с Ож и ГЛП, в возрасте  $55,3 \pm 0,83$  лет.

Все пациенты в течение 3-х недель исследований получали НКД. Больные основной группы на фоне НКД получали БАД, содержащую бурые морские водоросли – ламинарию по 2 таблетке в день. Доза альгинатов составила 2 г/ сутки. Общее количество ПВ в диете – 22 г.



**в) Оценка эффективности НКД, обогащенной растворимым волокном акации (фибрегамом)** включала 48 больных с Ож и ГЛП.

Больные всех 3-х групп (по 16 человек в каждой группе) в течение 3-недельного периода исследований в стационарных условиях получали НКД с включением растворимого волокна акации, смеси РПВ и мальтодекстрина. Распределение больных по группам происходило лотерейно.

Первую группу составили 4 мужчин и 12 женщины (в возрасте  $55,9 \pm 0,63$  лет).

Вторую группу - 3 мужчин и 13 женщин (в возрасте  $57,9 \pm 2,33$  лет).

Третью группу - 2 мужчин и 14 женщин (в возрасте  $54,2 \pm 0,63$  лет).

РПВ и смесь РПВ добавлялись к диете в количестве 2 пакетиков в день (по 7,5 г каждый) в третье блюдо для каждого пациента (компот или сок в обед). Общее содержание ПВ в диете составило 35 г в сутки.

**3) При оценке эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной НПВ** было обследовано 40 больных с Ож и ГЛП, разделенных на две репрезентативные группы по 20 человек: основную и группу сравнения.

Основную группу составили 17 женщин и 3 в возрасте от 65 до 70 лет.

Группу сравнения - 18 женщин и 2 мужчин в возрасте от 66 до 69 лет.

Все больные в течение 3-х недель исследований получали НКД. Больные основной группы в течение 3-х недель испытаний на фоне НКД получали по 150 г зернового хлеба в сутки с заменой такого же количества хлеба из дневной нормы антиатерогенной диеты редуцированной по калорийности.

Состав продукта: цельное пророщенное зерно пшеницы, дрожжи, соль. Пищевая ценность в 100 г продукта: Белки – 9,2 г. Жиры – 2,0 г. Углеводы – 32,8 г. Пищевые волокна – 12,5 г., из них РПВ – 1,2 г, НПВ – 11,3 г. Энергетическая ценность: 186 ккал/100 г. Общее суточное количество ПВ в диете составило 38,8 г.

**4) Оценка эффективности НКД, обогащенной источниками ПНЖК  $\omega$ -3,** проводилась с включением ПНЖК  $\omega$ -3 в малых, средних и больших дозах.

**а) Для оценки эффективности ПНЖК  $\omega$ -3 в малых и средних дозах** было отобрано 80 больных с Ож и ГЛП, разделенных на четыре репрезентативные группы по 20 человек: 3 основные группы и группу сравнения. Все больные в течение 3-недельного периода исследований получали низкокалорийную диету - НКД.

Больные первой основной группы (20 женщин, ИМТ  $34,8 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $52,0 \pm 5,1$  г) на фоне НКД получали БАД «Атероблок» - по 1 капсуле 2 раза в день (утром) во время еды.

Больные второй основной группы (4 мужчин и 16 женщин, ИМТ  $36,5 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $58,5 \pm 3,3$  лет) на фоне НКД получали БАД «Атерон» - по 6 капсул в день во время еды в течение дня.

Больные третьей основной группы (20 женщин, ИМТ  $35,6 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $40,0 \pm 3,2$  лет) на фоне НКД получали БАД «Тандемакс» - по 1 коричневой и 1 прозрачной капсуле 1 раз в день (утром) во время еды.

Группу сравнения составили 20 человек (6 мужчин и 14 женщин, ИМТ  $35,3 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $56,5 \pm 4,8$  лет), которые в течение того же времени получали только НКД.

БАД «Атероблок» представляет собой концентрированный рыбный жир, содержащий омега 3 кислоты в форме этиловых эфиров, полученный из тушек сардин и других видов рыбы. Содержание жира в 1 капсуле 1002 мг - 70% ПНЖК  $\omega$ -3 (ЭПК – 34,7%, ДГК – 24,3%).

БАД «Атерон» содержит рыбий жир по 418 мг в капсуле. Количество ПНЖК  $\omega$  3 - 30%: 18% ЭПК, 12% ДГК.

В составе БАД «Тандемакс» также используется жир морских рыб, содержащий 18% ЭПК, 12% ДГК, а также 60 МЕ витамина А (в 1 г) и 10 МЕ витамина D (в 1 г).

Жирнокислотный состав БАД, содержащих ПНЖК  $\omega$  3, представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Жирнокислотный состав применяемых БАД

Показатели	«Атероблок»	«Атерон»	«Тандемакс»
С 20 : 5	32,74	18,0	18,0
С 22 : 6	24,26	12,0	12,0
Сумма ПНЖК $\omega$ 3	67,55	30,0	35,44
Суточная доза БАД	2 капс.	6 капс.	1 прозр. кап.
Сумма ПНЖК $\omega$ -3 /сут.	1,5 г	0,5 г	0,3 г
% от адекватного уровня	150%	50%	30%

б) При **оценке эффективности гиполипидемического воздействия диетотерапии, обогащенной источниками ПНЖК  $\omega$ -3 в больших дозах** в качестве их источника использовали Эйконол, изготовленный из скумбрии (НПП «Тринита»), который добавляли в диету взамен такого же количества растительного масла. Для уменьшения неприятных ощущений и лучшей переносимости рыбий жир давали вместе с 100 г томатного сока.

В исследование было включено 146 пациентов с ИБС и ГЛП, разделенные на время проведения исследования на 2 группы.

Первую группу составили 83 пациента, которые в течение 3-х недель получали НКД с соотношением ПНЖК  $\omega$ -6/ $\omega$ -3, равном 10,3.

Вторую группу составили 63 пациентов, которые в течение такого же периода получали модифицированную НКД с включением 10 г эйконола, который добавляли в

рацион взамен 10 г подсолнечного масла.

Соотношением ПНЖК  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 составляло 3,3, сумма ПНЖК  $\omega$ -3 равнялась 3 г в день (НКД + ПНЖК  $\omega$ -3).

Жирнокислотный состав Эйконола представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Жирнокислотный состав Эйконола

Жирный кислоты в г на 100 г продукта	Рыбий жир (Эйконол)
Полиненасыщенные ЖК, из них:	26,27
Линолевая	2,20
Линоленовая	0,46
Октадекатетраеновая	6,17
Арахидоновая	-
Эйкозопентаеновая	6,79
Докозопентаеновая	1,23
Докозагексаеновая	9,42

**Третий этап** выполнения работы включал в себя разработку специализированных пищевых продуктов (СПП) гиполипидемической направленности и оценку их эффективности.

Было разработано и клинически апробировано несколько СПП:

**1. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного соевым белком, ПНЖК  $\omega$ -3, РПВ, у пациентов с гиперлипотеидемией ПБ типа.**

В исследовании участвовали 76 человек, в т.ч. 28 мужчин и 48 женщин.

При проведении диетотерапии все пациенты были рандомизированы случайным образом на 2 группы: группу сравнения (16 мужчин и 25 женщин, в возрасте  $65,6 \pm 1,37$  лет) и основную группу (12 мужчин и 20 женщин, в возрасте  $66,0 \pm 1,87$  лет).

Пациенты группы сравнения в течение 3-х недель получали НКД.

Пациенты основной группы дополнительно к НКД получали «Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания «Смесь сухая для белкового коктейля» (СПП с СБ, ПНЖК- $\omega$ 3 и РПВ) - ТУ 10.86.10-006-01897222-2018» (СПП) - по 1 порции (25 г) 2 раза в день: на второй завтрак и в полдник. Химический состав коктейля из СПП представлен в таблице 8.

При разработке рецептуры СПП использовали изолят соевого белка, концентрат белка молочной сыворотки, сахар, фруктоза, посласлитель, РПВ (каррагинан), витаминно-минеральный и витаминный премиксы, ПНЖК  $\omega$ -3 (ДГК), экстракт томатов, калий лимоннокислый, коэнзим Q<sub>10</sub> и натуральный ароматизатор апельсин.

Таблица 8 – Пищевая ценность СПП и % удовлетворения суточной потребности в макро- и микронутриентах

Компоненты	Содержание в 100 г	Содержание в одной порции (25 г)	Содержание в двух порциях (50 г)	% от средней суточной потребности* в двух порциях (50 г)
Белок, г, в т. ч. -животный - растительный	40,0 30,0 10,0	10,0 7,5 2,5	20,0 15,0 5,0	26
Жир, г	12,0	3,0	6,0	7
Углеводы усвояемые, г в т.ч. лактоза, г Растворимые пищевые волокна (каррагинан), г	34,3 3,7 0,6	8,6 0,9 0,15	17,2 1,8 0,3	5 15**
Докозагексаеновая кислота (ω-3 ПНЖК), мг	385,0	96,0	192,5	28**
Коэнзим Q10 (убихинон), мг	28	7	14	46**
Рутин, мг	9,6	2,4	4,8	16**
Кальций, мг	432	108	216	22
Магний, мг	55	14	27,5	7
Фосфор, мг	402	101	201	25
Калий, мг	1700	425	850,0	24
Железо, мг	5,5	1,4	2,8	20
Цинк, мг	7,0	1,75	3,5	23
Медь, мг	0,6	0,15	0,3	30**
Йод, мкг	40	10	20	13
Селен, мкг	8	2	4	6
В <sub>1</sub> , мг	1,62	0,41	0,81	58
В <sub>2</sub> , мг	1,71	0,43	0,86	54
В <sub>6</sub> , мг	1,85	0,46	0,93	46
В <sub>12</sub> , мкг	1,43	0,36	0,72	72
РР, мг	13,4	3,36	6,7	37
Пантотеновая кислота, мг	1,10	0,27	0,55	9
Фолиевая кислота, мкг	235	59	117,5	59
С, мг	62,6	15,6	31,3	52
А, мкг	530	132,4	265	33
Д <sub>3</sub> , мкг	5,0	1,25	2,5	50
Е, мг	9,0	2,2	4,5	45
Бета-каротин, мг	0,80	0,20	0,40	8**
Энергетическая ценность/калорийность, кДж/ккал	1700/406	427/102	850/203	8

\*ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»

\*\* «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)»

Химический состав и энергетическая ценность применяемых рационов приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Химический состав и энергетическая ценность диет

Название диеты	Химический состав и энергетическая ценность рациона			
	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	ЭЦ, ккал
НКД + СПП	90-100	66-76	147,2-167,2	1543-1753
НКД	70-80	60-70	130-150	1340-1550

В этом и других нижеописанных исследованиях, группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим характеристикам и медикаментозной терапии. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование по системе Нутритест-ИП 3, которое включало изучение динамики клинического статуса, уровня АД, ЧСС, антропометрических показателей, композиционного состава тела, энергетического обмена, биохимического анализа крови.

Медикаментозная терапия проводилась в соответствии со стандартными схемами применения препаратов при заболеваниях терапевтического профиля.

## **2. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта с пониженным содержанием жира и модификацией жирнокислотного состава у пациентов с гиперлипотеидемией ПБ типа.**

В исследование были включены больные с ожирением и ГЛП ПБ типа.

Все было отобрано 40 пациентов, рандомизированных на 2 группы: основная группа (20 человек) - 30 дней получали НКД с включением СПП с пониженным содержанием жира и модификацией жирнокислотного состава по 36 г в день (174,6 ккал в суточном рационе больных выделялся на СПП взамен остальных жиров в рационе). Пациенты группы сравнения (20 человек) – в течение 30 дней получали только НКД.

Характеристика СПП. СПП «Масло диетическое» (ООО «СОЮЗ-М») представляет собой жировой продукт с добавлением обезжиренного сухого молока, м.д.ж. 53%. Жирнокислотный состав СПП «Масло диетическое» представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Жирнокислотный состав СПП

Название ЖК	Индекс ЖК	Состав жирных кислот, %
1	2	3
каприловая	8:0	0,15
каприновая	10:0	0,14
лауриновая	12:0	2,29

продолжение таблицы 10

1	2	3
миристиновая	14:0	1,57
пальмитиновая	16:0	35,74
гексадеценовая	16:1	0,04
пальмитолеиновая	16:1 7-цис	0,14
маргариновая	17:0	0,10
гептадеценовая	17:1	0,04
стеариновая	18:0	4,44
элаидиновая	18:1 9-транс	1,83
олеиновая	18:1 9-цис	36,05
вакценовая	18:1 11-транс	0,89
изо-октадекадиеновая	18:2i	0,11
линолевая	18:2	14,13
γ -линоленовая	18:3 ω-6	0,09
α -линоленовая	18:3 ω-3	0,90
арахиновая	20:0	0,48
гондоиновая	20:1	0,18
эйкозапентаеновая	20:5	0,23
докозапентаеновая	22:5	0,07
докозагексаеновая	22:6	0,35

Сравнительная характеристика изучаемых рационов представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика химического состава НКД и НКД + СПП

Название диеты	Химический состав и энергетическая ценность (ЭЦ)			
	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	ЭЦ, ккал
НКД + СПП (с НСЖ и М)	70,2 – 80,2	79 – 89	130,3 – 150,3	1525 – 1725
НКД	70-80	63 – 76	131 – 151,5	1340-1550

### 3. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного ФС и витамином Е у пациентов с гиперлиппротеидемией ПА типа.

В исследовании приняло участие 50 пациентов с ГЛП ПА типа. Больные были рандомизированы на две группы. Пациенты основной группы (НКД+СПП) - 25 человек - в течение 30 дней получали НКД с включением с включением 30 г (1 баночка) СПП «Спред растительно-жировой с массовой долей жира 50%, добавлением витамина Е и фитостеринов» (СПП с ФС) в сутки вместо аналогичного количества сливочного масла. Это позволило обеспечить 300 мг/сутки ФС (100% от суточной потребности) и 7,5 мг витамина Е (50% от суточной потребности). Пациенты группу сравнения (25 человек) - получали только НКД.

СПП представляет собой продукт, разработанный ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» совместно с ООО «ЭФКО Пищевые Ингредиенты». Производится ООО «ЭФКО Пищевые Ингредиенты». Витаминный премикс «Н32342» (А, D, E) производится фирма «DSM»).

Химический состав СПП на порцию продукта (30 г): массовая доля жира – 10,02 г, НЖК – 6,1 г, МНЖК – 5,2 г, ПНЖК – 2,9 г, белка – 0,62 г, углеводов – 0,83 г, холестерина – 0,002 г, фитостеринов – 300 мг, витамина Е – 7,5 мгТЕ, пищевая ценность – 138 ккал. Компонентный состав СПП «Спред растительно-жировой с массовой долей жира 50%, добавлением витамина Е и фитостеринов» представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Компонентный состав и энергетическая ценность СПП с ФС (в 100 г продукта)

Наименование	Количество
Заменитель молочного жира	460,45
Вода	431,25
Сухое обезжиренное молоко	48,20
Масло сливочное, м.д.ж. 72,5%	34,50
Витаминный премикс «Н32342» (А, D, E)	0,05
Пищевая ценность:	100 г
Жир	50,0 г
Белок	1,5 г
Углеводы	2,5 г
Энергетическая ценность	466 ккал

Сравнительная характеристика изучаемых рационов представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика химического состава НКД и модифицированной диеты с включением СПП

Название диеты	Химический состав и энергетическая ценность (ЭЦ)			
	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	ЭЦ, ккал
НКД+ СПП с НСЖ и М	70,5 – 80,5	50,3 – 60,3	130,6 – 150,6	1257 – 1467
НКД	70-80	63 – 76	131 – 151,5	1340-1550

#### **4. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного растворимыми пищевыми волокнами у пациентов с гиперлиппротеидемией ПА типа.**

В исследование было включено 50 больных с ГЛП ПА типа, разделенных на 2 репрезентативные группы по 25 человек: основную и группу сравнения.

Основная группа – 25 пациентов (6 мужчин и 19 женщин) с избыточной массой тела

или ожирением I-III ст. (в возрасте  $55,0 \pm 2,53$  лет) на фоне НКД в полдник получали СПП, обогащенный растворимыми пищевыми волокнами (СПП с РПВ), в виде киселя с пектином (производится ООО «ЛЕОВИТ НУТРИО») по 20 г сухого порошка в 200 мл кипяченой воды.

Группа сравнения – 25 пациентов (5 мужчин и 20 женщин) с ожирением I-II ст. (в возрасте  $47,3 \pm 2,91$  лет) в течение 14 дней получали НКД.

Общим итогом выполнения работы явилась разработка системы назначения персонализированной гиполипидемической диетотерапии у пациентов с разным типом ДЛП и разной тяжестью атеросклеротического процесса.

Общий дизайн исследования представле на рисунке 1.

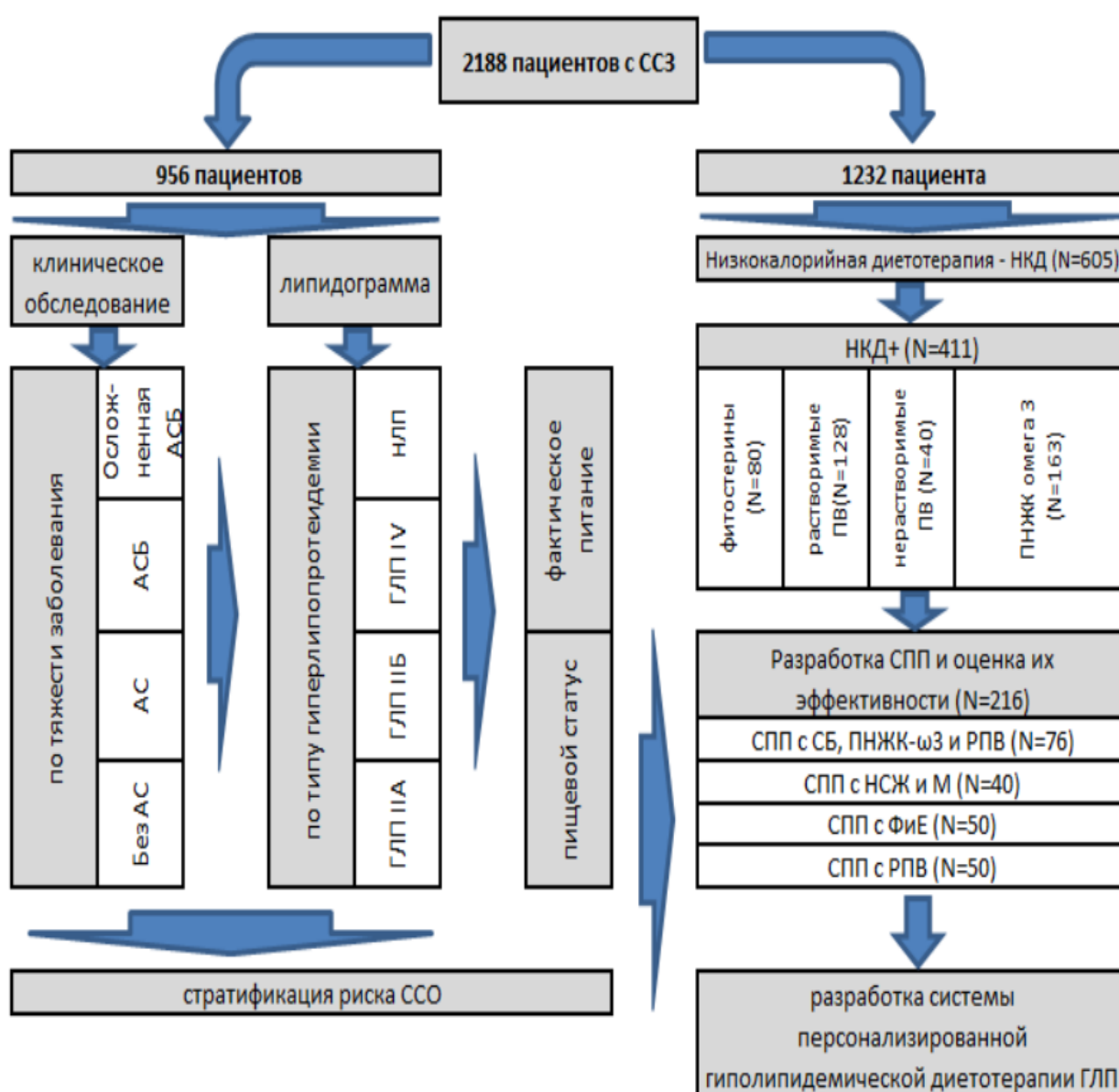


Рисунок 1 – Дизайн выполнения работы.



## 2.2. Методы исследования

Стационарное обследование и наблюдение пациентов проводилось в отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». В работе использованы клинические, функциональные, биохимические, расчетные и статистические методы исследования, характеристика которых представлена ниже.

**Исследование клинического статуса** включало в себя подробный опрос пациентов с изучением их жалоб и анамнеза заболевания, а также факторов риска развития заболеваний ССС, тщательный клинический осмотр с измерением величины АД, подсчетом ЧСС и определением характера пульса, инструментальное обследование функциональной активности ССС и выраженности АСБ (ЭКГ, ЭХО КГ, СМАД, СМЭКГ по Холтеру, УЗИ МАГ и БЦА, исследование ОПСС).

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

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

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

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

В категорию умеренного ССР включены лица с оценкой по шкале SCORE  $\geq 1\%$  и  $<5\%$  или молодые пациенты (с СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД  $<10$  лет без поражения органов-мишеней и ФР. Целевой уровень ХС ЛПНП для данной категории составляет  $\leq 2,6$  ммоль/л.

В категорию высокого ССР были включены лица, имеющие: значимое повышение какого-либо ФР: ХС  $> 8,0$  ммоль/л, и/или ХС ЛПНП  $> 4,9$  ммоль/л, и/или АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст. ); СД без поражения органов-мишеней, СД  $\geq 10$  лет или с ФР; умеренной ХБП с СКФ 30-

59 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, оценку риска по шкале SCORE  $\geq 5\%$  и  $< 10\%$ ; гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы)  $< 25-49\%$ ). Целевой уровень ХС ЛПНП для данной категории составляет  $\leq 1,8$  ммоль/л.

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

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

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

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

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

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с использованием аппарата Vivid 7 (Дженерал Электрик, США) датчиком 7,5 МГц с использованием М и В режимов в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографистов (Shiller, 1991) и Европейской исследовательской группой по диастолической сердечной недостаточности (1998). При этом проводится определение ширины левого предсердия (ЛП), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), а также, конечного диастолического размера левого желудочка (КДР), конечного систолического

размера левого желудочка (КСР), фракции выброса (ФВ), рассчитывались максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения и их отношение (Е/А), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

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

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

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

**Клинико-инструментальная диагностика пищевого статуса** включала в себя оценку фактического питания и физической активности в домашних условиях, антропометрические исследования, оценку композиционный состав тела, исследование энергетического обмена (ЭО) с определением суточной экскреции азота, исследование показателей метаболизма покоя и обмена макронутриентов.

Антропометрические методы включали в себя измерение массы тела, роста, окружности талии и обхвата бедер (ОБ), толщины подкожных жировых складок, окружностей различных частей тела, расчет ряда индексов и соотношений.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле:

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

Для классификации ожирения использованы критерии ВОЗ: ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> – недостаточная масса тела, 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальная масса тела, 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела, ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> – ожирение (30-34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение I степени, 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени, 40 кг/м<sup>2</sup> и более – ожирение III степени).

Индекс формы тела рассчитывали по формуле Nir Y. Krakauer и Jesse C. Krakauer:

$$\text{ИФТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Обхват талии (м)} \div (\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}^{2/3} \times \text{Рост (м)}^{1/2})$$

Норма <0,083. Превышение означает повышенный риск ССО; значение 0,091 представляет удвоение относительного риска.

Исследование композиционного состава тела проводили методом биоимпедансного анализа состава тела (БИА) с помощью анализатора «Inbody 520» (Корея). Исследования состава тела проводили не ранее, чем через 2 часа после приема пищи в положение больного лежа на спине. На кожу тыльной поверхности правой кисти и стопы наклеивали по два одноразовых электрода, к которым прикрепляли клеммы прибора. Оценивалось содержание общей жидкости (кг), мышечной массы (кг), жировой массы (кг) и тощей массы тела (кг).

Исследование ОО проводили методом непрямой калориметрии с использованием метабологфа «CORTEX Biophysik MetaMax® 3В portable CPX system» (CORTEX, Германия), данные обрабатывались при помощи программного обеспечения «CORTEX Biophysik MetaSoft® CPX testingsoftware» (CORTEX, германия). Проводилось прямое измерение газообмена, включая потребление  $O_2$  и выделения  $CO_2$  во вдыхаемом/выдыхаемом воздухе, вентиляции, внешней температуры и давления. Во время тестирования пациент находился в положении лежа, дышал через датчик объема/потока, закрепленный на небольшой лицевой маске.

Исследование проводилось утром, натощак в комнате, в которой созданы условия физиологического комфорта – температура 23°C, шумо- и светоизоляция. У всех пациентов накануне исследования проводился сбор суточной мочи для определения потерь азота за сутки и последующего расчета среднесуточных потерь белка. За 24 часа до исследования были отменены все физиотерапевтические процедуры, двигательная активность предельно сокращена. Последний прием пищи накануне исследования – в 6 часов вечера.

Используя значение суточной мочевины вычисляется остаточный азот по формуле:

$$\text{баланс азота (г/день)} = N_{\text{вход}} - (N_{\text{эскр.}} + A_3)$$

где N – остаточный азот (г/сут.), M – мочевина (г/сут.), V – объем суточной мочи (л).

Расчет скорости окисления белков, жиров и углеводов проводили с использованием уравнения Вейра:  $REE \text{ (ккал/сут)} = (3.94 * VO_2 + 1.1 * V CO_2) * 1.44 - 2.17 * AM^*$

где REE – основной обмен в состоянии отдыха,  $VCO_2$  - минутный объем выделяемого  $CO_2$  (л/мин),  $VO_2$  - минутный объем потребляемого  $O_2$  (л/мин),  $AM^*$  – азот мочевины, экскретируемый с мочой в течение суток в граммах / сутки, скорректированный на величину баланса азота. В этом уравнении скорректированный член  $AM^*$  по сути является скоростью окисления белка, выраженным в ккал/сутки, который может быть переведен в единицу ккал/сутки после деления на коэффициент 4.1.

После вычета белковой квоты из общей скорости окисления остается скорость окисления, обусловленная жирами и углеводами (в основном глюкозой и жирными кислотами). Использование небелкового ДК позволяет вычислить пропорции окисляемого жира и углевода в процентах или долях, принимая во внимание то, что ДК при окислении чистой глюкозы составляет 1.0, а ТГ - 0.7. После умножения пропорций на величину небелкового ЭО получали величины скоростей окисления жиров и углеводов в граммах/сутки или в ккал/сутки (после умножения на коэффициенты Атвоттера: 1г белка - 4,1 ккал, 1 г жира - 9,3 ккал, 1 г углевода - 4,0 ккал).

Дополнительно рассчитывалась наиболее информативная характеристика энергетического обмена - удельная скорость метаболизма (УСМ), получаемая делением величины REE на массу тела (ккал/кг час). Стандартно принятой величиной УСМ считается величина 1.0 – для мужчин и 0.9 – для женщин. Уровень УСМ характеризует величину энергетических возможностей организма (аналог мощности), а ее снижение расценивается, как тотальное снижение энергетического потенциала или энергетическая недостаточность.

Вычислялся следующий перечень показателей, характеризующих индивидуальные особенности метаболизма основных пищевых веществ и энергии:

- ЭП - скорость энерготрат в покое, ккал/сутки;
- ЭП/МТ - удельная скорость метаболизма, ккал/сутки на 1 кг массы тела;
- СОБ – скорость окисления белка (по скорости экскреции мочевины), грамм/сутки;
- СОЖ - скорость окисления жира (КОЖ \* НЭП), грамм/сутки;
- СОУ - скорость окисления углеводов (КОУ \* НЭП), грамм/сутки;
- СОБ/МТ - удельная скорость окисления белка, грамм/сутки на 1 кг массы;
- СОЖ/МТ - удельная скорость окисления жира, грамм/сутки на 1 кг массы;
- СОУ/МТ - удельная скорость окисления углеводов, грамм/сутки на 1 кг массы.

Оценка фактического питания больных в домашних условиях проводилась частотным методом с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», разработанной ФГБУ «НИИ питания» РАМН [«Анализ состояния питания человека» версия 1.2, зарегистрирована российским агентством по патентам и товарным знакам 09.02.04, №2004621397©ГУ НИИ питания РАМН, 2003 – 2005 гг.].

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

Лабораторные исследования включали изучение общего анализа крови, общего

анализа мочи, биохимических маркеров липидного, белкового и углеводного обмена, параметров функциональной активности гепато-билиарной системы, свертывающей системы крови, показателей гормонального профиля, электролитного обмена, витаминного статуса, продуктов перекисного окисления липидов и ферментов системы антиоксидантной защиты.

Биохимические исследования проводили с использованием биохимического анализатора «Konelab 30i» фирмы «Thermo Clinical LabSystems» (Финляндия).

Биохимические маркеры липидного обмена оценивали путем определения содержания ОХС крови (норма  $\leq 5,0$  ммоль/л), ТГ (норма  $\leq 1,7$  ммоль/л), ХС ЛПВП (норма  $\geq 1,0$  ммоль/л). Уровень ХС ЛПОНП определяли расчетным способом, делением количества ТГ на коэффициент 2,2 (норма  $\leq 0,77$  ммоль/л); уровень ХС ЛПНП по формуле Фридвальда – вычитанием суммы ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП из количества ОХС (норма  $\leq 2,8$  ммоль/л). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н.Климова (норма  $\leq 3,5$  ммоль/л). Дополнительно определялось содержание ХС- неЛПВП (оптимальный уровень  $< 3,8$  ммоль/л), ЛП(а) (норма 70-180 мкг/мл), апо-А1 (норма 1,08-2,25 г/л) и апо-В (норма 0,66-1,44 г/л), а также их соотношение (норма  $< 0,9$ ).

Биохимические маркеры белкового обмена включали оценку в сыворотке крови количества общего белка (норма 65-85 г/л), мочевины (норма 2,6-7,2 ммоль/л), мочевой кислоты (норма 140-340 мкмоль/л), креатинина (норма 3,9-5,8 ммоль/л)

Биохимические маркеры углеводного обмена – оценку уровня глюкозы (норма 3,9-6,1 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (норма 4,5-6 %), инсулина (норма 1,9-23 мкМЕ/мл), С-пептида (норма 0,01-400 нг/мл), индекса инсулинорезистентности НОМА (норма 0-2,7). Индекс НОМА вычислялся по следующей формуле: глюкоза (ммоль/л)×инсулин (мкМЕ/мл)/22,5 (норма 0-2,7).

Параметры функциональной активности гепато-билиарной системы включали оценку уровня общего билирубина (норма 8,5-20 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, норма 0-35 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, норма 0-35 Ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, норма 35-117 Ед/л), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ, норма 7-32 Ед/л).

Функциональная активность системы гемостаза оценивалась определением уровня фибриногена (ФН), МНО, протромбинового времени (ПВ), протромбиновой активности (ПА). Референсные значения ФН составили 276-471 мг%, МНО – 0,9-1,2, ПВ – 9,4-12,5 секунд, ПА – 70-130%.

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

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

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

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта (мл/минуту).

$$\text{СКФ} = \frac{88 * (140 - \text{возраст, годы}) * \text{масса тела, кг}}{72 * \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

для женщин результат умножается на 0,85  
 Норма  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Оценка переносимости продукта (или СПП) в составе диетотерапии осуществлялась с помощью шкалы, состоящей из 4 пунктов:

- 1) очень хорошая: не возникло нежелательных явлений (НЯ), продукт/СПП удобен в применении;
- 2) хорошая (не возникло НЯ, пациент неудовлетворен одной из характеристик продукта/СПП: форма выпуска, режим дозирования, вкус, запах, расфасовка и пр.);
- 3) удовлетворительная (возникли НЯ, которые не потребовали отмены продукта/СПП);
- 4) неудовлетворительная (возникли НЯ, которые потребовали отмены продукта/СПП).

Оценка органолептических свойств продукта (или СПП) в составе диетотерапии проводилась по 5-бальной системе. Оценивался вкус, запах, цвет, консистенция, внешний вид продукта/СПП.

**Статистическая обработка** результатов исследований проводилась согласно

общепринятым методам. Для оценки относительного разброса использовался коэффициент вариации  $V$ , который характеризует однородность показателя и позволяет сравнивать однородность разных показателей, независимо от их масштаба и единиц измерения. Проверка соответствия распределения значений показателя закону нормального распределения производилась с помощью критерия согласия Пирсона.

Для описания структуры показателя использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате  $M \pm SD$  (для данных, соответствующих критерию нормальности распределения) и медиана и квартили в формате «Me [Q1; Q3]» (для данных, не соответствующих критерию нормальности распределения). Для бинарных и номинальных показателей проводился частотный анализ с оценкой доли структуры каждого значения, а также проверка гипотезы об однородности встречаемости признаков с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов – на основе непараметрического критерия Фридмана. В случае нормальности распределения данных – по t-критерию Стьюдента.

Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых выборок, и с использованием критерия МакНеймера в случае зависимых выборок. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

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

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В разделе использованы данные собственных публикаций [5, 6, 10, 11, 12, 25].

### ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО И ПИЩЕВОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЕЙ IIА, IIБ И IV ТИПОВ

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

Один из разделов выполнения работы заключался в проведении сравнительного анализа клинического статуса пациентов с ГЛП. Как видно из таблиц 14 и 15, пациенты с ГЛП были значимо старше ( $p < 0,0001$ ), чем больные с НЛП.

Таблица 14 – Возрастная характеристика групп ( $M \pm SD$ )

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

Таблица 15 – Множественные попарные сравнения по возрастной характеристике групп (уровень P)

Показатель	ГЛП IIА - ГЛП IIБ	ГЛП IIА - ГЛП IV	ГЛП IIА - НЛП	ГЛП IIБ - ГЛП IV	ГЛП IIБ - НЛП	ГЛП IV - НЛП
Возраст, лет	0,750	<0,0001	<0,0001	0,0008	<0,0001	0,976

Средний возраст пациентов с ГЛП IIА типа составил 57,1 ± 10,7 лет, а с ГЛП IIБ типа - 56,2 ± 10,7 лет, что статистически значимо больше ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,001$ ), чем у пациентов с ГЛП IV типа. Это согласуется с литературными данными об увеличении с возрастом у населения Российской Федерации в 2 и более раз ( $p < 0,01$ ) вероятности развития патологии липидного обмена [7, 29, 35].

Гендерная характеристика исследуемых групп больных представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Гендерная характеристика групп ( $M \pm SD$ )

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

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

Жалобы, предъявляемые пациентами при первичном обследовании, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнение групп по наличию жалоб при первичном обследовании ( $M \pm SD$ )

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

Обращает внимание, что пациенты с нарушением липидного обмена статистически значимо чаще предъявляли жалобы на боли в области сердца ( $p < 0,0001$ ), одышку в покое или при физической нагрузке ( $p = 0,0438$ ), эпизоды повышения артериального давления ( $p = 0,0001$ ), наличие избыточной массы тела ( $p = 0,0004$ ), остановки дыхания во сне ( $p = 0,0022$ ), проблемы функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ( $p = 0,0391$ ) и опорно-двигательного аппарата (ОДА) ( $p = 0,0091$ ).

Множественные попарные сравнения групп больных по данному признаку также выявили ряд статистически значимых различий между ними (таблица 18).

Таблица 18 – Множественные попарные сравнения количественных характеристик жалоб между группами (уровень P)

Показатель	ГЛП IIА - ГЛП IIБ	ГЛП IIА - ГЛП IV	ГЛП IIА - НЛП	ГЛП IIБ - ГЛП IV	ГЛП IIБ - НЛП	ГЛП IV - НЛП
1	2	3	4	5	6	7
Боли в сердце	1,0000	0,9494	0,0003	0,9517	0,0004	0,1162
Одышка	0,7111	0,9516	0,4020	1,0000	0,1435	0,4479
Повышение АД	0,4406	0,5258	0,0406	0,1749	0,3200	0,0191
Отеки н/к	0,5227	0,9881	0,9338	0,9900	0,5301	0,9101
Отеки другой локализации	0,9999	0,9998	0,9996	0,9994	0,9989	
Головная боль	0,7674	0,7571	0,7087	0,9541	0,9611	0,9996
Головокружение	0,6544	0,7755	0,6438	0,9779	0,9620	1,0000
Нарушение ритма	0,8739	0,9821	0,5602	1,0000	0,8361	0,9442
Избыточная масса тела	0,9260	0,9909	0,0269	1,0000	0,0110	0,1534
Остановка дыхания во сне	0,8552	0,9970	0,9498	0,9412	0,9999	0,9524
Проявления СД	0,9981	0,8762	0,9880	0,9133	0,9756	0,8364
Жалобы ЖКТ	0,9279	0,6727	0,7645	0,5032	0,5645	0,9925

продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6	7
Жалобы ОДС	0,3470	0,5052	0,1695	0,9320	0,7204	0,9965
Жалобы НС	0,8018	0,9972	0,9005	0,9278	0,9985	0,9238

Так, пациенты с ГЛП ПА типа статистически значимо чаще предъявляли жалобы на боли в области сердца ( $p=0,0003$ ), повышение АД ( $p=0,041$ ), наличие избыточной массы тела ( $p=0,027$ ). Пациенты с ГЛП ПБ типа относительно пациентов НЛП - на боли в области сердца ( $p=0,0004$ ) и наличие избыточной массы тела ( $p=0,011$ ), а пациенты с ГЛП IV типа - жалобы на эпизоды повышения АД ( $p=0,019$ ).

У пациентов с ГЛП (особенно ПА и ПБ типов) статистически значимо чаще диагностирована ИБС ( $p=0,0003$ ): ПИКС ( $p=0,0144$ ), стенокардия напряжения ФК II ( $p<0,0001$ ), АСБ ( $p=0,0003$ ), нарушения ритма сердечной деятельности ( $p=0,007$ ), перенесенный ОНМК ( $p=0,013$ ) и выраженная ХСН ( $p=0,040$ ) (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение исследуемых групп больных по диагнозам, верифицированным при первичном обследовании (процент наличия)

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

продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
ОНМК	18 (3,73%)	9 (2,60%)	5 (10,20%)	0 (0,00%)	0,0136
ГБ	383 (79,4%)	305 (88,4%)	30 (61,2%)	69 (87,3%)	<0,0001
АГ 1	15 (3,11%)	8 (2,31%)	1 (2,04%)	6 (7,59%)	0,1053
АГ 2	71 (14,7%)	40 (11,5%)	5 (10,2%)	13 (16,4%)	0,4256
АГ 3	168 (34,8%)	113 (32,6%)	30 (61,2%)	20 (25,3%)	0,0003
Аритмия	110 (22,8%)	74 (21,3%)	8 (16,3%)	5 (6,3%)	0,0075
ХСН ФК 1	16 (3,32%)	10 (2,89%)	2 (4,08%)	1 (1,27%)	0,7577
ХСН ФК 2	77 (15,9%)	56 (16,1%)	11 (22,4%)	5 (6,33%)	0,0703
ХСН ФК 3	49 (10,1%)	29 (8,38%)	9 (18,3%)	3 (3,80%)	0,0404
ХСН ФК 4	2 (0,42%)	4 (1,16%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,4401
Изб. масса тела	43 (8,92%)	19 (5,49%)	1 (2,04%)	6 (7,59%)	0,2316
Ожирение I степени	73 (15,1%)	36 (10,4%)	8 (16,3%)	10 (12,6%)	0,2251
Ожирение II степени	115 (23,8%)	102 (29,4%)	11 (22,4%)	17 (21,5%)	0,2173
Ожирение III степени	217 (45,0%)	172 (49,7%)	29 (59,1%)	42 (53,1%)	0,1439
Заболевания ЖКТ	220 (45,6%)	167 (48,2%)	20 (40,8%)	39 (49,3%)	0,6907
Заболевания ОДС	283 (59,0%)	203 (59,1%)	13 (26,5%)	44 (55,7%)	0,0002
Заболевания НС	88 (18,2%)	73 (21,1%)	8 (16,3%)	16 (20,2%)	0,7115
Заболевания ЩЖ	55 (11,4%)	35 (10,12%)	4 (8,16%)	5 (6,33%)	0,5255

продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Апноэ/гипопноэ сна	50 (10,3%)	26 (7,51%)	11 (22,4%)	10 (12,6%)	0,0100
Гипергликемия натощак	38 (8,14%)	24 (6,94%)	7 (14,29%)	2 (2,53%)	0,0914
Нарушение толерантности к СД 2 типа	18 (3,88%)	32 (9,25%)	6 (12,2%)	8 (10,1%)	0,0043
Гиперурикемия	42 (8,90%)	42 (12,1%)	14 (28,5%)	5 (6,33%)	0,0002
Ангиопатия сетчатки	196 (40,7%)	215 (62,1%)	29 (59,0%)	36 (45,6%)	0,0002
ДЭП	42 (9,01%)	26 (7,58%)	7 (14,29%)	2 (2,53%)	0,0956
	34 (7,25%)	21 (6,12%)	9 (18,37%)	3 (3,80%)	0,0106

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

У пациентов с ГЛП IV типа чаще диагностировались апноэ\гипопноэ сна (в 22,4% случаев,  $p=0,010$ ), СД 2 (28,5%,  $p=0,0002$ ) и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) (в 18,3% случаев,  $p=0,010$ ), реже диагностировались заболевания ОДА (в 26,5% случаев,  $p=0,0002$ ). Иными словами, у пациентов с изолированной (ГЛП ПА типа) и комбинированной (ГЛП ПБ типа) ГХС чаще была диагностирована патология сосудистого генеза.

Анализ верификации у пациентов патологии метаболического профиля продемонстрировал несколько другие тенденции. Так, по наличию ожирения и степени его выраженности между изучаемыми группами больных статистически значимых различий выявлено не было (рисунок 2).

При этом, между исследуемыми группами больных выявлены статистически значимые ( $p=0,004$  и  $p=0,0002$ ) различия по наличию у них нарушений углеводного обмена. Например, начальная стадия нарушения углеводного обмена (гипергликемия натощак) диагностирована у пациентов без ГЛП в 66,6%, а у пациентов с нарушением липидного

обмена значительно реже: при ГЛП IIБ типа - в 36,3%, ГЛП IV типа - в 24,0%, ГЛП IIА типа - в 19,1% случаев.

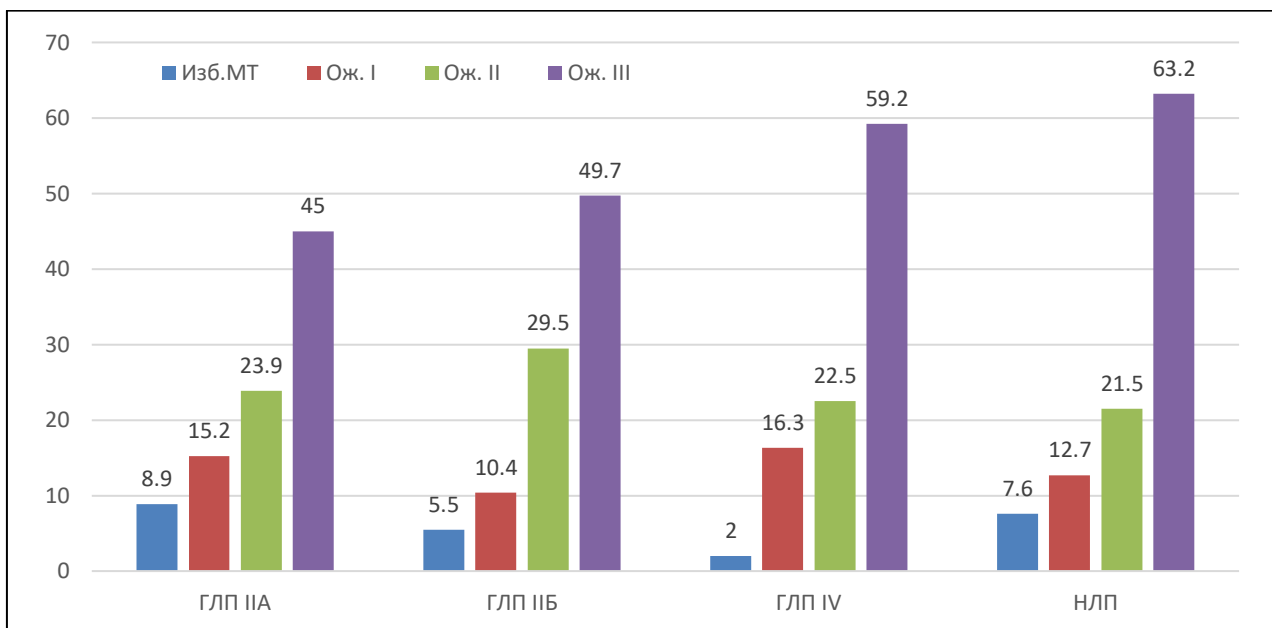


Рисунок 2 – Верификация избыточной массы тела и Ож в исследуемых группах больных.

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

Помимо этого, между исследуемыми группами пациентов выявлены статистически значимые ( $p=0,0002$ ) различия по частоте выявления гиперурикемии, чаще диагностируемой у пациентов с ГЛП IIБ типа (62,1% случаев) и ГЛП IV типа (59,0%), таблица 20.

Таблица 20 – Сравнение исследуемых групп больных по заболеваниям метаболического профиля (процент наличия)

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

Суммарно, на основании сравнительного анализа наличия нарушения липидного обмена, его типа и установленных больным диагнозов был сделан вывод о том, что у

пациентов с наиболее атерогенными типами нарушения липидного обмена (ГЛП IА и IБ типов) чаще диагностировалась патология сосудистого и атеросклеротического генеза, а у пациентов с ГЛП IV типа чаще диагностировались нарушения обмена веществ (рисунок 3).

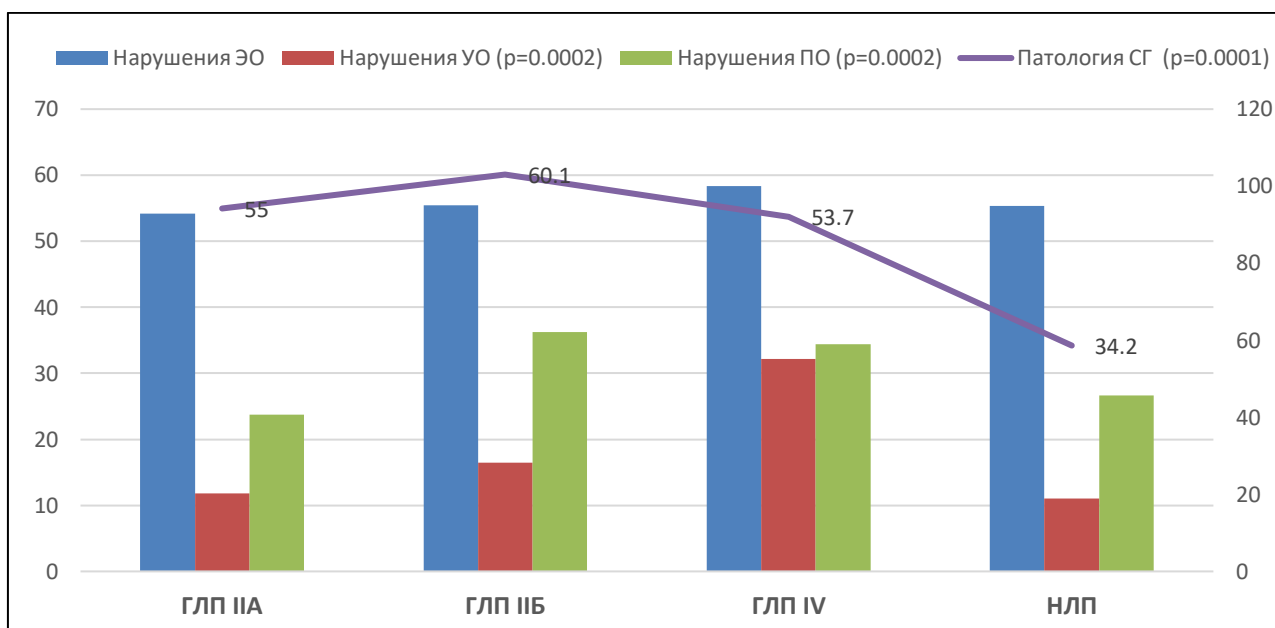


Рисунок 3 – Сравнительный анализ верификации у пациентов нарушений энергетического обмена (ЭО), углеводного обмена (УО), пуринового обмена (ПО) и патологии сосудистого генеза (СГ).

Согласно сравнительному анализу физикальных данных (таблица 21), при первичном обследовании пациентов, выявлены статистически значимые различия между группами по уровню САД ( $p=0,0006$ ), ДАД ( $p=0,041$ ) и ЧСС ( $p=0,046$ ).

Таблица 21 – Сравнение групп по параметрам физикальных данных ( $M \pm SD$ )

Показатель	ГЛП IА (N=482)	ГЛП IБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
САД, мм рт.ст	146,5 ± 18,9	149,7 ± 19,7	136,3 ± 16,9	146,8 ± 24,0	0,0006
ДАД, мм рт.ст.	91,6 ± 11,7	92,3 ± 11,6	87,0 ± 11,7	93,5 ± 14,5	0,041
ЧСС, уд./мин.	74,4 ± 11,2	76,4 ± 12,0	76,3 ± 14,0	78,0 ± 13,3	0,046
Тест с 6-минутной ходьбой, м	352,6± 149,5	343,3 ± 113,3	349,2 ± 124,2	444,7 ± 102,1	0,567

Множественные попарные сравнения групп (таблица 22), в частности, показали исходно более высокий уровень САД у пациентов с ГЛП IА типа ( $146,5 \pm 18,9$  мм рт.ст.) и



ГЛП ПБ типа ( $149,7 \pm 19,7$  мм рт.ст.), относительно пациентов с ГЛП IV типа ( $136,3 \pm 16,9$  мм рт.ст.,  $p=0,024$  и  $p=0,001$ ).

Таблица 22 – Множественные попарные сравнения по параметрам физикальных данных (уровень P)

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

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

По данным ЭКГ (таблицы 23, 24) у пациентов с ГЛП ПА и ПБ типа, относительно пациентов с ГЛП IV типа зафиксирована статистически значимо большая продолжительность интервала PQ ( $138,8 \pm 67,4$  мсек и  $139,6 \pm 66,8$  мсек против  $66,9 \pm 84,8$ ,  $p=0,020$  и  $p=0,009$ , соответственно) и продолжительность интервала QT ( $303,0 \pm 153,8$  мсек и  $305,4 \pm 153,4$  мсек против  $139,8 \pm 182,5$  мсек,  $p=0,002$  и  $p=0,003$ ).

Таблица 23 – Сравнение групп по количественным показателям ЭКГ (M  $\pm$  SD)

Показатель	ГЛП ПА (N=482)	ГЛП ПБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
PQ, мсек	$138,8 \pm 67,4$	$139,6 \pm 66,8$	$66,9 \pm 84,8$	$136,0 \pm 51,5$	0,005
QRS, мсек	$72,2 \pm 36,5$	$71,2 \pm 35,6$	$35,1 \pm 46,0$	$75,4 \pm 27,1$	0,076
QT, мсек	$303,0 \pm 153,8$	$305,4 \pm 153,4$	$139,8 \pm 182,5$	$327,4 \pm 116,7$	0,001

Таблица 24 - Множественные попарные сравнения между группами по параметрам ЭКГ (уровень P)

Показатель	ГЛП IIА - ГЛП IIБ	ГЛП IIА - ГЛП IV	ГЛП IIА - НЛП	ГЛП IIБ - ГЛП IV	ГЛП IIБ - НЛП	ГЛП IV - НЛП
PQ, мсек	0,930	0,020	0,800	0,009	0,664	0,758
QRS, мсек	0,999	0,088	0,994	0,116	0,996	0,628
QT, мсек	1,000	0,002	0,959	0,003	0,961	0,327

Помимо этого, выявлены статистически значимые различия между группами по частоте верификации на ЭКГ признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), гипертрофии миокарда левого (ГЛП<sub>л</sub>) и правого (ГПП<sub>п</sub>) предсердия, нарушений ритма и проводимости сердца и др. параметрами ЭКГ (таблица 25 и рисунок 4).

Таблица 25 – Сравнение групп по бинарным показателям ЭКГ (% наличия показателя)

Показатель	ГЛП IIА (N=482)	ГЛП IIБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
ГЛЖ	112 (81,1%)	95 (98,9%)	9 (90,0%)	11 (73,3%)	0,0002
Нарушения ритма	66 (70,9%)	59 (96,7%)	3 (75,0%)	8 (66,6%)	0,0008
Нарушения проводимости	34 (60,7%)	22 (91,6%)	12 (100,0%)	2 (33,3%)	0,0007
Умер-е изменения миокарда	119 (83,2%)	103 (96,2%)	11 (91,6%)	11 (84,6%)	0,013
ПИКС	12 (27,9%)	11 (78,5%)	1 (50,0%)	0	0,002
ГЛП <sub>л</sub>	2 (6,45%)	2 (50,0%)	0	0	0,044
ГПП <sub>п</sub>	0	3 (50,0%)	0	0	0,0003
Норма ЭКГ	127 (83,5%)	85 (97,7%)	15 (100,0%)	27 (90,0%)	0,003

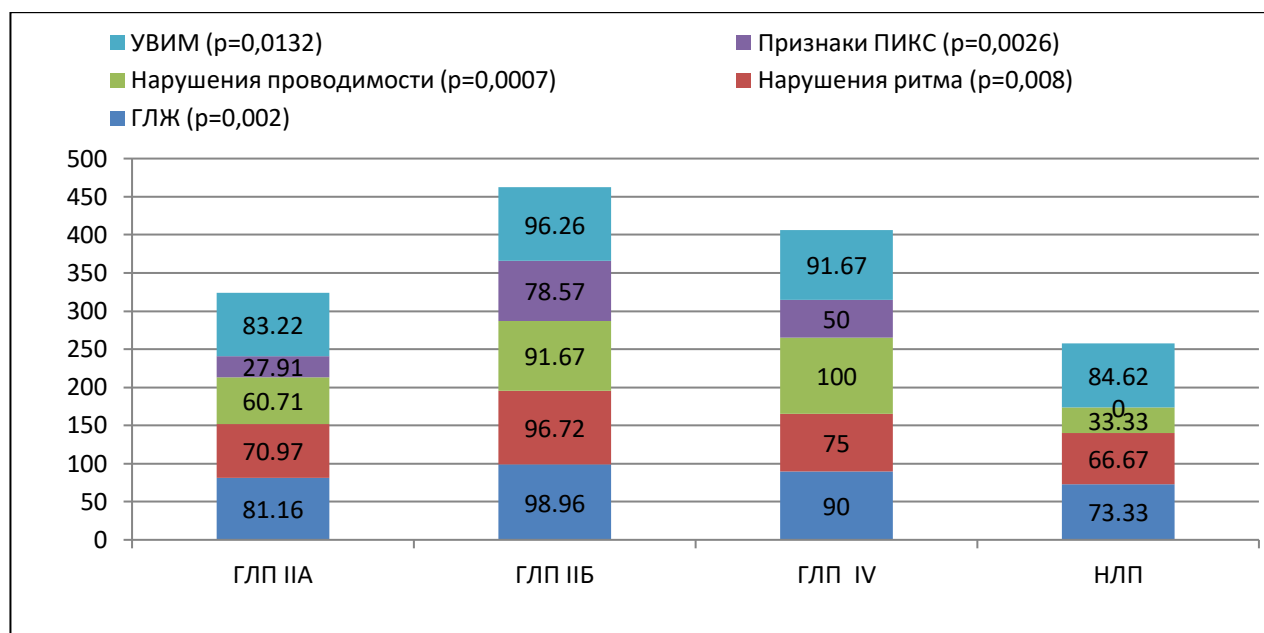


Рисунок 4 – Сравнительный анализ показателей ЭКГ между исследуемыми группами больных.

Результаты СМЭКГ по Холтеру (таблица 26) выявили статистически значимо меньшую максимальную за сутки величину ЧСС у пациентов с ГЛП IV типа относительно пациентов остальных групп ( $p=0,040$ ), меньшую величину средней ЧСС за сутки у пациентов с ГЛП IIA типа ( $p=0,013$ ), существенно чаще выявляемые эпизоды депрессии сегмента ST у пациентов с ГЛП IIA и IIB типов ( $p<0,0001$ ).

Таблица 26 – Сравнение групп по количественным показателям СМЭКГ ( $M \pm SD$ )

Показатель	ГЛП IIA (N=482)	ГЛП IIB (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
1	2	3	4	5	6
Макс. ЧСС, уд./мин.	126,2 ± 23,2	122,2 ± 18,9	126,3 ± 19,4	127,7 ± 16,8	0,0409
Мин. ЧСС, уд./мин.	49,8 ± 12,9	50,4 ± 9,5	49,8 ± 9,9	49,4 ± 10,1	0,5358
Средняя ЧСС, уд./мин.	70,7 ± 10,3	71,4 ± 9,55	75,3 ± 9,5	74,1 ± 11,8	0,0131
Эпизодов тахикардии	38,0 ± 109,9	39,5 ± 77,5	19,0 ± 30,0	34,1 ± 62,3	0,431
Эпизодов брадикардии	68,6 ± 173,1	61,2 ± 133,3	22,7 ± 77,2	52,9 ± 113,2	0,063

продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6
ЖЭС	130,0 ± 645,3	138,3 ± 803,2	172,0 ± 311,7	13,2 ± 26,2	0,208
НЖЭС	84,7 ± 774,4	32,0 ± 123,3	37,3 ± 171,6	13,4 ± 25,1	0,807
Эпизодов депрессии ST	1,21 ± 2,52	1,63 ± 2,91	0,50 ± 0,73	0,04 ± 0,21	<0,0001

Множественные попарные сравнения между группами параметров СМЭКГ (таблица 27) также подтвердили статистически значимые различия по вероятности выявления эпизодов депрессии сегмента ST у пациентов с ГЛП ПА типа ( $p=0,014$ ) и ГЛП ПБ типа ( $p=0,001$ ) относительно пациентов без нарушений липидного обмена.

Таблица 27 – Множественные попарные сравнения между количественным показателям СМЭКГ (уровень P)

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

Процент верифицированных по данным СМЭКГ нарушений ритма и проводимости сердца представлен на рисунке 5.

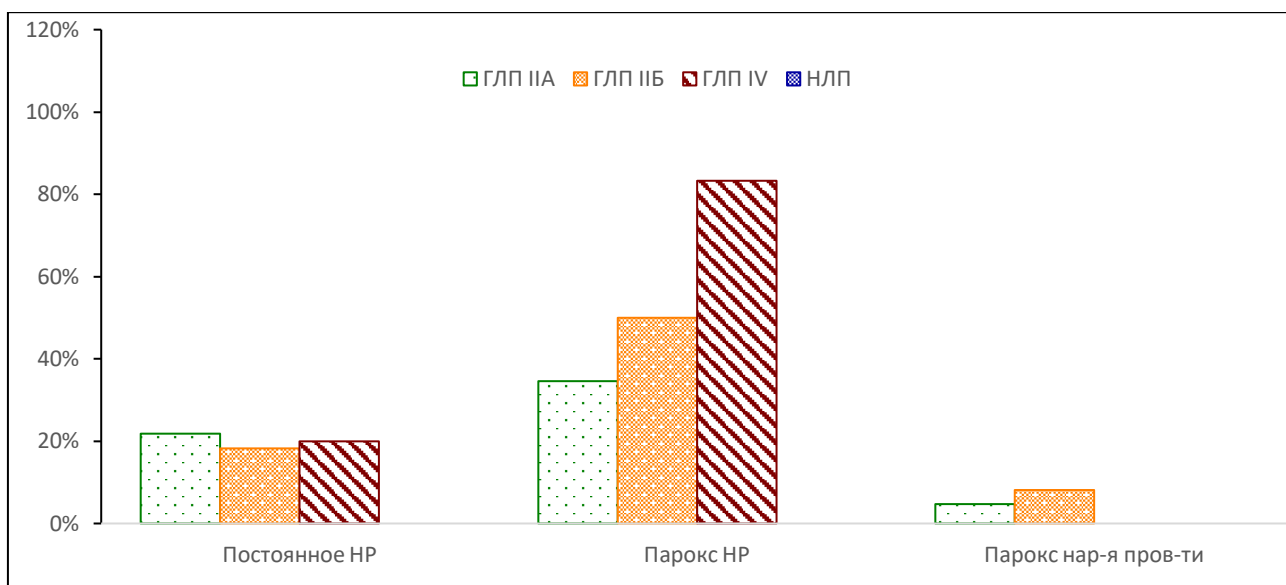


Рисунок 5 – Верификация нарушений ритма и проводимости сердца по данным СМЭКГ в исследуемых группах больных.

На рисунке 6 представлена верифицируемость признаков коронарогенных изменений СМЭКГ у исследуемых групп больных. Из которого отчетливо видно, что у пациентов с ГЛП IIА и IIБ типов, относительно пациентов с НЛП выявлена статистически значимо большая частота диагностики депрессии сегмента ST ( $p=0,014$  и  $p=0,001$ , соответственно).

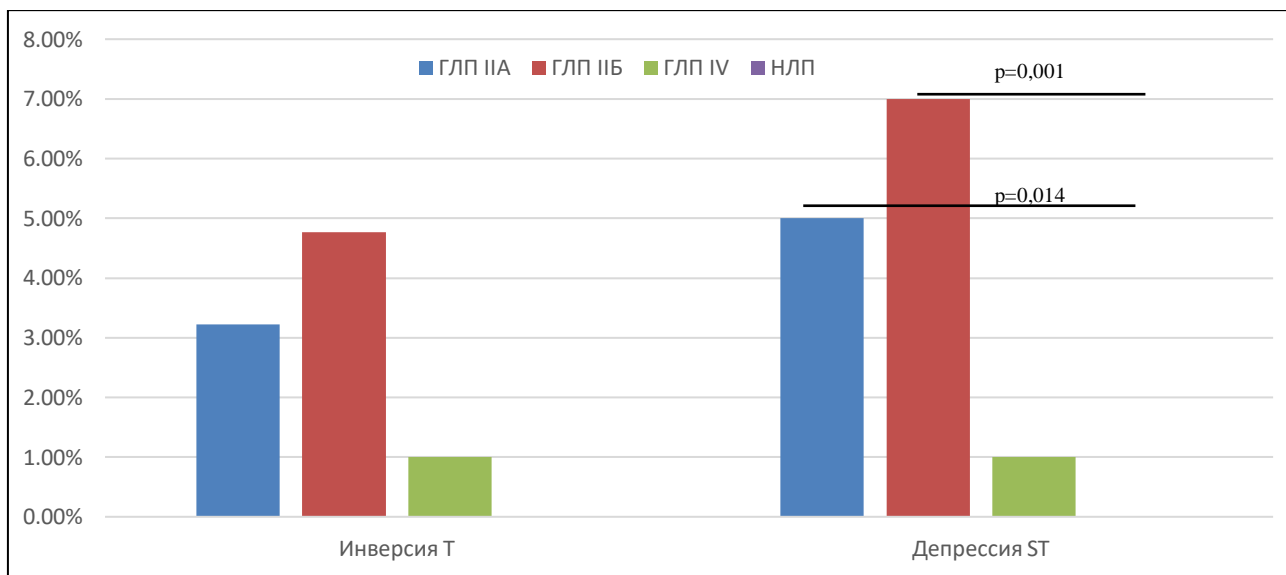


Рисунок 6 – Верификация коронарогенных изменений по данным СМЭКГ в исследуемых группах больных.

Множественные статистически значимые различия между группами выявлены и по результатам ЭХОКГ. Как видно из таблицы 28, это касается многих изучаемым параметров: величины левого предсердия (ЛП,  $p=0,010$ ), конечного диастолического размера левого

желудочка (КДР,  $p < 0,0001$ ), конечного диастолического объема ЛЖ (КДО,  $p = 0,001$ ), конечного систолического размера ЛЖ (КСР,  $p = 0,001$ ), конечного систолического объема ЛЖ (КСО,  $p = 0,009$ ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП,  $p = 0,014$ ), фракции выброса ЛЖ (ФВ,  $p = 0,004$ ) и некоторые другие.

Таблица 28 – Сравнение групп по количественным показателям ЭХОКГ ( $M \pm SD$ )

Показатель	ГЛП IIA (N=482)	ГЛП IIB (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
1	2	3	4	5	6
ЛП, см	4,16 ± 0,61	4,25 ± 0,57	4,30 ± 0,44	4,08 ± 0,49	0,010
КДР, см	5,08 ± 0,55	5,24 ± 0,54	5,35 ± 0,45	5,12 ± 0,52	<0,0001
КСР, см	3,35 ± 0,57	3,50 ± 0,59	3,50 ± 0,54	3,27 ± 0,51	0,001
ТМЖП, см	1,24 ± 0,14	1,27 ± 0,13	1,23 ± 0,11	1,23 ± 0,13	0,014
ТЗСЛЖ, см	1,21 ± 0,13	1,22 ± 0,10	1,19 ± 0,10	1,19 ± 0,14	0,093
Е (ТМК), м/сек	0,68 ± 0,18	0,67 ± 0,18	0,60 ± 0,21	0,75 ± 0,19	0,053
А (ТМК), м/сек	0,75 ± 0,18	0,75 ± 0,18	0,69 ± 0,17	0,67 ± 0,16	0,005
ФВ, %	58,23 ± 6,68	57,74 ± 6,40	56,79 ± 7,27	60,88 ± 5,80	0,004
АО, см	3,05 ± 0,35	3,10 ± 0,30	3,13 ± 0,20	3,11 ± 0,22	0,043
КДО ЛЖ, мл	102,1 ± 33,3	106,1 ± 38,0	124,6 ± 29,9	113,1 ± 34,7	0,001
КСО ЛЖ, мл	45,4 ± 20,9	47,3 ± 22,1	56,9 ± 21,8	48,8 ± 19,3	0,009
УО ЛЖ, мл	60,4 ± 15,1	60,6 ± 13,7	57,3 ± 4,04	66,8 ± 10,3	0,599
ДС, %	36,3 ± 5,90	32,4 ± 8,95	36,2 ± 6,88	35,8 ± 6,88	0,199
ММЛЖ, г	255,5 ± 64,8	273,8 ± 56,3	274,7 ± 55,7	266,1 ± 70,5	0,121

продолжение таблицы 28

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

Попарные сравнения между группами (таблица 29) продемонстрировали статистически значимые различия между пациентами с ГЛП IIА и IIБ типов по величине КДР ( $p=0,0006$ ) и КСР ( $p=0,008$ ), между пациентами с ГЛП IIА и ГЛП IV типов по величине КДР ( $p=0,044$ ), КДО ( $p=0,028$ ) и КСО ( $p=0,015$ ), между пациентами с ГЛП IIБ типа и НЛП по величине ФВ ЛЖ (по величине КДР ( $p=0,006$ )).

Таблица 29 – Множественные попарные сравнения между группами по количественным параметрам ЭХОКГ (уровень P)

Показатель	ГЛП IIА - ГЛП IIБ	ГЛП IIА - ГЛП IV	ГЛП IIА - НЛП	ГЛП IIБ - ГЛП IV	ГЛП IIБ - НЛП	ГЛП IV - НЛП
1	2	3	4	5	6	7
ЛП, см	0,148	0,274	0,744	0,840	0,130	0,133
КДР, см	0,0006	0,044	0,971	0,825	0,330	0,244
КСР, см	0,008	0,607	0,887	0,998	0,064	0,437
ТМЖП, см	0,112	0,746	0,928	0,191	0,251	0,973
ТЗСЛЖ, см	0,462	0,659	0,947	0,280	0,532	0,934
Е (ТМК), м/сек	0,999	0,539	0,202	0,527	0,238	0,088
А (ТМК), м/сек	0,999	0,478	0,018	0,508	0,025	0,947
ФВ, %	0,531	0,806	0,0584	0,991	0,006	0,076
АО, см	0,260	0,273	0,408	0,863	0,944	0,998
КДО ЛЖ, мл	0,670	0,002	0,299	0,030	0,688	0,613
КСО ЛЖ, мл	0,795	0,015	0,591	0,081	0,880	0,607
УО ЛЖ, мл	0,993	0,998	0,619	0,992	0,747	0,800
ДС, %	0,227	0,998	0,997	0,628	0,829	0,992
ММЛЖ, г	0,216	0,473	0,956	0,999	0,874	0,882
ИММЛЖ, г\м <sup>2</sup>	0,374	0,925	0,922	0,406	0,402	1,000
ОТС ЛЖ	0,946	0,760	0,999	0,929	0,995	0,905



продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7
Регур. МК	1,000	0,879	0,893	0,926	0,972	0,986
ФК ТК	0,864	0,963	0,441	0,998	0,278	0,368
V аорта, м/сек	0,353	0,641	0,244	1,000	0,931	0,960
PG аорта, мм рт.ст.	0,709	0,780	0,359	0,999	0,891	0,959
ПЗР, см	1,000	0,753	0,443	0,766	0,466	0,980
Т. ст. ПЖ, см	0,580	0,173	0,250	0,565	0,673	0,999
Ср.ДЛА, мм рт.ст.	0,996	0,984	0,428	0,994	0,521	0,867
СДЛА, мм рт.ст.	0,191	0,963	0,858	0,827	0,400	0,766
Е (ТТК), м/сек	0,416	0,974	0,525	0,993	0,218	0,527
А (ТТК), м/сек	0,988	0,410	0,998	0,521	1,000	0,796

У пациентов с ГЛП IIА и IIБ типов (таблица 30, рисунок 7) чаще диагностированы по результатам ЭХОКГ признаки кальциноза створок ( $p=0,0021$ ) митрального клапана, кальциноза створок ( $p=0,0015$ ) и кольца ( $p=0,0081$ ) аортального клапана сердца. У пациентов с нарушением липидного обмена чаще диагностированы зоны акинеза миокарда ( $p=0,0352$ ) относительно пациентов без нарушений липидного обмена.

Таблица 30 – Сравнение групп по показателям ЭХОКГ (% наличия)

Показатель	ГЛП IIА (N=482)	ГЛП IIБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
1	2	3	4	5	6
Кальциноз кольца МК	44 (51,1%)	12 (33,3%)	4 (33,3%)	6 (30,0%)	0,135
Кальциноз створок МК	95 (80,5%)	40 (75,4%)	11 (61,1%)	9 (42,8%)	0,002

продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6
Регург-я ТК	23 (67,6%)	2 (66,6%)	1 (100,0%)	2 (50,0%)	0,797
ФК АоК	8 (34,7%)	2 (66,6%)	0	0	0,253
Регург-я АоК	13 (39,3%)	0	1 (100,0%)	1 (25,0%)	0,364
ФК ЛА	13 (50,0%)	6 (85,7%)	3 (60,0%)	0	0,086
Кальциноз кольца АК	68 (69,3%)	20 (47,6%)	5 (38,4%)	8 (40,0%)	0,008
Кальциноз створок АК	95 (81,9%)	43 (78,1%)	14 (70,0%)	9 (42,8%)	0,001
Зоны дискинеза	11 (9,4%)	5 (6,9%)	2 (28,5%)	0	0,220
Зоны гипокинеза	17 (15,3%)	9 (13,0%)	0	0	0,533
Зоны акинеза	4 (3,70%)	4 (5,8%)	2 (28,5%)	0	0,035
Дефекты МПП	3 (2,80%)	2 (3,03%)	1 (20,0%)	1 (14,2%)	0,106

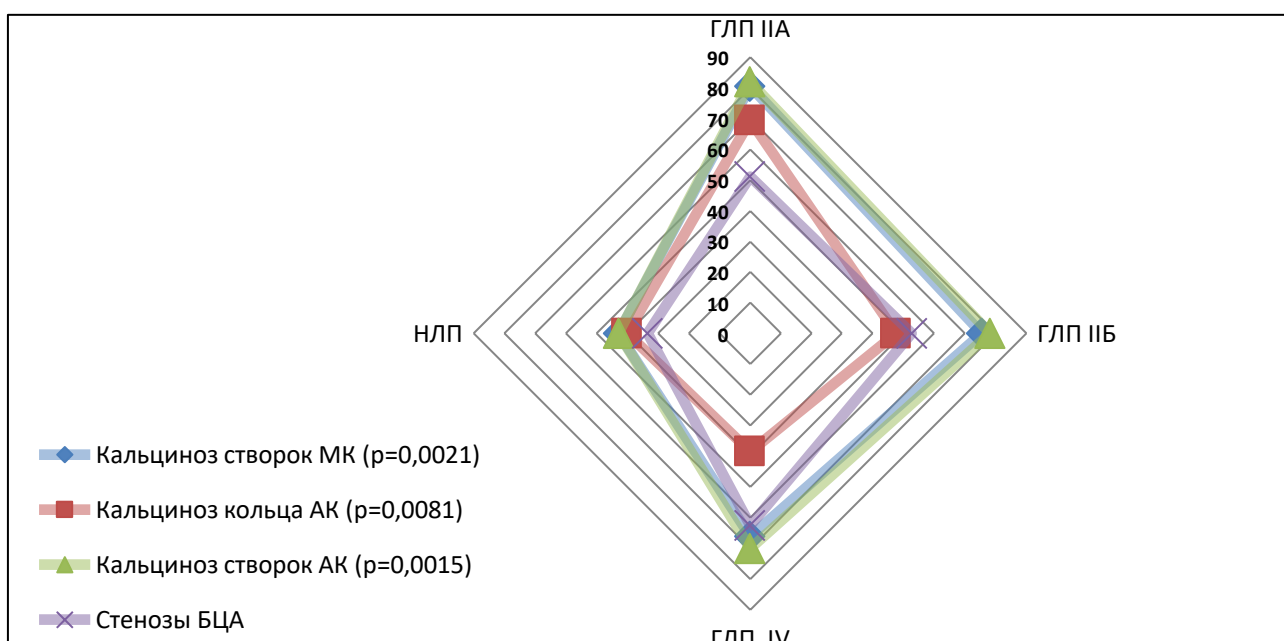


Рисунок 7 – Верификация по данным ЭХОКГ патологии аортального (АК) и митрального (МК) клапанов в исследуемых группах больных (%).

По результатам УЗИ магистральных артерий головы и брахиоцефальных артерий выявлено большее количество стенотических поражений сосудов у пациентов с нарушением липидного обмена, однако эти полученные результаты не получили достаточной степени статистической значимости (рисунок 8).

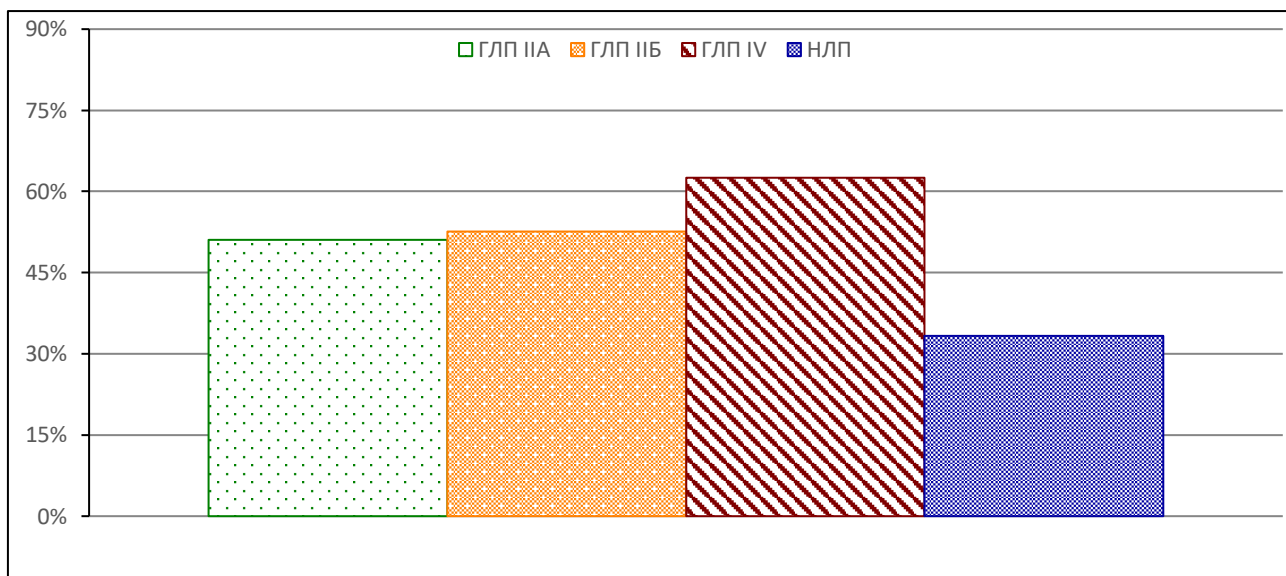


Рисунок 8 – Верификация наличия стенозов БЦА в исследуемых группах больных.

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

С целью выявления взаимосвязи между типом нарушения липидного обмена и выраженностью АС был произведен соответствующий расчет. Полученные данные наглядно представлены в таблице 31 и рисунке 9.

Таблица 31 – Распределение показателя «Тип ГЛП» в зависимости от распределения переменной «Диагнозы» (число человек и проценты)

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

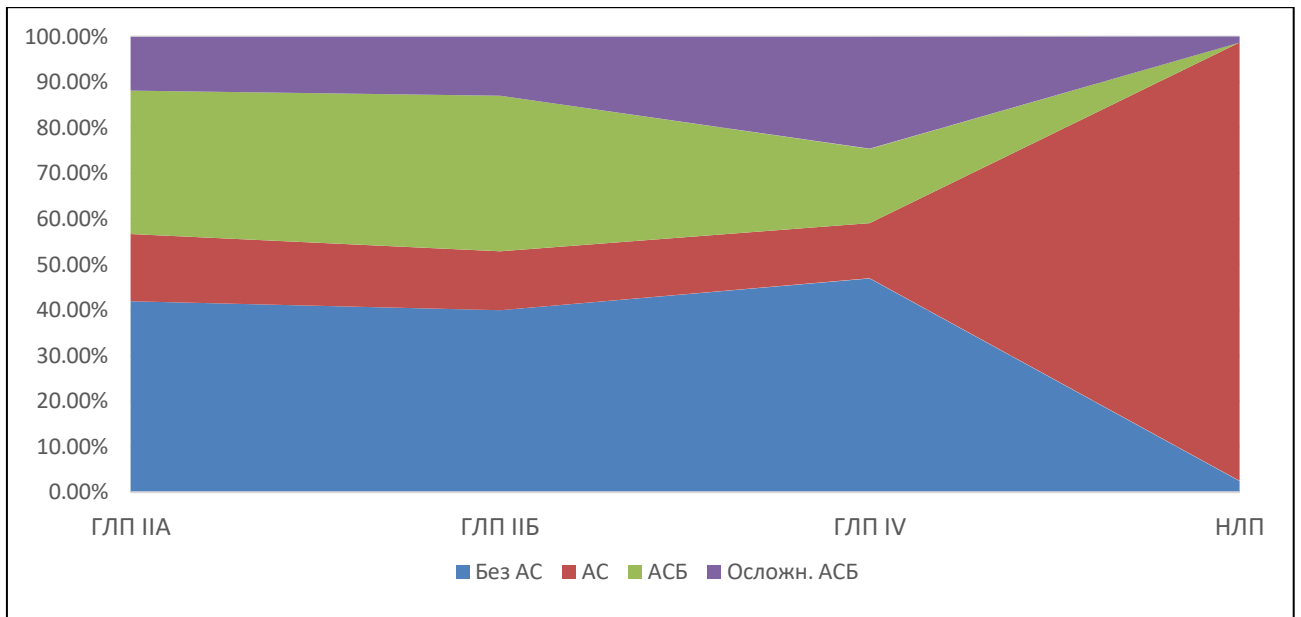


Рисунок 9 – Взаимосвязь между типом ГЛП и выраженностью АС и АСБ ( $p < 0,0001$ ).

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

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

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

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

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

### 3.2. Изучение параметров антропометрии и композиционного состава тела пациентов с гиперлиппротеидемией IА, IБ и IV типов

Результаты параметров антропометрического обследования и компонентного состава тела у исследуемых групп больных выявили целый ряд статистически значимых различий по изучаемым показателям - массе тела ( $p < 0,0001$ ), индексу массы тела ( $p = 0,008$ ), объему талии

( $p=0,042$ ), содержанию жировой ( $p=0,035$ ), тощей ( $p=0,004$ ), мышечной ( $p=0,0001$ ) массы тела и общей воды организма ( $p=0,0001$ ). Полученные данные представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Сравнение групп по параметрам антропометрии и состава тела ( $M \pm SD$ )

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

В частности, масса тела у пациентов с ГЛП IV типа составила  $123,9 \pm 31,1$  кг, что статистически значимо больше ( $p < 0,0001$ ), чем у пациентов с ГЛП IА ( $105,7 \pm 26,8$  кг, соответственно), ГЛП IБ ( $111,9 \pm 27,0$  кг) и у пациентов с НЛП ( $116,4 \pm 30,4$  кг). Аналогичным образом ИМТ у пациентов с ГЛП IV типа составил  $42,5 \pm 8,65$  кг/м<sup>2</sup>, что статистически значимо больше ( $p=0,008$ ), чем у пациентов с ГЛП IА ( $38,8 \pm 8,72$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно), ГЛП IБ ( $39,7 \pm 7,76$  кг/м<sup>2</sup>) и у пациентов с НЛП ( $41,4 \pm 9,84$  кг/м<sup>2</sup>). Обхват талии у пациентов с ГЛП IV типа составил  $115,1 \pm 17,8$  см, что статистически значимо ( $p=0,0428$ ) больше, чем в других группах (таблица 33).

Таблица 33 – Множественные попарные сравнения между группами по параметрам антропометрии и состава тела (уровень P)

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

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

Анализ компонентного состава тела (измеренного методом биоимпедансного анализа) выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами по количеству

ЖМ ( $p=0,035$ ), ТМ ( $p=0,004$ ), ММ ( $p=0,0001$ ) и ОЖ ( $p=0,0001$ ). При этом наибольшее значение изучаемых параметров зафиксировано у пациентов с ГЛП IV типа, а наименьшее - с ГЛП IIА типа.

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

Процентное соотношение параметров компонентного состава тела в исследуемых группах больных представлено на рисунке 10. Видно, что наибольшее содержание ЖМ% зафиксировано у пациентов с ГЛП IV типа.

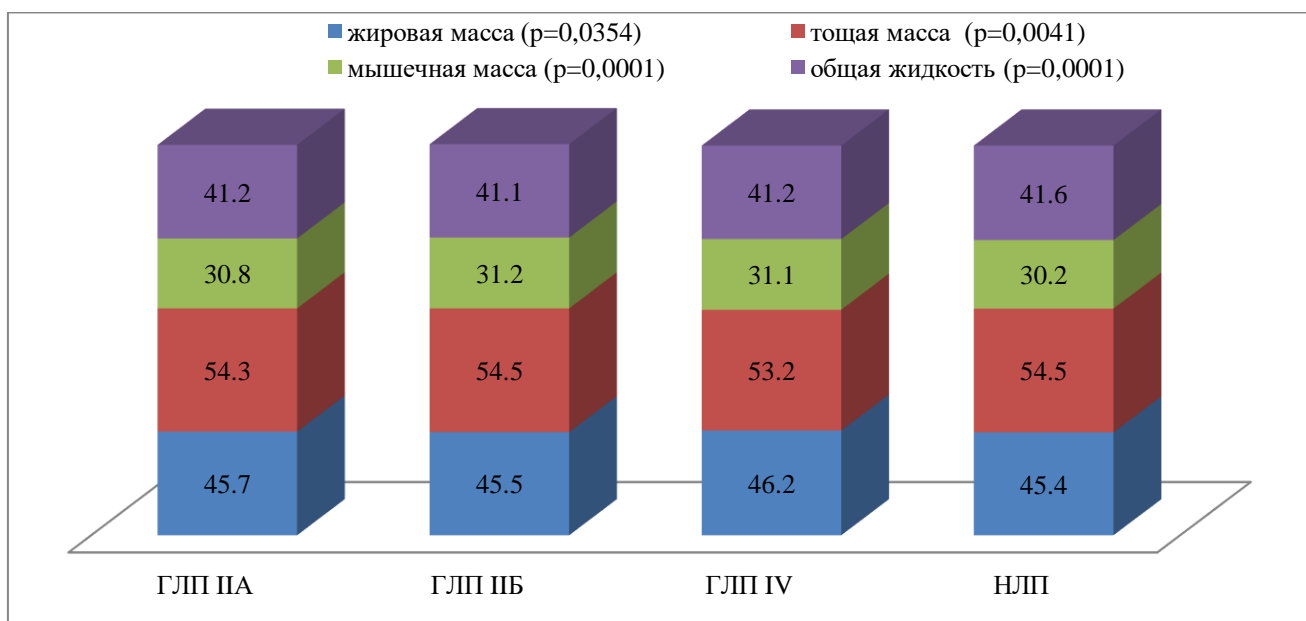


Рисунок 10 – Процентное соотношение параметров компонентного состава тела в исследуемых группах больных.

### 3.3. Изучение энергетического обмена пациентов с гиперлиппротеидемией IIА, IIБ и IV типов

Результаты изучения параметров энергетического обмена методом непрямой респираторной калориметрии также выявили статистически значимые различия по многим

изучаемым параметрам между исследуемыми группами больных (таблицы 34, 35 и рисунок 11). Наиболее значимые изменения параметров энергетического обмена зафиксированы у пациентов с ГЛП IIА и ГЛП IV типов.

Таблица 34 – Сравнение групп по параметрам энергетического обмена ( $M \pm SD$ )

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

Так, у пациентов с ГЛП IIА типа выявлена статистически значимо меньшая величина энерготрат покоя (ЭП, ЭП/МТ), скорость окисления жиров (СОЖ, СОЖ/МТ), большая - скорость окисления углеводов (СОУ, СОУ/МТ), то есть доминирование окисления углеводов в сравнении с окислением других макронутриентов.

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

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



Таблица 35 – Множественные попарные сравнения между группами по параметрам энергетического обмена (уровень P)

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

Схематично, полученные результаты изучения параметров энергетического обмена пациентов с разным типом нарушения липидного обмена представлены на рисунке 11.

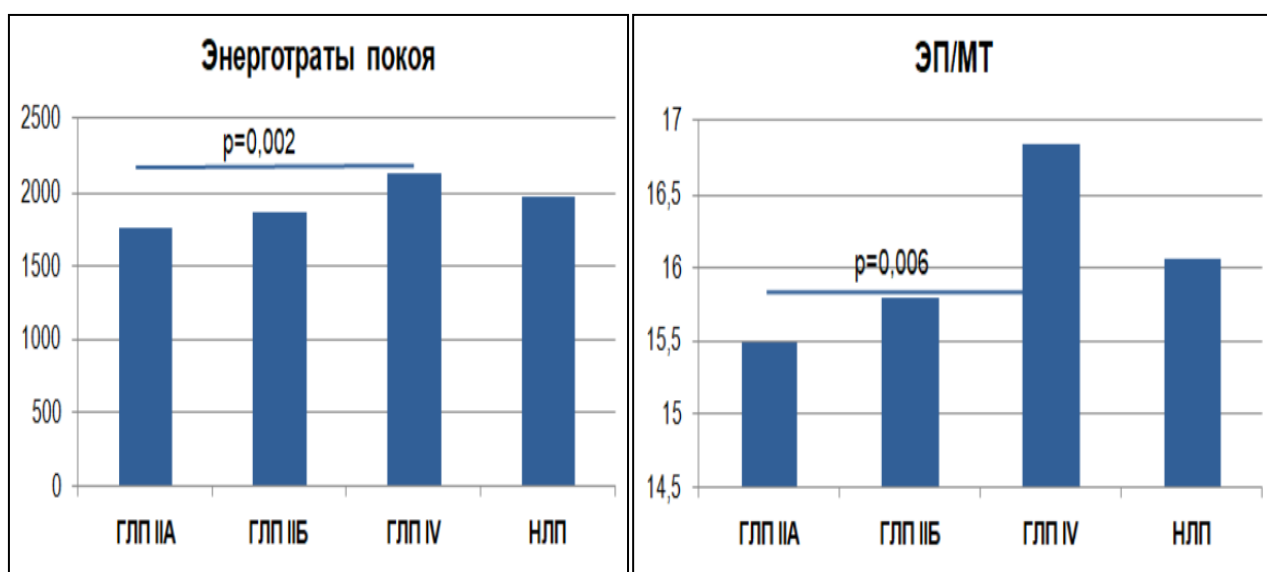


Рисунок 11 – Параметры энергетического обмена в исследуемых группах больных.

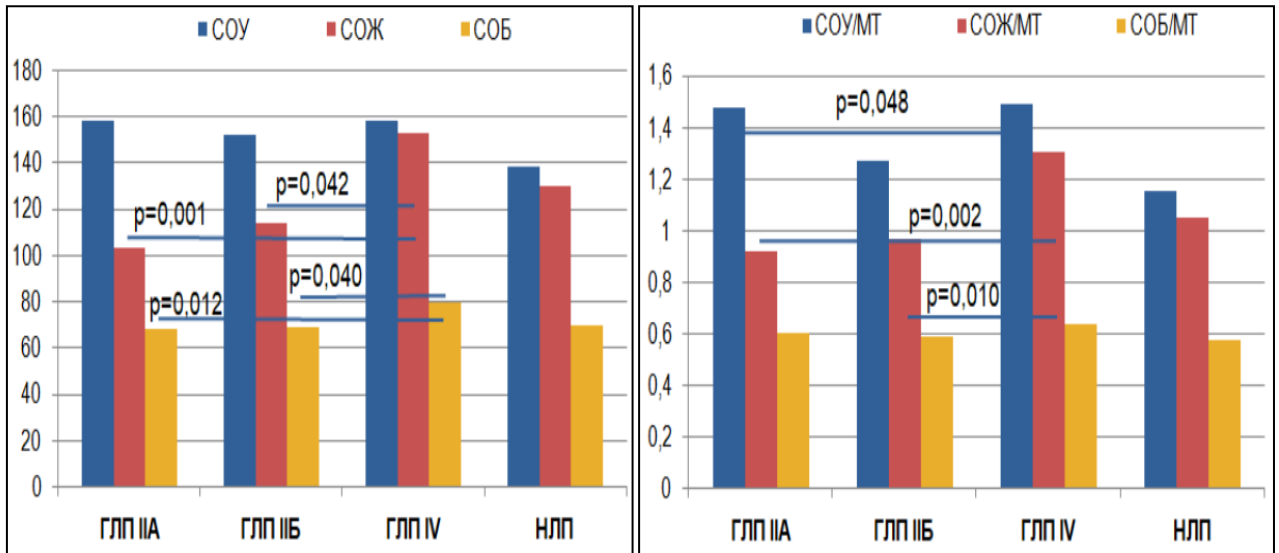


Рисунок 11 – Параметры энергетического обмена в исследуемых группах больных (продолжение).

### 3.4. Изучение фактического питания пациентов с гиперлиппротеидемией IIA, IIB и IV типов

Результаты исследования фактического питания (таблица 36) выявили статистически значимые различия между группами по калорийности рациона ( $p=0,019$ ), потреблению белка ( $p=0,009$ ), углеводов ( $p=0,010$ ), холестерина ( $p<0,0001$ ), моно- и дисахаров ( $p=0,020$ ) и добавленного сахара ( $p=0,006$ ), с максимальными значениями в группе пациентов с ГЛП IV типа.

Таблица 36 – Сравнение групп по показателям фактического ( $M \pm SD$ )

Показатель	ГЛП IIA (N=482)	ГЛП IIB (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
1	2	3	4	5	6
Калорийность, ккал	2896 ± 656	3139 ± 480	3461 ± 309	2853 ± 410	0,0193
Белки, г	107,3 ± 61,1	110,1 ± 52,8	138,7 ± 53,5	101,0 ± 47,2	0,0099
Жиры, г	144,5 ± 97,6	154,1 ± 84,7	160,2 ± 70,4	142,0 ± 64,8	0,1716
Углеводы, г	280,6 ± 81	324,3 ± 76	382,4 ± 120	294,2 ± 99	0,0101
НЖК, г	47,8 ± 35,5	49,2 ± 29,9	57,7 ± 26,9	44,6 ± 23,8	0,106

продолжение таблицы 36

1	2	3	4	5	6
ПНЖК, г	32,6 ± 21,3	35,7 ± 20,4	34,6 ± 18,6	33,1 ± 13,0	0,127
ПНЖК ω-3, г	3,70 ± 2,72	4,28 ± 3,75	4,07 ± 2,24	3,57 ± 1,51	0,107
ПНЖК ω-6, г	29,7 ± 25,5	31,9 ± 19,9	24,3 ± 14,8	29,7 ± 11,5	0,065
Холестерин, мг	362,1 ± 307	381,2 ± 256	799,7 ± 707	405,9 ± 442	<0,0001
Моно- и дисахара, г	156,7 ± 98,3	180,1 ± 119,5	261,0 ± 160,8	158,3 ± 135,9	0,020
Доб. сахар, г	61,2 ± 28,5	79,2 ± 30,3	152,4 ± 36,5	62,0 ± 15,9	0,006
Крахмал, г	164,7 ± 626,7	134,2 ± 91,4	120,0 ± 122,1	132,0 ± 111,4	0,126
ПВ, г	15,5 ± 15,3	14,6 ± 11,5	23,9 ± 14,7	13,8 ± 17,0	0,002
Натрий, мг	529 ± 40,5	416 ± 55,3	2287 ± 25,8	448 ± 43,3	<0,0001
Калий, мг	4526 ± 2319	4662 ± 978	5431 ± 2258	4399 ± 2222	0,1598
Кальций, мг	1339 ± 755	1342 ± 695	1410 ± 663	1055 ± 441	0,2506
Магний, мг	446,8 ± 233,4	474,5 ± 212,6	546,6 ± 226,2	437,5 ± 222,6	0,1057
Фосфор, мг	1830 ± 993	1886 ± 842	2290 ± 873	1660 ± 744	0,0223
Железо, мг	23,0 ± 12,0	24,1 ± 10,4	28,5 ± 13,6	23,5 ± 12,7	0,1600
Витамин А, мг	1589 ± 1276	1472 ± 1107,0	1431 ± 645	1509 ± 1515	0,8977
Витамин В <sub>1</sub> , мг	1,43 ± 0,94	1,54 ± 0,90	2,07 ± 0,87	1,40 ± 0,76	0,0007
Витамин В <sub>2</sub> , мг	1,98 ± 1,14	2,00 ± 1,09	2,71 ± 1,22	1,71 ± 0,78	0,0043
Витамин В <sub>6</sub> , мг	2,38 ± 1,99	2,71 ± 1,52	3,04 ± 1,43	2,91 ± 0,55	0,1666

продолжение таблицы 36

1	2	3	4	5	6
Фолаты, мг	433,6 ± 289,4	469,7 ± 242,1	472,0 ± 217,3	595,4 ± 400,2	0,6373
Витамин В <sub>12</sub> , мг	5,11 ± 3,28	4,32 ± 2,06	10,07 ± 9,05	15,49 ± 5,91	0,0246
Витамин С, мг	264,9 ± 256,5	245,1 ± 160,3	278,1 ± 227,2	224,4 ± 204,5	0,4229
Ниацин, мг	20,2 ± 12,9	20,4 ± 11,2	31,0 ± 16,8	20,0 ± 10,9	0,0007

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

Попарные сравнения между группами по параметрам фактического питания также выявили множественные статистически значимые различия по уровню потребления макро- и микронутриентов. Подробно полученные данные представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Множественные попарные сравнения между группами по показателям фактического питания (уровень P)

Показатель	ГЛП IIА – ГЛП IIБ	ГЛП IIА – ГЛП IV	ГЛП IIА – НЛП	ГЛП IIБ – ГЛП IV	ГЛП IIБ – НЛП	ГЛП IV – НЛП
1	2	3	4	5	6	7
Калорийность, ккал	0,244	0,060	1,000	0,540	0,717	0,228
Белки, г	0,815	0,014	0,991	0,082	0,860	0,061
Жиры, г	0,392	0,362	0,971	0,912	0,966	0,812
Углеводы, г	0,066	0,092	0,996	0,845	0,644	0,391
НЖК, г	0,762	0,131	1,000	0,415	0,946	0,349
ПНЖК, г	0,164	0,808	0,714	0,991	0,998	0,999
ПНЖК ω-3, г	0,134	0,673	0,936	0,999	0,914	0,975

продолжение таблицы 37

1	2	3	4	5	6	7
ПНЖК ω-6, г	0,260	0,780	0,692	0,207	1,000	0,403
Холестерин, мг	0,519	<0,0001	0,998	0,0007	0,925	0,002
Моно- и дисахара, г	0,291	0,084	0,991	0,416	0,548	0,123
Доб. Сахар, г	0,168	0,030	0,998	0,284	0,712	0,111
Крахмал, г	0,192	0,989	0,853	0,486	0,985	0,831
ПВ, г	0,999	0,011	0,622	0,013	0,677	0,005
Натрий, мг	0,908	0,000	0,753	0,000	0,533	0,000
Калий, мг	0,793	0,227	0,992	0,562	0,855	0,344
Кальций, мг	0,999	0,885	0,417	0,931	0,386	0,307
Магний, мг	0,708	0,166	0,993	0,521	0,818	0,285
Фосфор, мг	0,777	0,045	0,926	0,206	0,664	0,0668
Железо, мг	0,690	0,218	1,000	0,615	0,928	0,469
Витамин А, мг	0,995	0,999	0,900	0,999	0,951	0,966
Витамин В <sub>1</sub> , мг	0,704	0,000	1,000	0,014	0,919	0,020
Витамин В <sub>2</sub> , мг	0,996	0,012	0,776	0,026	0,724	0,012
Витамин В <sub>6</sub> , мг	0,664	0,255	0,752	0,950	0,935	0,980
Фолаты, мг	0,915	0,906	0,766	1,000	0,885	0,882
Витамин В <sub>12</sub> , мг	1,000	0,096	0,401	0,212	0,425	0,858

продолжение таблицы 37

1	2	3	4	5	6	7
Витамин С, мг	0,899	0,835	0,807	0,976	0,585	0,546
Ниацин, мг	0,969	0,0009	0,999	0,004	0,997	0,026

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

В таблице 38 и на рисунках 13 и 14 показано соответствие фактического питания пациентов с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [20].

Таблица 38 – Сравнение групп по параметрам фактического питания пациентов и его оптимальности ( $M \pm SD$ )

Показатель	ГЛП IIА (N=482)	ГЛП IIБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Оптимальное значение *
1	2	3	4	5	6
Калорийность, ккал	$2896 \pm 656$	$3139 \pm 480$	$346 \pm 309$	$2853 \pm 410$	
Белки, г	$107,3 \pm 61,1$ 14,8%	$110,1 \pm 52,8$ 14,0%	$138,7 \pm 53,5$ 16,0%	$101,0 \pm 47,2$ 14,2%	12-14%СК
Жиры, г	$144,5 \pm 97,6$ 45%	$154,1 \pm 84,7$ 44,2%	$160,2 \pm 70,4$ 41,7%	$142,0 \pm 64,8$ 44,8%	30%СК
НЖК, г	$47,8 \pm 35,5$ 14,8%	$49,2 \pm 29,9$ 14,1%	$57,7 \pm 26,9$ 15%	$44,6 \pm 23,8$ 14,1%	10%СК
ПНЖК, г	$32,6 \pm 21,3$ 10,2%	$35,7 \pm 20,4$ 10,2%	$34,6 \pm 18,6$ 9%	$33,1 \pm 13,0$ 10,5%	6-10%СК
ПНЖК $\omega$ -3, г	$3,70 \pm 2,72$ 1,2%	$4,28 \pm 3,75$ 1,2%	$4,07 \pm 2,24$ 1,1%	$3,57 \pm 1,51$ 1,1%	1-2%СК
ПНЖК $\omega$ -6, г	$29,7 \pm 25,5$ 9,3%	$31,9 \pm 19,9$ 9,2%	$24,3 \pm 14,8$ 6,3%	$29,7 \pm 11,5$ 9,4%	5-8%СК

продолжение таблицы 38

1	2	3	4	5	6
ПНЖК $\omega$ -3: $\omega$ -6	1:8	1:7	1:6	1:8	1:2-1:5
Холестерин, мг	362,1 $\pm$ 307	381,2 $\pm$ 256	799,7 $\pm$ 707	405,9 $\pm$ 44	300 мг
	+20,7%	+27,1%	+166,6%	+35,3%	
Углеводы, г	280,6 $\pm$ 81	324,3 $\pm$ 76	382,4 $\pm$ 120	294,2 $\pm$ 99	56-58%СК
	38,8%	41,3%	44,2%	41,3%	
Доб. сахар, г	61,2 $\pm$ 28,5	79,2 $\pm$ 30,3	152,4 $\pm$ 36,5	62,0 $\pm$ 15,9	10%СК
	8,5%	10,1%	17,6%	8,7%	
ПВ, г	15,5 $\pm$ 15,3	14,6 $\pm$ 11,5	23,9 $\pm$ 14,7	13,8 $\pm$ 17,0	30 г
	-48,1%	-51,2%	-20%	-53,8%	

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

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

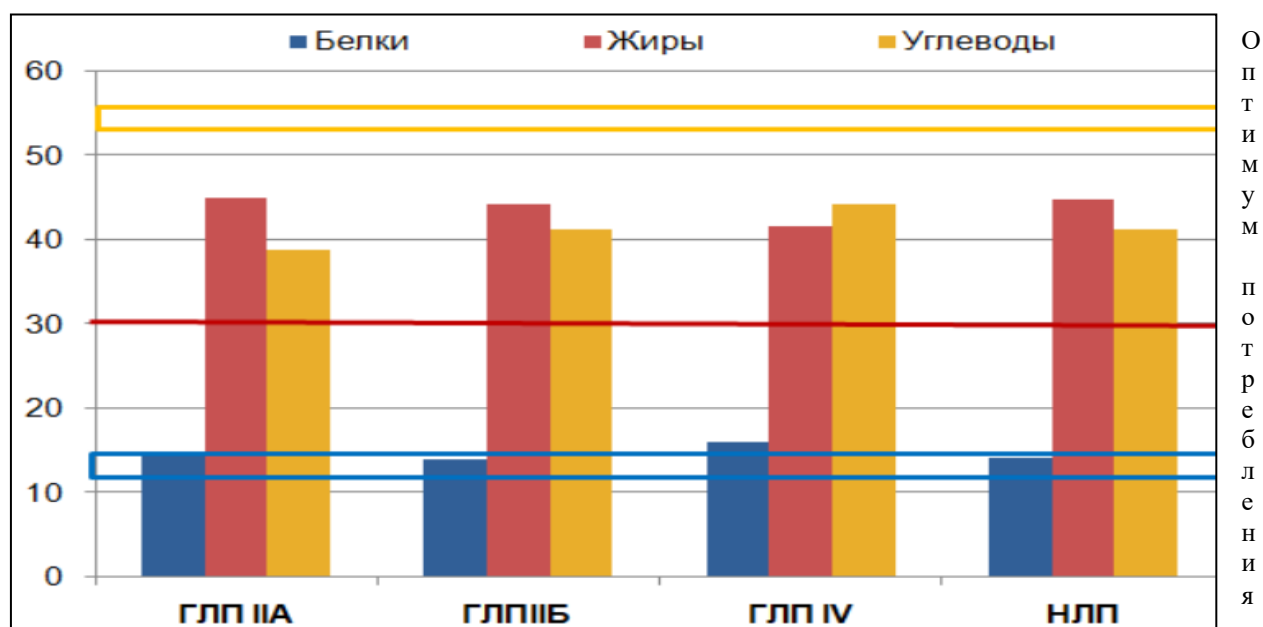


Рисунок 13 – Сравнение содержания макронутриентов в рационах больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления.

Изменения жирнокислотного состава рациона больных были более выражены у пациентов с ГЛП IV типа: превышение нормы потребления НЖК, а также недостаточное

потребление ПНЖК, ПНЖК  $\omega$ -3 и ПНЖК  $\omega$ -6. Обращает внимание низкое потребление ПВ у всех больных, наименее выраженное при ГЛП IV типа.

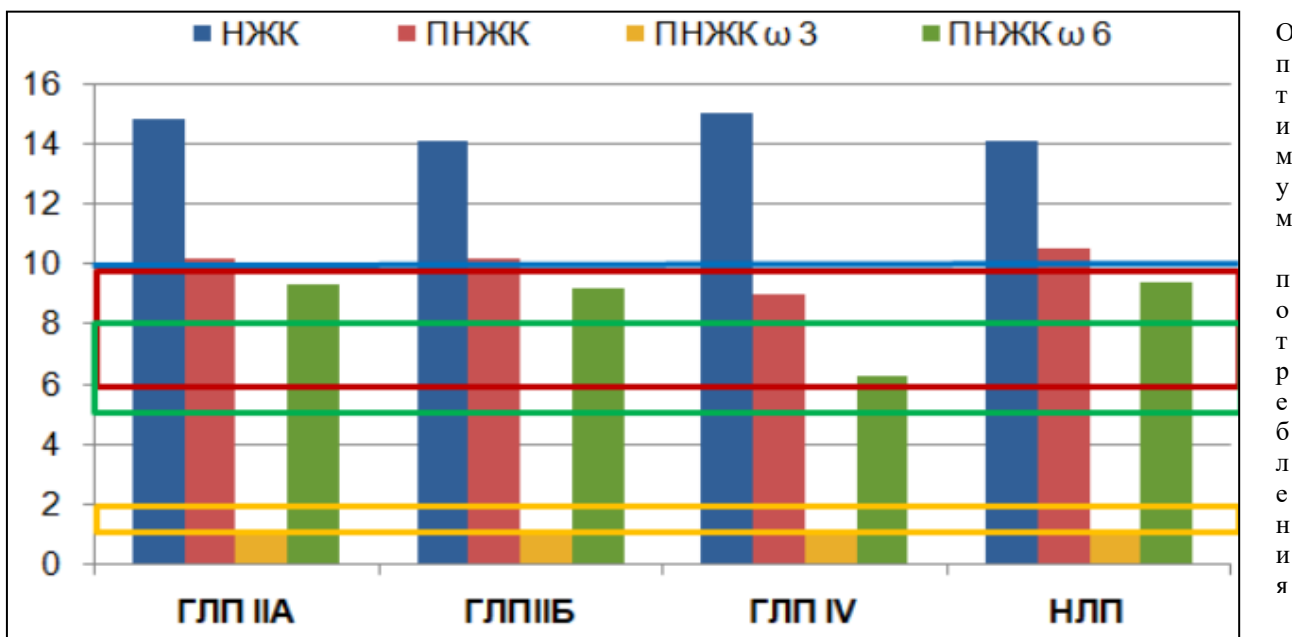


Рисунок 14 – Сравнение жирового состава рационов больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления.

Особый интерес представляло сравнение фактического потребления макронутриентов и энергии с истинными потребностями пациентов в них. Результаты показали, что состав рациона пациентов не оптимален и требует проведения его коррекции (рисунок 15).

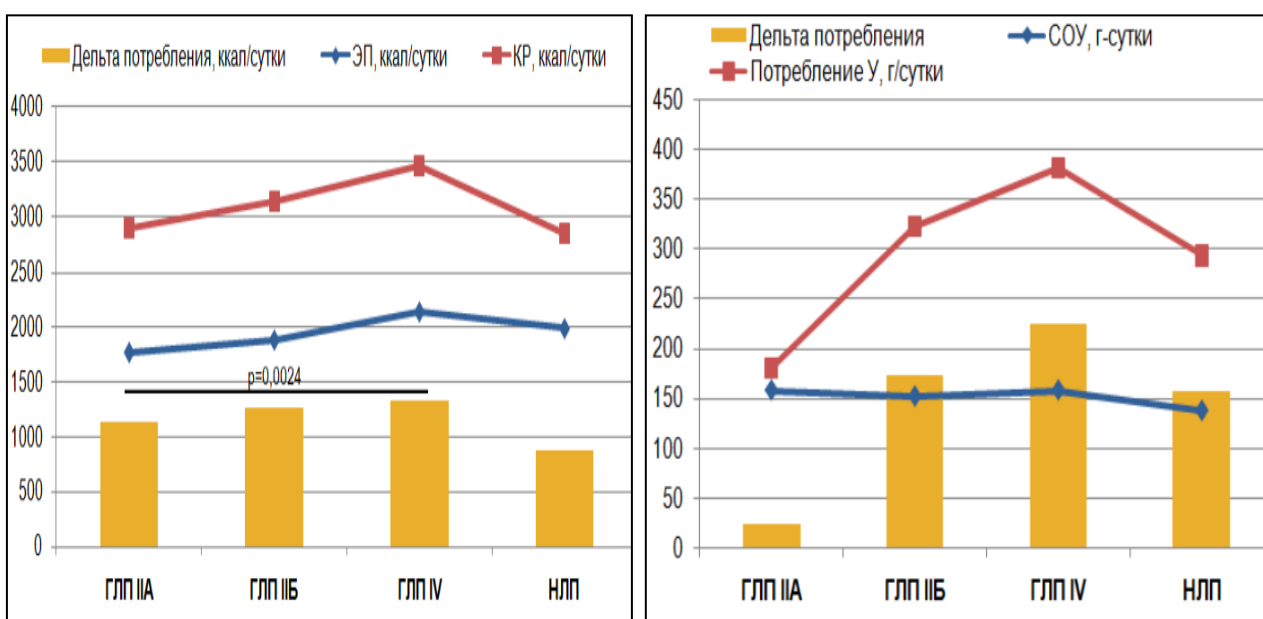


Рисунок 15 – Дельта сравнения фактического потребления макронутриентов и энергии с истинными потребностями в них пациентов.



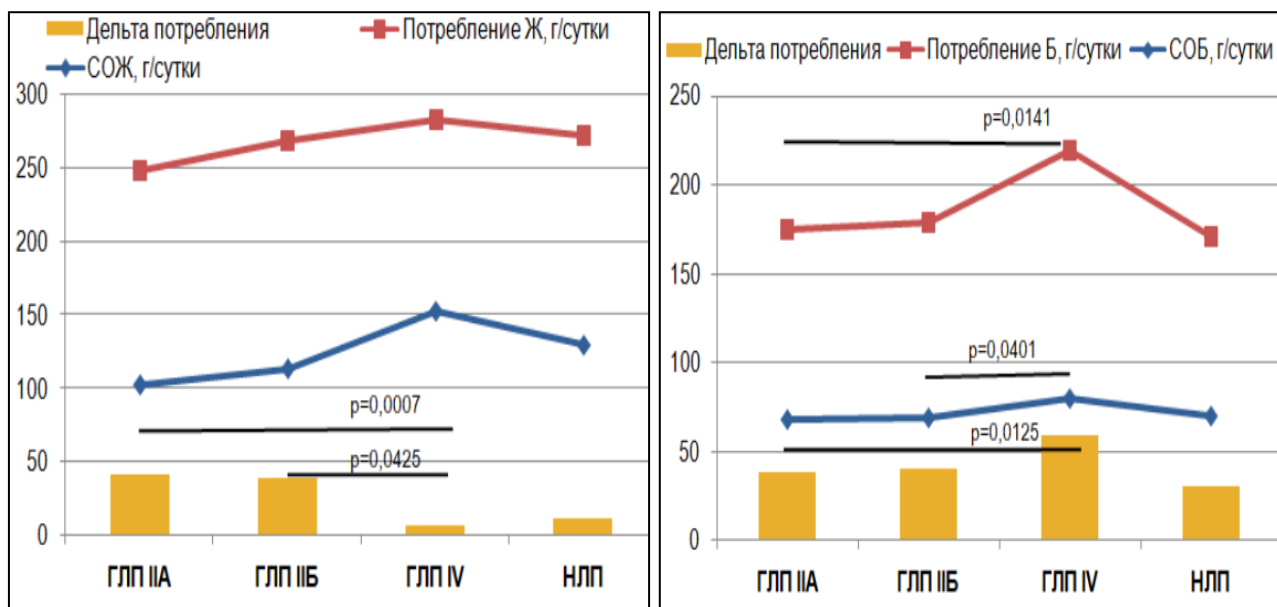


Рисунок 15 – Дельта сравнения фактического потребления макронутриентов и энергии с истинными потребностями в них пациентов (продолжение).

Из рисунка 15 видно существенное превышение фактического потребления БЖУ и энергии относительно их потребностей у всех больных. Эта разница обозначена как дельта потребления. Суммарный анализ дельты потребления энергии и БЖУ между группами больных позволил выявить превышение ее по всем сравниваемым параметрам у пациентов с ГЛП относительно НЛП. Наибольшая дельта потребления, практически по всем компонентам, выявлена у пациентов с ГЛП IV типа. Потребление энергии, белков и углеводов существенно превышает истинные потребности в них у пациентов, рассчитанные на основании данных непрямой респираторной калориметрии.

У пациентов с ГЛП II A типа зафиксирована наименьшая дельта потребления углеводов.

### 3.5. Изучение биомаркеров пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией II A, II B и IV типов

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

Полученные результаты представлены в таблицах 39 и 40.

Анализ полученных данных демонстрирует изменения основных параметров липидограммы (ОХС, ТГ) в соответствии с определенным типом ГЛП. И показывает

предсказуемый результат, с доминированием уровня ОХС у пациентов с ГЛП IIА типа и ГЛП IIБ типа, доминированием уровня ТГ у пациентов с ГЛП IV типа.

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

Таблица 39 – Сравнение групп по показателям липидограммы ( $M \pm SD$ )

Показатель	ГЛП IIА (N=482)	ГЛП IIБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень Р
ОХС, ммоль/л	5,53 ± 1,18	6,17 ± 1,25	4,15 ± 0,73	4,32 ± 0,74	<0,0001
ТГ, ммоль/л	1,18 ± 0,33	2,54 ± 0,87	2,77 ± 1,36	1,06 ± 0,34	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39 ± 0,41	1,12 ± 0,27	0,96 ± 0,31	1,39 ± 0,46	<0,0001
ХС неЛПВП, ммоль/л	4,70 ± 1,10	5,05 ± 1,16	3,19 ± 0,70	2,95 ± 0,53	<0,0001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,53 ± 0,16	1,15 ± 0,40	1,27 ± 0,62	0,48 ± 0,15	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,62 ± 1,01	3,90 ± 1,12	1,92 ± 0,59	2,45 ± 0,52	<0,0001
КА, ед	3,19 ± 1,15	4,73 ± 1,35	3,58 ± 1,38	2,34 ± 0,81	<0,0001
АпоВ, ммоль/л	1,27 ± 0,32	1,42 ± 0,08	1,27 ± 0,58	1,04 ± 0,28	<0,0001
АпоА1, ммоль/л	1,78 ± 0,39	1,43 ± 0,24	1,20 ± 0,27	1,53 ± 0,34	<0,0001
АпоВ/АпоА1	0,76 ± 0,28	1,25 ± 0,27	1,14 ± 0,79	0,73 ± 0,29	<0,0001

Таблица 40 – Множественные попарные сравнения между группами по показателям липидограммы (уровень P)

Показатель	ГЛП IIА - ГЛП IIБ	ГЛП IIА - ГЛП IV	ГЛП IIА - НЛП	ГЛП IIБ - ГЛП IV	ГЛП IIБ - НЛП	ГЛП IV - НЛП
ОХС, ммоль/л	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,942
ТГ, ммоль/л	<0,0001	<0,0001	0,451	0,999	<0,0001	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	<0,0001	<0,0001	0,954	0,022	<0,0001	<0,0001
ХС неЛПВП, ммоль/л	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0423
ХС ЛПОНП, ммоль/л	<0,0001	<0,0001	0,481	0,995	<0,0001	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,0159	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,353
КА, ед	<0,0001	0,415	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
АпоВ, ммоль/л	0,0001	0,383	0,015	0,0008	0,0001	0,227
АпоА1, ммоль/л	0,0041	0,0000	0,0325	0,0141	0,414	0,019
АпоВ/АпоА1	0,0001	0,0207	0,672	0,0199	0,0000	0,0077

Схематично, полученные данные липидограммы представлены на рисунке 16.

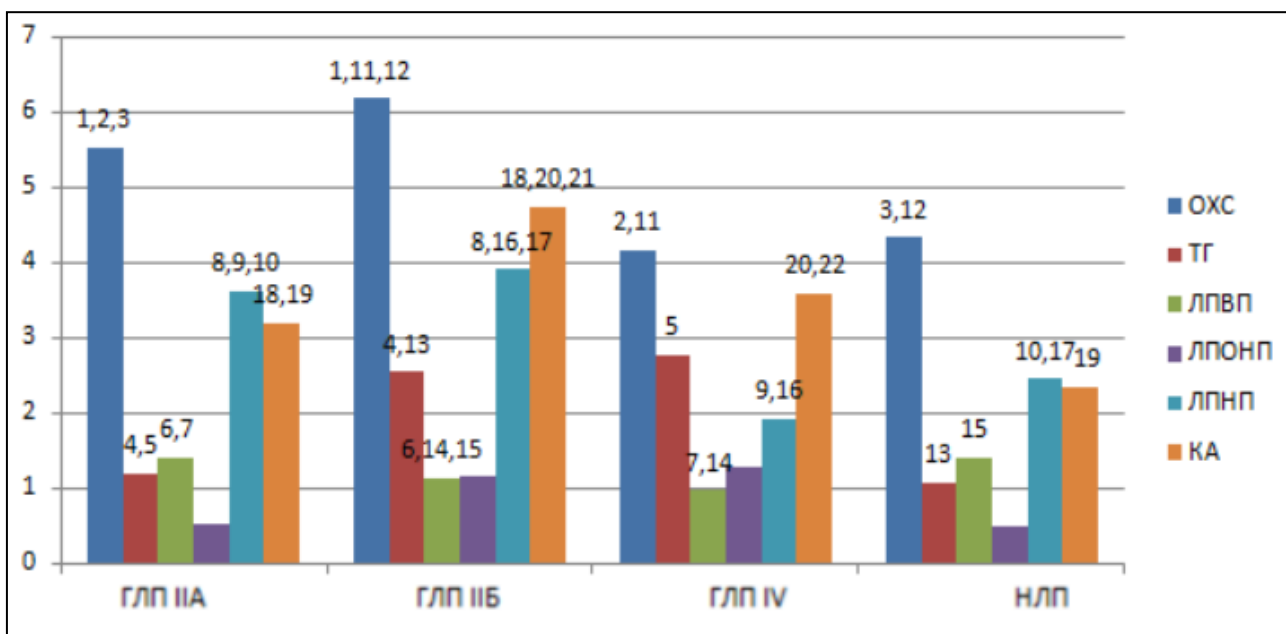


Рисунок 16 – Сравнительный анализ параметров липидограммы у исследуемых групп больных.

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

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

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

19- ГЛП IА→НЛП,  
p<0,0001  
20- ГЛП IБ→ГЛП IV,  
p<0,0001  
21- ГЛП IБ→НЛП,  
p<0,0001  
22- ГЛП IV→НЛП,  
p<0,0001

Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови (представленных в таблицах 41, 42 и рисунке 17) также выявил наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами больных по многим изучаемым показателям.

Таблица 41 – Сравнение групп по показателям биохимического анализа крови (M ± SD)

Показатель	ГЛП IА (N=482)	ГЛП IБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень Р
1	2	3	4	5	6
Глюкоза, ммоль/л	5,68 ± 1,13	6,32 ± 1,74	6,30 ± 1,52	5,39 ± 1,16	<0,0001
АСТ, ЕД/дл	25,6 ± 15,8	30,6 ± 22,6	34,1 ± 24,7	27,4 ± 18,2	0,0005
АЛТ, ЕД/дл	29,4 ± 23,5	37,4 ± 27,0	46,8 ± 32,1	34,5 ± 32,1	<0,0001

продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6
Общий бил-н, ммоль/л	16,1 ± 7,30	16,0 ± 7,00	14,4 ± 5,64	15,6 ± 7,11	0,642
Креатинин, ммоль/л	71,2 ± 17,4	76,6 ± 20,4	72,3 ± 18,9	66,5 ± 18,2	<0,0001
Мочевина, ммоль/л	5,23 ± 1,87	5,65 ± 2,26	4,43 ± 1,41	4,44 ± 1,75	<0,0001
Мочевая к-та, мкмоль/л	352,7 ± 96,7	407,5 ± 105,3	402,0 ± 93,1	358,8 ± 103,9	<0,0001
Калий, ммоль/л	4,30 ± 0,40	4,35 ± 0,42	4,41 ± 0,41	4,44 ± 0,38	0,283

Таблица 42 – Множественные попарные сравнения между группами по показателям биохимического анализа крови (уровень P)

Показатель	ГЛП IIА - ГЛП IIБ	ГЛП IIА - ГЛП IV	ГЛП IIА - НЛП	ГЛП IIБ - ГЛП IV	ГЛП IIБ - НЛП	ГЛП IV - НЛП
Глюкоза, ммоль/л	<0,0001	0,0184	0,1625	0,9926	<0,0001	0,0007
АСТ, ЕД/дл	0,0024	0,1189	0,9814	0,9424	0,3945	0,4036
АЛТ, ЕД/дл	<0,0001	0,0002	0,7136	0,3923	0,1966	0,0361
Общий бил- н, ммоль/л	0,9852	0,7424	0,9961	0,6608	0,9755	0,8875
Креатинин, ммоль/л	0,0036	0,9980	0,0488	0,5178	<0,0001	0,2436
Мочевина, ммоль/л	0,0912	0,0264	0,0002	0,0008	<0,0001	0,9947
Мочевая к- та, мкмоль/л	<0,0001	0,0103	0,9820	1,0000	0,0038	0,0952
Калий, ммоль/л	0,8389	0,7209	0,4320	0,9447	0,7599	0,9894

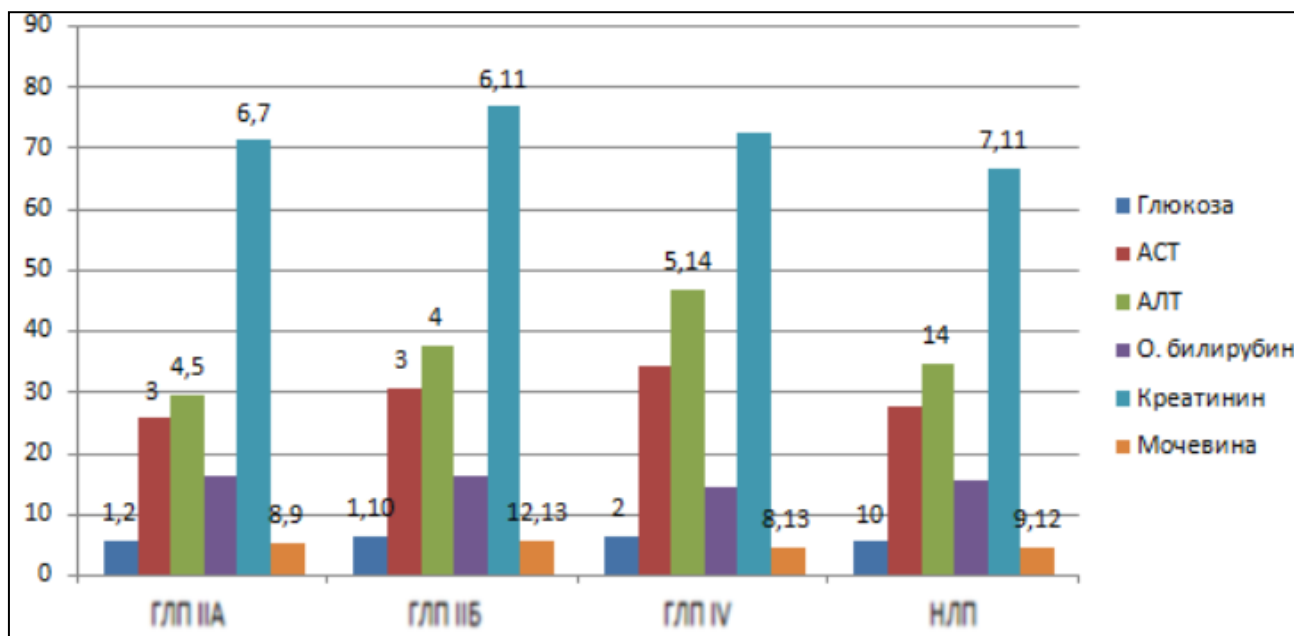


Рисунок 17 – Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови у исследуемых групп больных.

1 - ГЛП IIА→ГЛП

IIБ,  $p < 0,0001$

2- ГЛП IIА→ГЛП IV,  
 $p = 0,0184$

3- ГЛП IIА→ГЛП  
IIБ,  $p = 0,0024$

4- ГЛП IIА→ГЛП  
IIБ,  $p < 0,0001$

5- ГЛП IIА→ГЛП IV,  
 $p = 0,0002$

6- ГЛП IIА→ГЛП  
IIБ,  $p = 0,0036$

7- ГЛП IIА→ГЛП,  
IIБ,  $p = 0,0488$

8- ГЛП IIА→ГЛП IV,  
 $p = 0,0264$

9- ГЛП IIА→НЛП,  
 $p = 0,0002$

10- ГЛП IIБ→НЛП,  
 $p < 0,0001$

11- ГЛП IIБ→ГЛП  
IV,  $p < 0,0001$

12- ГЛП IIБ→НЛП,  
 $p < 0,0001$

13- ГЛП IIБ→ГЛП  
IV,  $p = 0,0008$

14- ГЛП IV→НЛП,  
 $p = 0,0361$

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

Представляло отдельный интерес сопоставление результатов исследования атерогенных и неатерогенных показателей липидограммы с антропометрическим параметром, определяющим вероятность развития осложнений ожирения – ИФТ (рисунок 18).

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

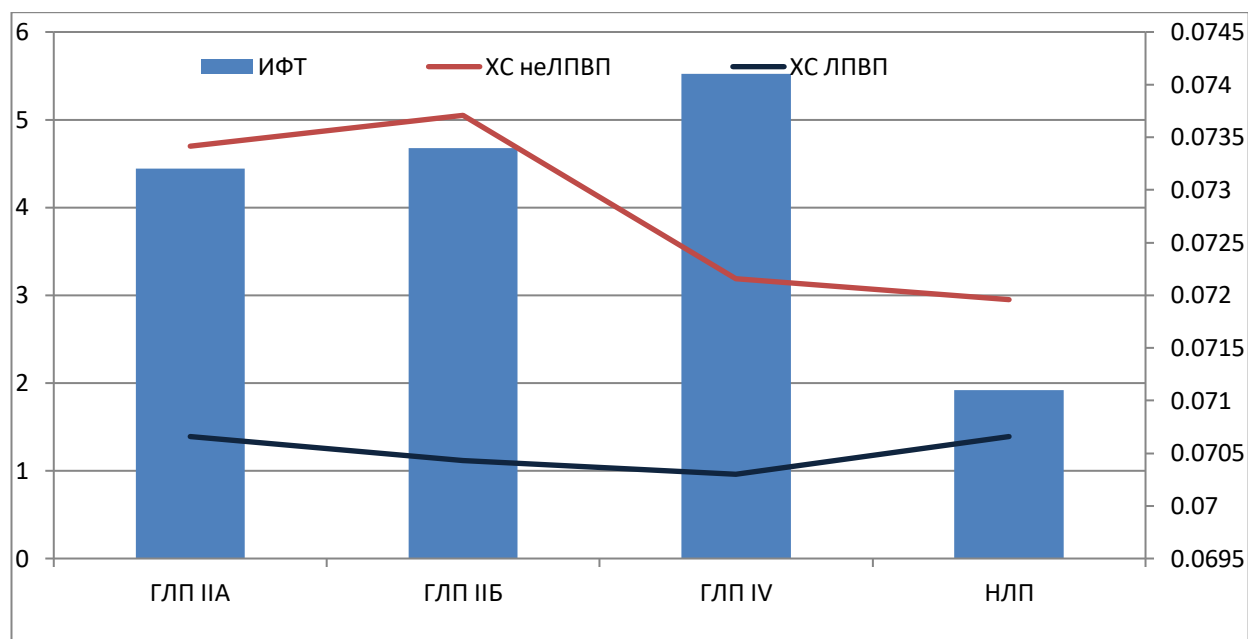


Рисунок 18 – Совокупный анализ значений ХС ЛПВП, ХС не ЛПВП и индекса формы тела (ИФТ) у исследуемых групп больных.

ХС ЛПВП:

ГЛП IIА→ГЛП IIБ  $p < 0,0001$

ГЛП IIА→ГЛП IV  $p < 0,0001$

ГЛП IIБ→ГЛП IV  $p = 0,0228$

ГЛП IIБ→НЛП  $p < 0,0001$

ГЛП IV→НЛП  $p < 0,0001$

ХС неЛПВП:

ГЛП IIА→ГЛП IIБ  $p = 0,0000$

ГЛП IIА→ГЛП IV  $p = 0,0000$

ГЛП IIА→НЛП  $p = 0,0000$

ГЛП IIБ→ГЛП IV  $p = 0,0000$

ГЛП IIБ→НЛП  $p = 0,0000$

ГЛП IV→НЛП  $p = 0,0423$

Результаты исследования параметров системы гемостаза выявили наличие статистически значимых ( $p = 0,033$ ) различий между исследуемыми группами только по уровню фибриногена, с наибольшим его значением у пациентов с ГЛП IIБ типа (таблица 43).

Таблица 43 – Сравнение групп по показателям система гемостаза ( $M \pm SD$ )

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

Анализ витаминно-минерального статуса выявил статистически значимые ( $p < 0,0001$ ) различия между исследуемыми группами по уровню бета-каротина и витамина Е, с их наибольшими значениями у пациентов с ГЛП IIА типа и ГЛП IIБ типа (таблица 44).

Таблица 44 – Сравнение групп по показателям витаминно-минерального статуса ( $M \pm SD$ )

Показатель	ГЛП IIА (N=482)	ГЛП IIБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
Бета-каротин, мкг/дл	22,6 ± 15,72	18,7 ± 14,28	9,11 ± 7,89	16,6 ± 10,90	<0,0001
Витамин Е, мг/дл	1,35 ± 1,51	1,51 ± 0,54	1,12 ± 0,28	1,06 ± 0,32	<0,0001
Витамин С, мг/дл	0,89 ± 1,59	0,74 ± 0,33	0,73 ± 0,18	0,74 ± 0,24	0,3129
Витамин В <sub>2</sub> , нг/мл	8,78 ± 6,48	8,84 ± 7,97	7,55 ± 5,08	7,60 ± 4,38	0,5665
Витамин В <sub>6</sub> , нг/мл	8,37 ± 2,92	8,25 ± 2,36	7,56 ± 2,31	8,06 ± 2,29	0,8486
Кальций, ммоль/л	2,51 ± 1,67	2,41 ± 0,22	2,34 ± 0,18	2,33 ± 0,28	0,3028
Магний, ммоль/л	0,99 ± 1,83	0,86 ± 0,11	0,86 ± 0,08	0,85 ± 0,26	0,0971

Результаты исследования показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, представленные в таблице 45, выявили статистически значимые ( $p = 0,029$ ) различия между исследуемыми группами только по уровню глутатионредуктазы (ГР) (фермента антиоксидантной защиты - АОЗ).

Таблица 45 – Сравнение групп по показателям системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты ( $M \pm SD$ )

Показатель, норма	ГЛП IIА (N=482)	ГЛП IIБ (N=346)	ГЛП IV (N=49)	НЛП (N=79)	Уровень P
1	2	3	4	5	6
МДА, нмоль/мл	3,04 ± 1,34	3,16 ± 1,18	2,98 ± 1,31	2,87 ± 0,75	0,4644
ГП, Ед/г Нб	24,0 ± 21,25	22,4 ± 7,68	22,5 ± 7,08	22,9 ± 8,00	0,9655
ГР, Ед/г Нб	1,77 ± 1,97	1,91 ± 1,60	1,63 ± 0,42	1,52 ± 0,60	0,0296



продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6
СОД, Ед/г Нб	1 560 ± 316	1 494 ± 266	1 592 ± 231	1 550 ± 249	0,0819

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

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

Обобщенный сравнительный анализ параметров ПС у пациентов с нарушением липидного обмена относительно пациентов с НЛП представлен в таблице 46.

Таблица 46 – Итоговый анализ сравнения параметров ПС пациентов с ГЛП в сравнении с пациентами с НЛП

Показатель	ГЛП IА	ГЛП IБ	ГЛП IV
1	2	3	4
Боли в сердце	↑ в 4 раза, p=0,0030	↑ в 4 раза, p=0,0040	
Повышение АД	↑ в 3 раза, p=0,0406		↑ в 4 раза, p=0,0191
Избыточная МТ	↑ в 1,5 раза, p=0,0269	↑ в 1,5 раза, p=0,0110	
Эпизоды депрессии	↑ в 30 раз, p=0,0147	↑ в 12 раз, p=0,0018	
ST - СМЭКГ			
ФВ, % - ЭХОКГ		↓ 7%, p=0,0069	
Масса тела, кг	↓ 10%, p=0,0244		
Общая жидкость, л	↓ 10%, p=0,0027		
СОУ/МТ	↑ 28%, p=0,0481		
ЭП/МТ		↓ 2%, p=0,0000	

продолжение таблицы 46

1	2	3	4
ЭП/ММ	↓ 8%, p=0,0424		
Холестерин, мг - ФП			↑97%, p=0,0024
Натрий, мг - ФП			↑72%, p=0,0054
Вит. В <sub>1</sub> , мг - ФП			↑48%, p=0,0205
Вит. В <sub>2</sub> , мг - ФП			↑58%, p=0,0122
Ниацин, мг - ФП			↑55%, p=0,0267
ОХС, ммоль/л	↑28%, p<0,0001	↑42%, p<0,0001	
ТГ, ммоль/л		↑140%, p<0,0001	↑161%, p<0,0001
Х С ЛПВП, ммоль/л		↓19%, p<0,0001	↓31%, p<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	↑48%, p<0,0001	↑59%, p<0,0001	
ХС неЛПВП, ммоль/л	↑59%, p<0,0001	↑71%, p<0,0001	↑8%, p<0,0001
Глюкоза, ммоль/л		↑17%, p<0,0001	↑17%, p=0,0007
АЛТ, ЕД/дл			↑36%, p=0,0361
Креатинин, ммоль/л	↑7%, p=0,0488	↑15%, p<0,0001	
Мочевина, ммоль/л	↑18%, p<0,0001	↑27%, p<0,0001	
Мочевая кислота, мкмоль/л		↑14%, p=0,0038	

Суммируя полученные данные можно сделать вывод, что наиболее выраженные изменения пищевого статуса выявлены у пациентов с ГЛП ПА типа. С многоплановыми отличиями от параметров пищевого статуса у пациентов без нарушений липидного обмена,

затрагивающих показатели состава тела и энергетического обмена, клинического статуса и биохимического анализа крови.

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

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

Межгрупповой сравнительный анализ параметров пищевого статуса у пациентов с разным типом ГЛП представлен в таблице 47, из которой видно, что у пациентов с ГЛП IV типа наименьшие КДР и КСР, но наибольшие КДО и КСО, что объясняется ремоделированием сердца на фоне выраженного ожирения.

Но у пациентов с ГЛП IIА и IIБ типов выше уровень САД и больше интервалы ЭКГ!

У пациентов с ГЛП IV типа повышены и ЭП и ЭП/МТ, т.е. самый высокий энергетический обмен. Самая высокая скорость окисления жиров. Избыток БЖУ приводит к избытку поступления энергии и отложению жира в депо.

У пациентов с ГЛП IIА типа снижена СОЖ и СОЖ/МТ и поступающие в организм жиры накапливаются в организме не в виде энергии, а в виде липидов и липопротеидов.

Таблица 47 – Итоговый анализ сравнения параметров ПС между типами ГЛП

Показатель	ГЛП IIА - ГЛП IIБ	ГЛП IIА –ГЛП IV	ГЛП IIБ -ГЛП IV
1	2	3	4
САД, ммрт.ст.		↑7,5%, p=0,0241	↑10%, p=0,0013
PQ, ms		↑ в 2 раза, p=0,0206	↑ в 2 раза, p=0,0091
QT, ms		↑ в 2 раза, p=0,0021	↑ в 2 раза, p=0,0032
КДР, см	↓3%, p=0,0006	↓5%, p=0,0444	
КСР, см	↓4,5%, p=0,0082		
КДО, мл		↓22%, p=0,0028	↓17%, p=0,0306

продолжение таблицы 47

1	2	3	4
КСО, мл		↓25%, p=0,0154	
Масса тела, кг	↓5,5%, p=0,009	↓15%, p=0,001	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		↓9%, p=0,047	
ЖМ/МТ	↓6,5%, p=0,001		
ТМ, кг		↓11%, p=0,011	↓10,5%, p=0,034
ММ, кг	↓7%, p=0,048	↓16%, p=0,002	
ММ/МТ	↓10%, p=0,042		
ОЖ, кг		↓15%, p=0,003	
ЭП, ккал		↓17%, p=0,002	
ЭП/МТ		↓8%, p=0,006	
СОЖ, г/сутки		↓33%, p=0,001	↓26%, p=0,042
СОЖ/МТ		↓29%, p=0,002	↓15%, p=0,010
СОБ, г/сутки		↓16%, p=0,012	↓15%, p=0,040
Белки, г - ФП		↓23%, p=0,0141	
Холестерин, мг - ФП		↓55%, p<0,0001	↓55%, p=0,0007
Добав. сахар, г - ФП		↓в 2,5 раза, p=0,0309	
ПВ, г - ФП		↓35%, p=0,0111	↓39%, p=0,0134
ОХС, ммоль/л	↓10%, p<0,0001	↑33%, p<0,0001	↑49%, p<0,0001

продолжение таблицы 47

1	2	3	4
ТГ, ммоль/л	↓54%, p<0,0001	↓57%, p<0,0001	
ХС ЛПВП, ммоль/л	↑24%, p<0,0001	↑45%, p<0,0001	↑17%, p=0,0228
ХС неЛПВП, ммоль/л	↓7%, p=0,0000	↑47%, p=0,0000	↑58%, p=0,0000
ХС ЛПОНП, ммоль/л	↓54%, p<0,0001	↓58%, p<0,0001	
ХС ЛПНП, ммоль/л	↓7%, p=0,0159	↑88%, p<0,0001	↑ в 2 раза, p<0,0001
КА	↓33%, <0,0001		↑32%, p<0,0001
АпоВ, ммоль/л	↓11%, p=0,0001		↑11%, p=0,0008
АпоА1, ммоль/л	↑24%, p=0,0041	↑48%, p=0,0000	↑19%, p=0,0141
АпоВ/АпоА1	↓39%, p=0,0001	↓33%, p=0,0207	↑10%, p=0,0199
Глюкоза, ммоль/л	↓10%, <0,0001	↓10%, p=0,0184	
АСТ, ЕД/дл	↓16%, 0,0024		
АЛТ, ЕД/дл	↓21%, <0,0001	↓37%, p=0,0002	
Креатинин, ммоль/л	↓7%, p=0,0036		
Мочевина, ммоль/л		↑18%, p=0,0264	↑28%, p=0,0008
Мочевая к-та, мкмоль/л	↓13%, p<0,0001	↓12%, p=0,0103	

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

Наиболее выраженный негативный характер липидограмма имеет у пациентов с ГЛП IIБ типа – самый высокий из всех уровень ОХС, ХС неЛПВП, ХС ЛПНП, КА, апоВ и

апоВ/апоА1. Сочетание гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии (в виде ГЛП IIБ типа) имеет наиболее атерогенное действие.

Глюкоза, креатинин, мочевина и мочевая кислота крови имеют самое большое значение в группе с ГЛП IIБ типа.

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

Существенное снижение СОУ и повышение СОЖ у пациентов с осложненным течением АСБ, относительно пациентов трех других групп.

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

Существенное превышение оптимума потребления НЖК, оптимальное и субоптимальное потребление суммы ПНЖК и ПНЖК – ω 3. У пациентов без АС и умеренно развитым АС (без клинических проявлений и осложнений) - превышение оптимума потребления ПНЖК – ω 6.

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

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

Расчет риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них ближайшие 10 лет (рисунок 19) выявил у пациентов с ГЛП существенно более высокий риск ССО (3 и 4), и наибольшее его значение у пациентов с ГЛП IIБ типа.

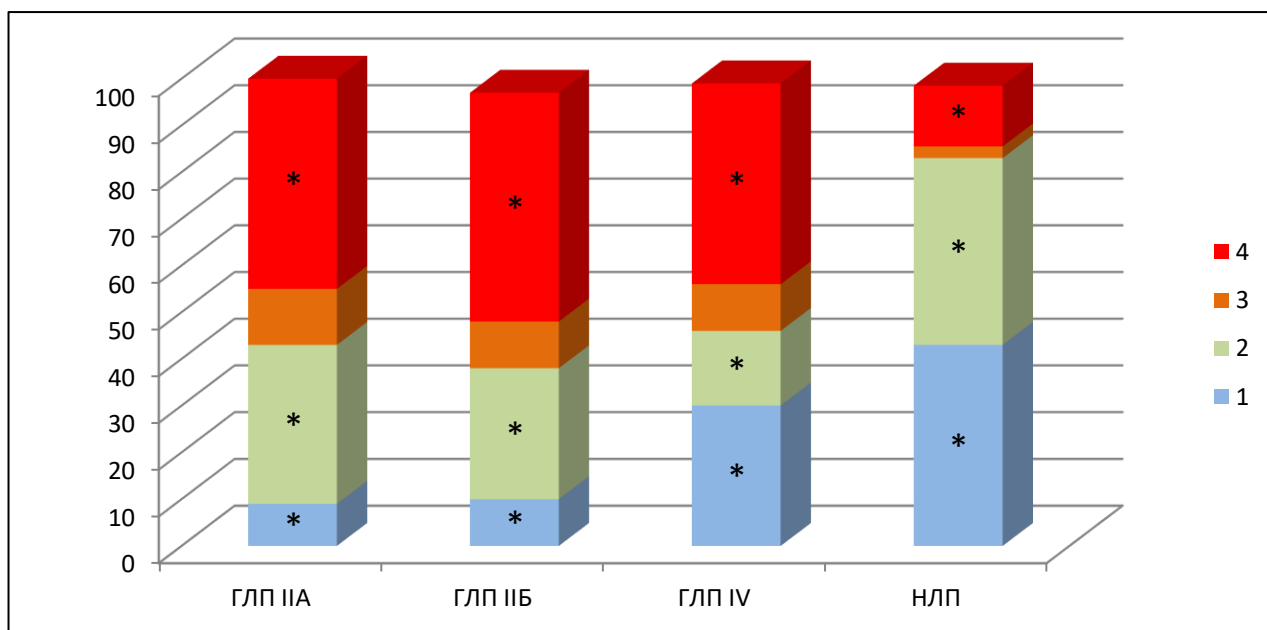


Рисунок 19 – Градация риска ССО между группами.

\* -  $p < 0,05$ ,

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

### 3.6. Однофакторное прогнозирование рисков развития заболеваний

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

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

Относительный риск представляет собой отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора).

Относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами. Относительный риск  $< 1$  значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже чем в контрольной. Относительный риск  $> 1$  значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще чем в контрольной.

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

В таблице 480 представлен ТОП-20 факторов риска развития ИБС: безболевого ишемии миокарда.

Таблица 48 – ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: безболевого ишемии миокарда

Фактор	ИБС: безболевого ишемии:		Изменение риска (95% ДИ)	Относитель- ный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
1	2	3	4	5	6
СОЭ, динамика < -20,0 мм/ч	3 (0,4%)	2 (25,0%)	24,6 (-5,4; 54,6)%	57,33 (11,03; 297,90)	<0,0001
ХС ЛПНП, динамика $\geq$ - 1,0 ммоль/л	1 (0,1%)	2 (10,5%)	10,4 (-3,4; 24,2)%	74,11 (7,02; 782,34)	<0,0001
ХС ЛПОНП $\geq$ 0,6 ммоль/л	2 (0,3%)	1 (20,0%)	19,7 (-15,3; 54,8)%	71,3 (7,64; 665,40)	<0,0001
Фибриноген $\geq$ 683,0 мг/дл	2 (0,4%)	2 (16,7%)	16,3 (-4,8; 37,4)%	45,67 (7,01; 297,68)	<0,0001
Тромбоциты < 158,0 $\times$ 10 <sup>9</sup> /л	1 (0,2%)	3 (11,1%)	10,9 (-1,0; 22,8)%	53,89 (5,80; 501,03)	<0,0001
СД в анамнезе	4 (0,4%)	4 (8,3%)	7,9 (0,1; 15,7)%	18,9 (4,87; 73,27)	<0,0001
Наличие СОАС	7 (0,7%)	1 (25,0%)	24,3 (-18,2; 66,7)%	33,96 (5,34; 216,20)	<0,0001
ОХС > 4,0 ммоль/л	3 (0,3%)	5 (5,7%)	5,4 (0,5; 10,3)%	16,65 (4,05; 68,48)	<0,0001
Калий < 3,7 ммоль/л	5 (1,0%)	3 (16,7%)	15,6 (-1,6; 32,9)%	16,03 (4,15; 61,96)	<0,0001
Прием ингибиторов АПФ	1 (100,0%)	1 (1,9%)	-98,1 (-101,8; - 94,5)%	0,02 (0,00; 0,13)	<0,0001
Отеки нижних конечностей	5 (0,5%)	3 (8,6%)	8,0 (-1,3; 17,3)%	15,75 (3,92; 63,31)	<0,0001
Тромбоциты < 174,6 $\times$ 10 <sup>9</sup> /л	2 (0,3%)	5 (5,9%)	5,6 (0,6; 10,6)%	19,56 (3,85; 99,25)	<0,0001
Объем талии $\geq$ 149,0 см	2 (1,2%)	2 (28,6%)	27,4 (-6,1; 60,9)%	23,71 (3,89; 144,64)	<0,0001
Макс. ЧСС < 105,0 уд/мин	2 (0,3%)	5 (4,7%)	4,4 (0,3; 8,4)%	15,28 (3,00; 77,76)	<0,0001
Доб. сахар < 3,9 г/сутки	1 (0,4%)	2 (11,8%)	11,4 (-4,0; 26,7)%	29,65 (2,83; 310,77)	<0,0001
Витамин В <sub>1</sub> < 0,6 мг/сутки	3 (1,0%)	2 (16,7%)	15,7 (-5,4; 36,8)%	17,06 (3,14; 92,77)	<0,0001
Наличие нарушения ритма сердца	5 (0,6%)	3 (6,4%)	5,8 (-1,2; 12,8)%	11,58 (2,85; 47,00)	<0,0001



продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5	6
НК ФК 4	7 (0,7%)	1 (16,7%)	15,9 (-13,9;45,8)%	22,6 (3,26; 156,52)	<0,0001
Повышение АД ≥ 1,0 мм рт.ст.	7 (0,7%)	1 (16,7%)	15,9 (-13,9;45,8)%	22,6 (3,26; 156,52)	<0,0001
ОХС, динамика < 3,6 ммоль/л	2 (0,3%)	5 (3,7%)	3,4 (0,2; 6,6)%	13,58 (2,66; 69,31)	<0,0001

На основании таблицы можно сделать вывод о том, что 20 из 20 факторов имеют статистическую значимость влияния на развития ИБС: безболевого ишемии миокарда с диапазоном уровней рисков от 3,7% до 100,0%.

Тремя ключевыми статистически значимыми факторами риска ее развития являются: «СОЭ (динамика) < -20,0 мм/ч», «ХС ЛПНП (динамика) ≥ -1,0 ммоль/л» и «ХС ЛПОНП ≥ 0,6 ммоль/л». Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска «ИБС: безболевого ишемия» более чем в 57,3 раза.

В таблице 49 представлен ТОП-20 факторов риска развития ИБС: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС).

Таблица 49 – ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: ПИКС

Фактор	ИБС: ПИКС: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относитель- ный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
1	2	3	4	5	6
ПИКС или ОНМК в анамнезе	2 (0,2%)	85 (73,9%)	73,7 (65,6; 81,7)%	310,8 (77,53; 1 246)	<0,0001
ОХС >3,6 ммоль/л	30 (4,1%)	48 (35,3%)	31,2 (23,1; 39,4)%	8,69 (5,72; 13,20)	<0,0001
Наличие АС	16 (2,4%)	71 (25,4%)	23,1 (17,8; 28,3)%	10,77 (6,37; 18,19)	<0,0001
АГ 3	12 (1,9%)	75 (22,7%)	20,7 (16,1; 25,4)%	11,8 (6,51; 21,39)	<0,0001
НК ФК 2	40 (5,0%)	47 (31,5%)	26,6 (19,0; 34,2)%	6,36 (4,34; 9,34)	<0,0001
Наличие ГЛП	35 (4,5%)	51 (29,1%)	24,6 (17,7; 31,5)%	6,43 (4,32; 9,57)	<0,0001
Зоны гипокинеза (ЭХОКГ)	5 (3,0%)	16 (61,5%)	58,5 (39,6; 77,4)%	20,43 (8,18; 51,02)	<0,0001
ФВ < 58,0%	3 (0,7%)	62 (17,9%)	17,2 (13,1; 21,3)%	25,67 (8,13; 81,07)	<0,0001

продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5	6
Стентирование КА в анамнезе	75 (8,0%)	12 (66,7%)	58,7 (36,8; 80,5)%	8,34 (5,63; 12,34)	<0,0001
Зоны дискинеза (ЭХОКГ)	13 (7,1%)	14 (77,8%)	70,7 (51,2; 90,3)%	11,01 (6,17; 19,65)	<0,0001
Ангиопатия сетчатки	54 (6,3%)	26 (33,8%)	27,5 (16,8; 38,2)%	5,38 (3,58; 8,07)	<0,0001
ОХС, динамика <2,5 ммоль/л	41 (5,3%)	46 (24,7%)	19,4 (13,0; 25,8)%	4,64 (3,15; 6,86)	<0,0001
ХС ЛПНП, динамика < 2,3 ммоль/л	23 (3,6%)	64 (19,9%)	16,2 (11,6; 20,8)%	5,47 (3,46; 8,64)	<0,0001
Зоны акинеза (ЭХОКГ)	9 (5,0%)	8 (80,0%)	75,0 (50,0;100,0)%	16 (7,88; 32,48)	<0,0001
Наличие сахарного диабета	53 (6,3%)	31 (30,1%)	23,8 (14,8; 32,8)%	4,79 (3,23; 7,09)	<0,0001
ХС ЛПНП ≥2,6 ммоль/л	39 (5,2%)	48 (23,1%)	17,9 (11,9; 23,8)%	4,42 (2,98; 6,55)	<0,0001
ХС ЛПНП, динамика < - 2,8 ммоль/л	25 (4,6%)	44 (24,4%)	19,8 (13,3; 26,4)%	5,31 (3,35; 8,42)	<0,0001
QT < 0,9 мсек	23 (10,4%)	33 (54,1%)	43,7 (30,6; 56,9)%	5,22 (3,33; 8,20)	<0,0001
Натрий ≥ 959,0 г/сутки	30 (11,1%)	28 (56,0%)	44,9 (30,6; 59,1)%	5,04 (3,32; 7,65)	<0,0001
ДЭП в анамнезе	59 (6,8%)	22 (32,8%)	26,1 (14,7; 37,4)%	4,86 (3,19; 7,41)	<0,0001

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

В таблице 50 представлен ТОП-20 факторов риска развития яИБС: проведенное оперативное лечение в виде аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

Таблица 50 – ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: проведенное АКШ

Фактор	ИБС: ПИКС:		Изменение риска (95% ДИ)	Относитель- ный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Фибриноген (динамика) < -288,0 мг/дл	2 (0,4%)	1 (50,0%)	49,6 (-19,7; 118,9)%	137 (19,33; 970,83)	<0,0001
Масса тела < 60,0 кг	9 (0,9%)	2 (28,6%)	27,6 (-5,8; 61,1)%	30,1 (7,88; 114,90)	<0,0001
Наличие ГЛП	1 (0,1%)	10 (5,7%)	5,6 (2,1; 9,0)%	44,06 (5,68; 341,91)	<0,0001
ПИКС в анамнезе	3 (0,4%)	8 (7,0%)	6,6 (1,9; 11,3)%	19,48 (5,24; 72,37)	<0,0001
ОНМК в анамнезе	7 (0,8%)	4 (12,5%)	11,7 (0,3; 23,2)%	16,48 (5,08; 53,47)	<0,0001
QRS < 0,1мсек	2 (0,8%)	5 (11,4%)	10,5 (1,1; 20,0)%	13,52 (2,71; 67,51)	<0,0001
Калий, динамика < -0,1 ммоль/л	3 (0,9%)	7 (9,2%)	8,3 (1,7; 14,8)%	9,7 (2,57; 36,65)	<0,0001
Базофилы $\geq$ 0,4%	2 (0,3%)	9 (3,4%)	3,1 (0,9; 5,3)%	11,47 (2,49; 52,74)	<0,0001
Тест с 6-минутной ходьбой < 120,0 м	1 (1,5%)	1 (50,0%)	48,5 (-20,9; 117,8)%	32,5 (2,98; 354,02)	<0,0001
АГ 3	1 (0,2%)	10 (3,0%)	2,9 (1,0; 4,7)%	18,85 (2,42; 146,63)	<0,0001
ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л	2 (0,3%)	8 (3,5%)	3,2 (0,8; 5,6)%	11,21 (2,40; 52,38)	0,0001
Наличие АС	2 (0,3%)	9 (3,2%)	2,9 (0,8; 5,0)%	10,9 (2,37; 50,14)	0,0001
ТГ $\geq$ 2,5 ммоль/л	6 (0,7%)	4 (6,0%)	5,2 (-0,5; 10,9)%	7,99 (2,31; 27,62)	0,0001
ХС ЛПОНП $\geq$ 1,1 ммоль/л	7 (0,8%)	4 (6,0%)	5,2 (-0,5; 10,9)%	7,55 (2,27; 25,14)	0,0001
ДЭП в анамнезе	7 (0,8%)	4 (6,0%)	5,2 (-0,5; 10,9)%	7,44 (2,23; 24,77)	0,0002
Моно- и дисахара < 53,6 г/сутки	2 (0,8%)	2 (12,5%)	11,7 (-4,5; 27,9)%	15,75 (2,37; 104,64)	0,0002
PQ < 0,2 мсек	2 (0,9%)	5 (10,6%)	9,7 (0,8; 18,6)%	11,28 (2,26; 56,36)	0,0002
Ангиопатия сетчатки	6 (0,7%)	4 (5,2%)	4,5 (-0,5; 9,5)%	7,44 (2,14; 25,79)	0,0002
Пол (Мужской)	2 (0,3%)	9 (3,0%)	2,7 (0,7; 4,6)%	9,68 (2,10; 44,54)	0,0003
QT < 0,4 мсек	2 (0,9%)	5 (9,3%)	8,4 (0,6; 16,2)%	10,56 (2,10; 52,95)	0,0004

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

В таблице 51 представлен ТОП-20 факторов риска развития ИБС: стенокардия напряжения ФК I.

Таблица 51 – ТОП-20 ключевых риска развития ИБС: стенокардия напряжения ФК I

Фактор	ИБС: стенокардия напряжения ФК I (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
1	2	3	4	5	6
Диагнозы – Стенокардия напряжения	17 (2,5%)	61 (21,9%)	19,4 (14,4; 24,4)%	8,75 (5,21; 14,71)	<0,0001
Терапия фибратами	0 (0,0%)	1 (100,0%)	100,0	-	<0,0001
Эпизоды депрессии ST $\geq$ 1,0 мм (СМЭКГ)	12 (3,7%)	33 (20,5%)	16,8 (10,2; 23,4)%	5,53 (2,94; 10,42)	<0,0001
Жалобы на боли в сердце	28 (4,8%)	50 (13,7%)	8,9 (4,9; 12,8)%	2,84 (1,82; 4,43)	<0,0001
Ср САД $\geq$ 142,0 мм рт. ст. (СМАД)	0 (0,0%)	4 (15,4%)	15,4	-	<0,0001
Мин сатур-я $\geq$ 93,8%	1 (2,4%)	1 (100,0%)	97,6 (93,0; 102%)	42 (6,06; 291,24)	<0,0001
Мин. САД день $\geq$ 124,00 мм рт.ст. (СМАД)	1 (0,9%)	3 (25,0%)	24,1 (-0,5; 48,7)%	27,5 (3,10; 244,08)	<0,0001
РН мочи $\geq$ 7,0	0 (0,0%)	1 (33,3%)	33,3	-	<0,0001
Объем талии < 112,0 см	4 (1,7%)	42 (11,1%)	9,4 (5,8; 13,0)%	6,56 (2,38; 18,05)	<0,0001
ИБС в анамнезе	72 (10,3%)	6 (2,3%)	-8,0 (-10,9; -5,1)%	0,23 (0,10; 0,51)	<0,0001
Мочевая к-та < 298,0 мкмоль/л	36 (5,9%)	30 (14,3%)	8,4 (3,3; 13,5)%	2,43 (1,54; 3,84)	0,0001
Макс. ДАД $\geq$ 107,0 мм рт.ст. (СМАД)	1 (0,7%)	9 (12,7%)	11,9 (4,1; 19,8)%	17,37 (2,24; 134,36)	0,0001
ВИВР $\geq$ 124,0	16 (6,3%)	19 (19,6%)	13,3 (4,8; 21,7)%	3,1 (1,66; 5,77)	0,0002

продолжение таблицы 51

1	2	3	4	5	6
ГР < 1,6 Ед/г Нь	13 (5,4%)	28 (16,3%)	10,9 (4,6; 17,1)%	3,01 (1,60; 5,63)	0,0003
Ср ДАД ≥ 85,0 мм рт.ст. (СМАД)	0 (0,0%)	4 (10,0%)	10,0	-	0,0004
Х С ЛПВП ≥ 1,5 ммоль/л	50 (6,6%)	28 (13,9%)	7,2 (2,1; 12,3)%	2,09 (1,35; 3,23)	0,0009
РГ аорта ≥ 29,0	3 (3,6%)	1 (50,0%)	46,4 (-23;116)%	14 (2,37; 82,72)	0,0021
Калий, динамика < - 0,4	21 (5,8%)	6 (20,7%)	14,9 (0,0; 29,8)%	3,58 (1,57; 8,16)	0,0023
Макс. САД ≥ 173,0 мм рт.ст. (СМАД)	4 (2,4%)	6 (14,0%)	11,5 (0,9; 22,2)%	5,79 (1,71; 19,61)	0,0016
Возраст ≥ 51,0 лет	11 (3,9%)	67 (10,0%)	6,1 (2,9; 9,3)%	2,55 (1,37; 4,76)	0,0018

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

Таким образом, эти примеры клинического течения ИБС демонстрируют существенные отличия в прогнозируемых факторах риска их развития. В одном случае ключевыми являются параметры лабораторной диагностики, в другом случае параметры клинического течения атеросклеротического процесса, в третьем и четвертом – их совокупность.

Результаты данного раздела работы позволили выявить конкретные факторы прогнозирования развития той или иной формы ИБС. Принимая во внимание наличие этих факторов, возможно проводить адекватную коррекцию и своевременные профилактические мероприятия, тем самым предотвращая развитие и прогрессирование данных нозологических форм.

### 3.7. Корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами пищевого статуса

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

Результаты корреляционного анализа позволили выявить множественные статистически значимые взаимосвязи между изучаемыми показателями, наиболее значимые из которых представлены на рисунках 20-26.

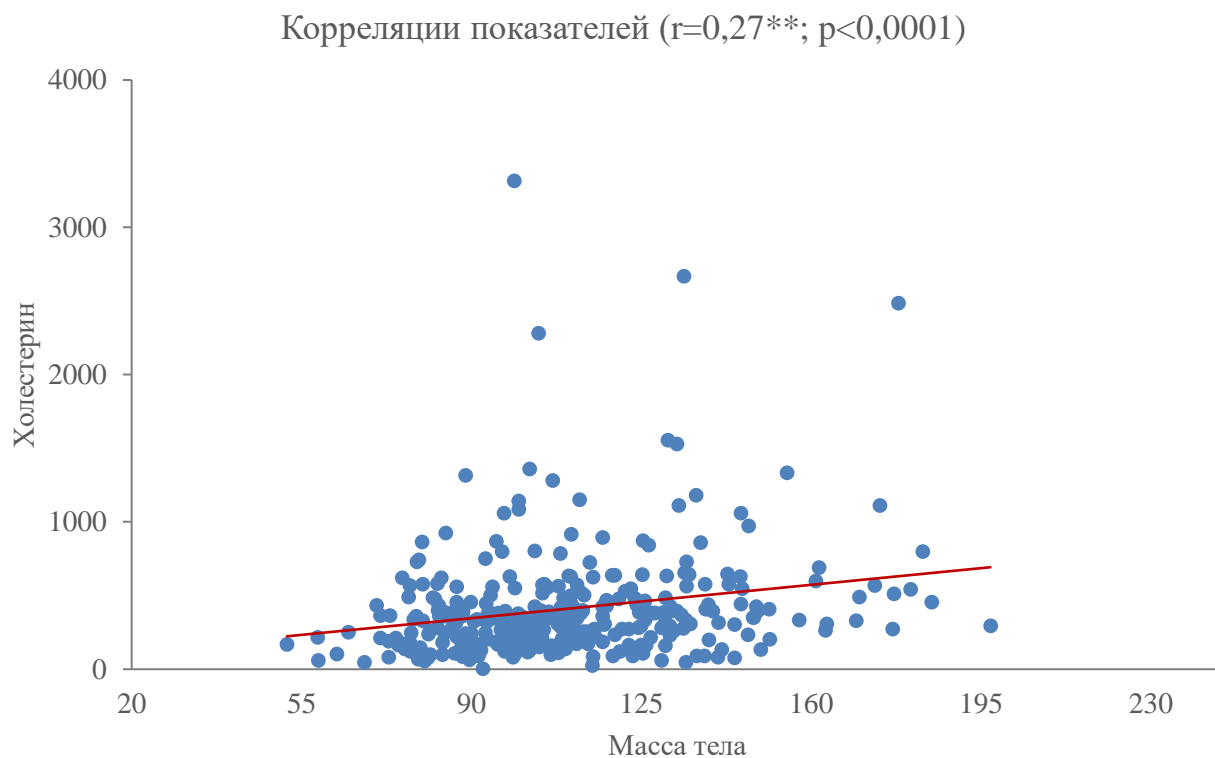


Рисунок 20 – Прямая зависимость между уровнем потребления ХС и массой тела пациентов.

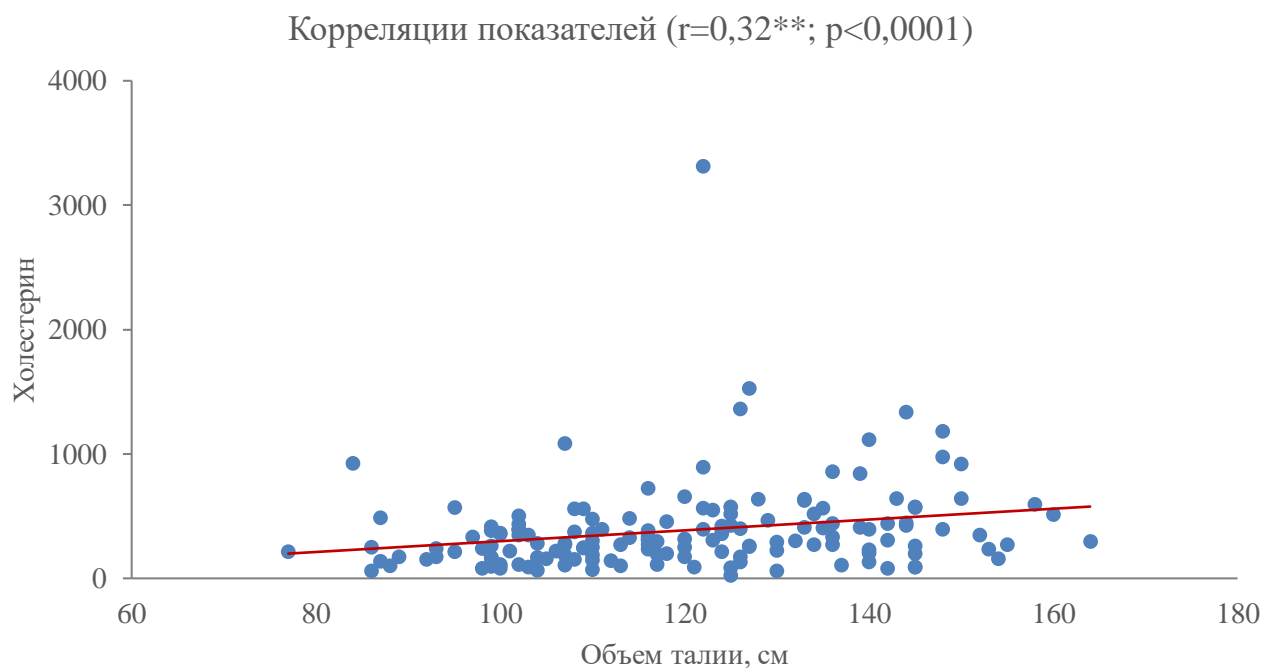


Рисунок 21 – Прямая зависимость между уровнем потребления ХС и ОТ пациентов.

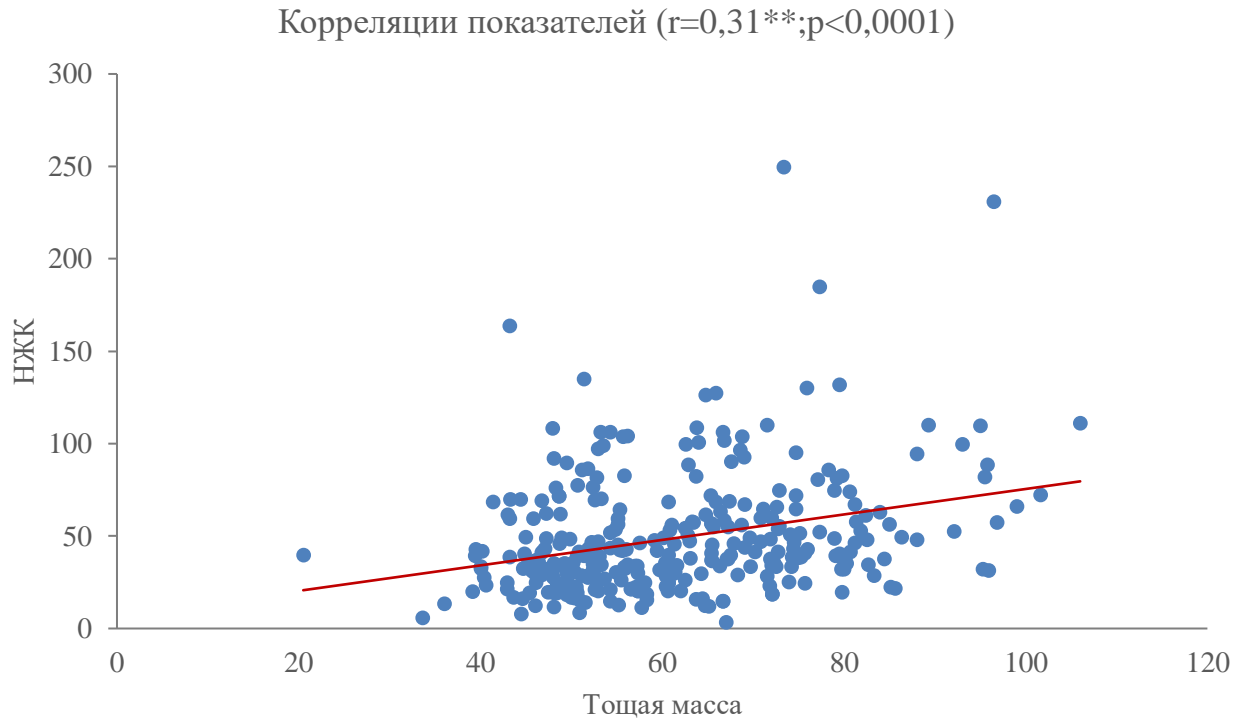


Рисунок 22 – Прямая зависимость между уровнем потребления НЖК и тощей массой.

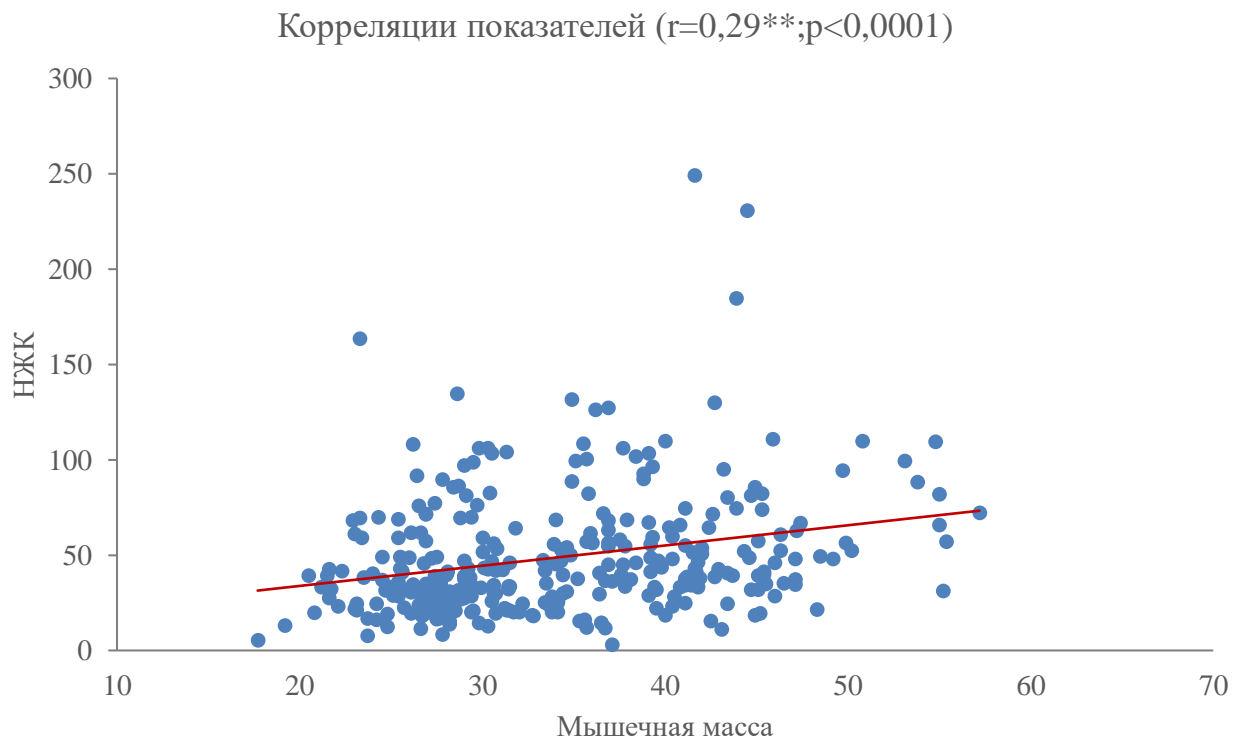


Рисунок 23 – Прямая зависимость между уровнем потребления НЖК и мышечной массой.

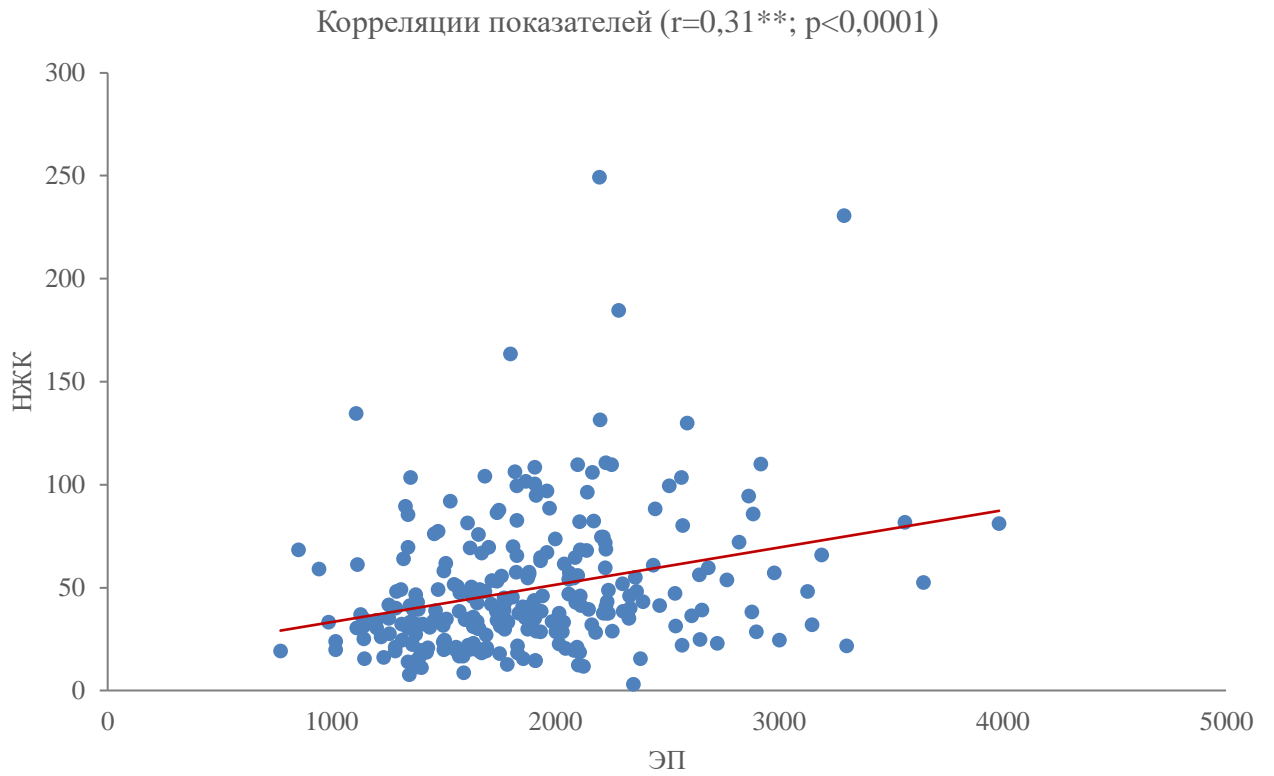


Рисунок 24 – Прямая зависимость между уровнем потребления НЖК и энерготратами покоя.

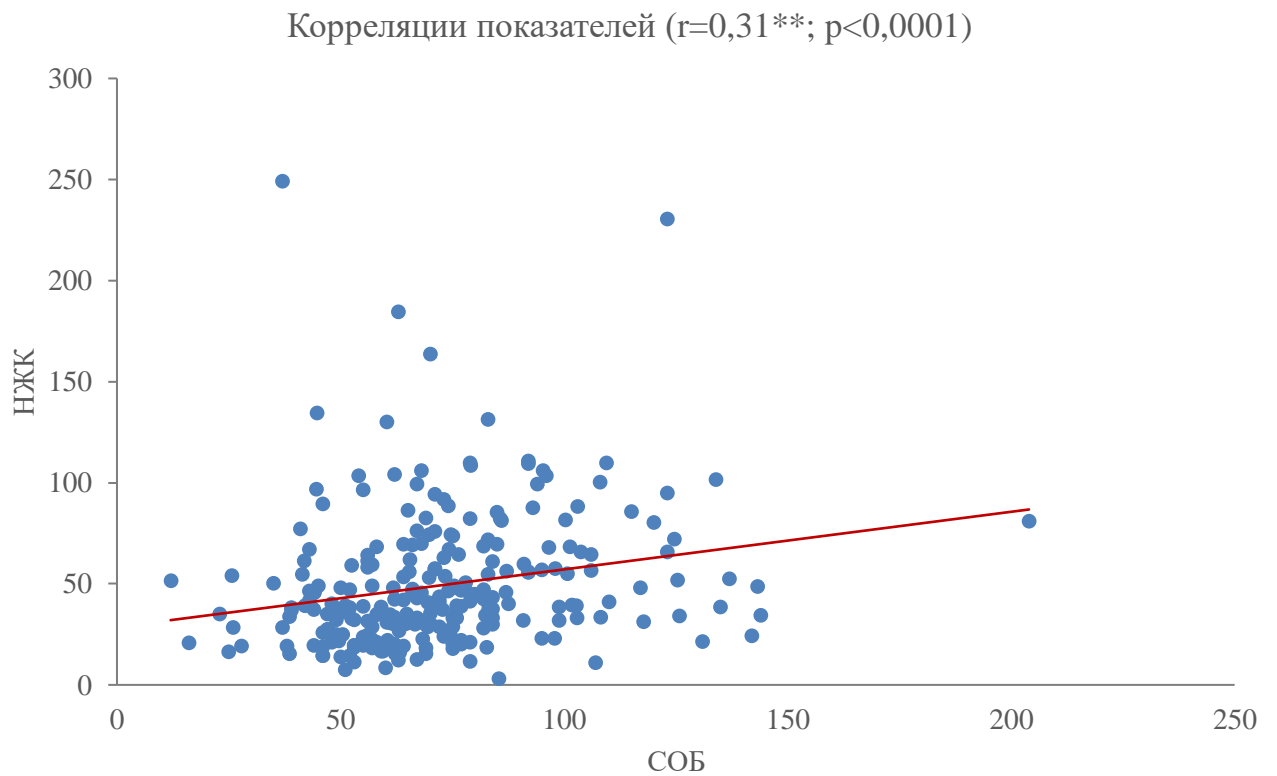


Рисунок 25 – Прямая зависимость между уровнем потребления НЖК и скоростью окисления белка.



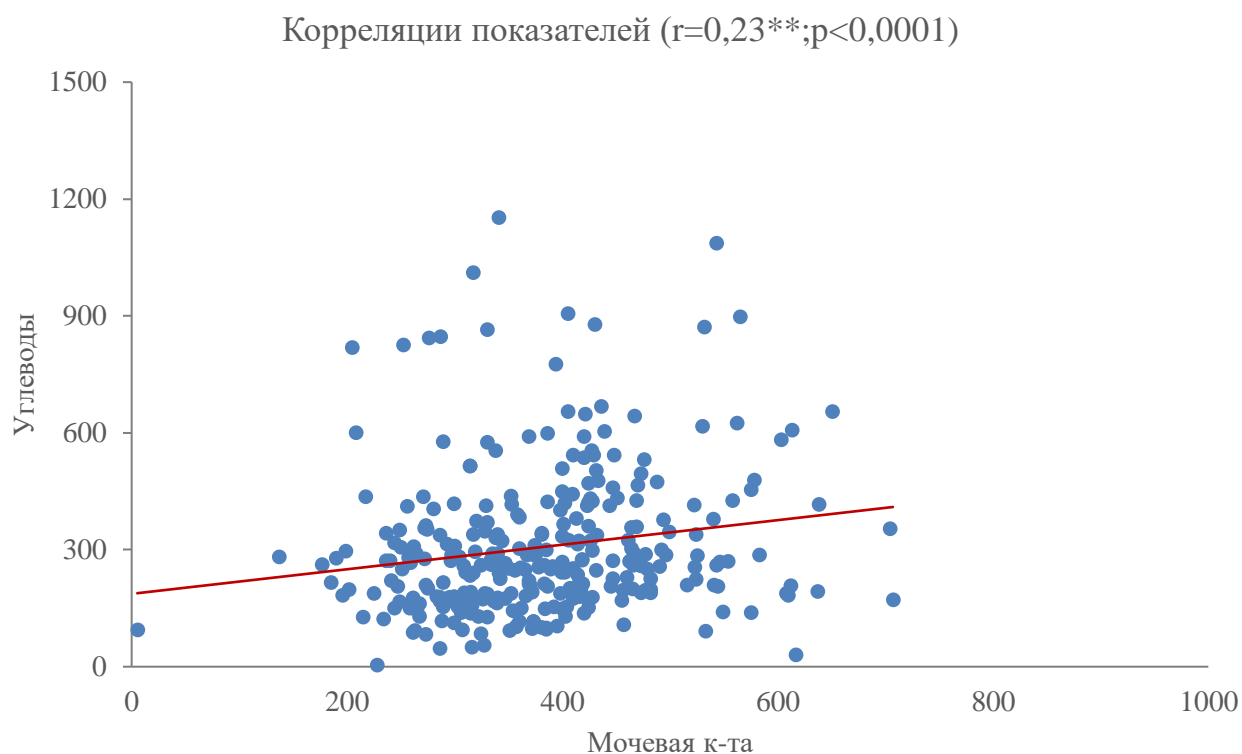


Рисунок 26 – Прямая зависимость между потреблением углеводов и уровнем мочевой кислоты в крови.

Выявлены также менее сильные, но с высокой степенью статистической значимости, корреляционные зависимости между наиболее значимыми лабораторными маркерами АС – ХС ЛПВП и ХС ЛПНП – и параметрами фактического питания.

В частности, была обнаружена обратная зависимость между величиной ХС ЛПВП в сыворотке крови, с одной стороны, и уровнем потребления холестерина ( $r=-0,15$ ,  $p<0,01$ ), общего количества углеводов ( $r=-0,11$ ,  $p<0,01$ ), с другой стороны. Прямая зависимость между величиной ХС ЛПНП в сыворотке крови и уровнем потребления жиров ( $r=0,16$ ,  $p<0,01$ ), добавленного сахара ( $r=0,18$ ,  $p<0,01$ ) и крахмала ( $r=0,19$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ доказал наличие у пациентов с ГЛП тесных взаимозависимостей между параметрами функциональной активности (инструментальной и лабораторной диагностики) ПС и компонентами фактического питания.

## ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ АНТИАТЕРОГЕННОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

### 4.1. Оценка эффективности применения стандартной диетотерапии антиатерогенной направленности

В данном исследовании средний ИМТ в группе с ГЛП IIА типа составил  $38,83 \pm 8,72$  кг/м<sup>2</sup>, в группе с ГЛП II типа -  $39,69 \pm 7,76$  кг/м<sup>2</sup>, в группе с ГЛП IV типа -  $42,48 \pm 8,65$  кг/м<sup>2</sup>, а в группе с НЛП -  $41,44 \pm 9,84$  кг/м<sup>2</sup>. Что свидетельствует о наличии у большинства пациентов исследуемых групп больных ожирения II и/или III степени и необходимости проведения мероприятий по редукции массы тела.

На рисунке 27 представлены результаты сравнительного анализа соответствия фактических потребностей больных в пищевых веществах и энергии и химического состава основных стандартных диет регламентированных Приказом МЗ РФ № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» от 05.08.2003 г.

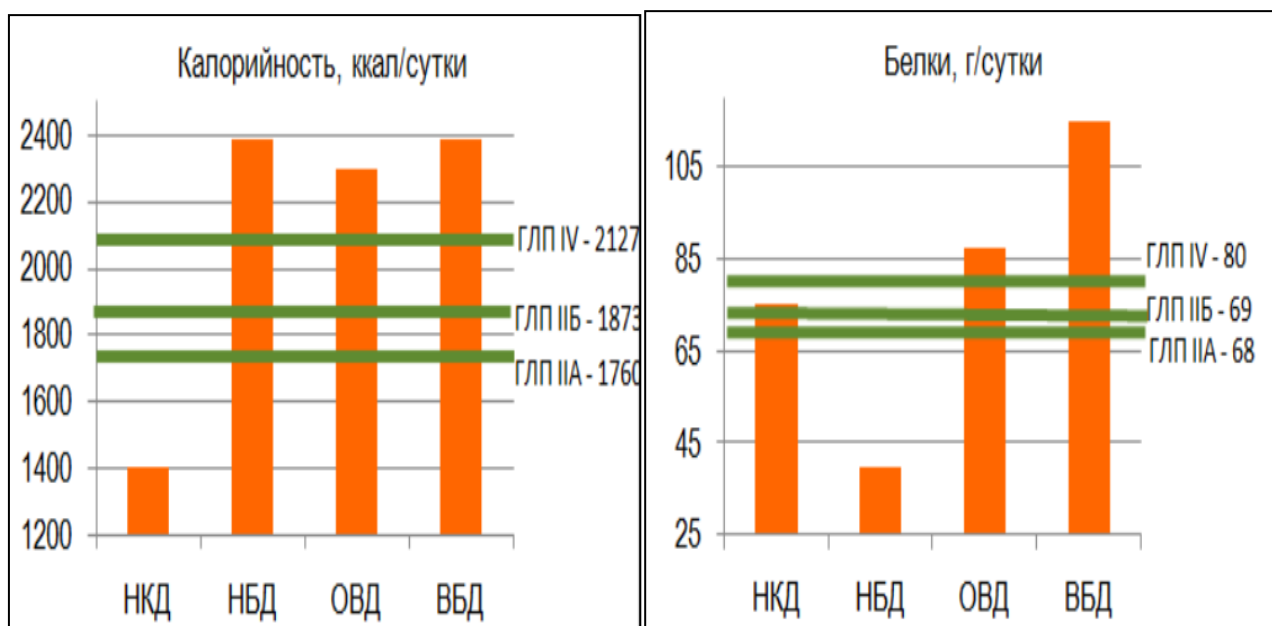


Рисунок 27 – Сравнительный анализ энергетической ценности и макронутриентного состава основных диет, применяемых в диетотерапии пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

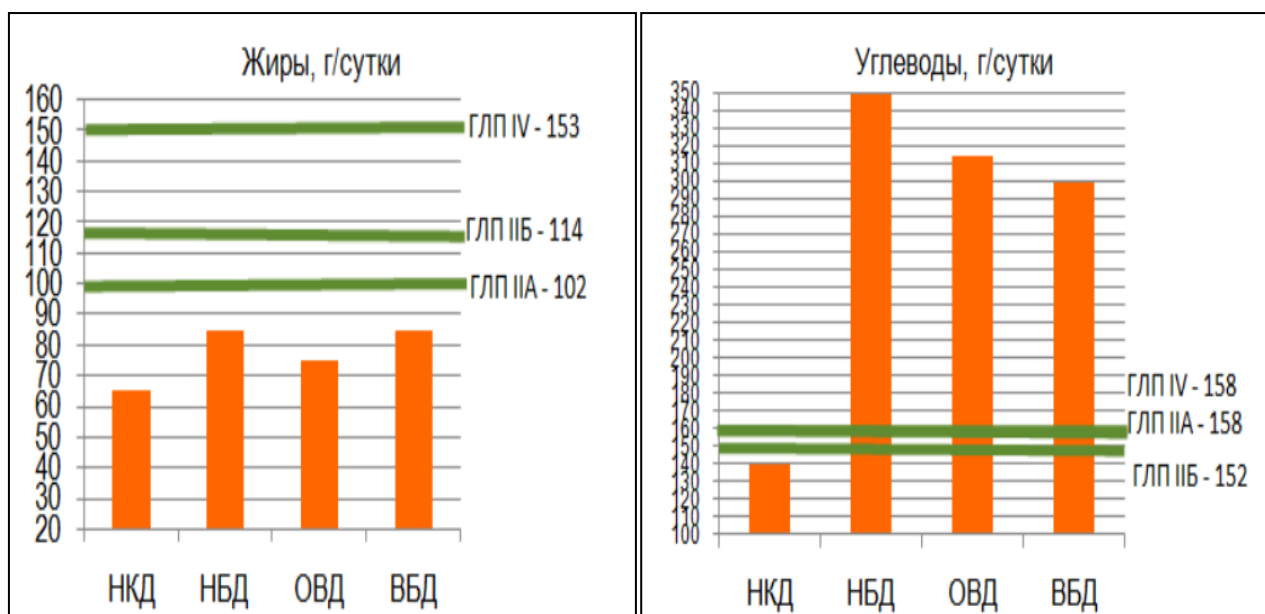


Рисунок 27 – Сравнительный анализ энергетической ценности и макронутриентного состава основных диет, применяемых в диетотерапии пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (продолжение).

Как видно из диаграмм, с учетом наличия ожирения, химического состава рациона, потребностей в энергии и макронутриентах больных ГЛП, наиболее подходящей для пациентов всех изучаемых типов ГЛП является низкокалорийная диета (НКД).

С целью оценки эффективности применения стандартной диетотерапии антиатерогенной направленности обследованы 605 пациентов с ГЛП и ожирением (188 мужчин и 417 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет, которые в течение 21 дня наблюдения получали НКД.

Результаты проведенного курса лечения показали заметные улучшения клинического статуса (таблица 52), проявляющиеся в нивелировании отеков, купировании головной боли и боли в области сердца, исчезновении ощущения перебоев в работе сердца, уменьшении слабости и одышки при физической нагрузке, повышении толерантности к физической нагрузке у большинства больных.

В тоже время следует обратить особое внимание на то, что у пациентов ГЛП с ожирением II и III степени изначально в большей степени были выявлены признаки недостаточности кровообращения (одышка при физической нагрузке и в покое и отеки голеней), а динамика их ( $\Delta$  снижения) после лечения отмечена на общем уровне. На основании чего можно сделать вывод о несколько меньшей эффективности проведенного курса лечения, в плане динамики клинического статуса, у данной категории больных.

Таблица 52 – Динамика жалоб пациентов при проведении диетотерапии ( $M \pm m$ )

Показатель		Избыт.	$\Delta$ ,	Ожирение	$\Delta$ ,	Ожирение	$\Delta$ ,	Ожирение	$\Delta$ ,
		масса тела	%	I степени	%	II степени	%	III степени	%
Одышка	1	42	6	88	6	126	6	185	59
	2	17	0	30	6	49	1	75	
Отеки голеней	1	17	9	48	9	70	9	132	92
	2	1	4	1	8	5	3	11	
Головная боль	1	53	9	103	9	117	9	135	95
	2	2	6	3	7	7	4	7	
Головокруж-е	1	39	9	63	9	62	9	79	53
	2	1	7	2	7	5	2	37	
Боли в сердце	1	36	7	69	8	89	8	85	54
	2	10	2	10	6	15	3	39	
Нарушения ритма	1	29	8	44	9	65	8	67	87
	2	4	6	3	3	11	3	9	
Избыточный вес	1	43	4	134	3	157	3	195	29
	2	24	4	88	4	105	3	139	
Жалобы со стороны ЖКТ	1	23	8	36	8	35	8	36	78
	2	3	7	5	6	4	9	8	
Жалобы со стороны ОДА	1	29	5	49	7	48	7	94	60
	2	14	2	12	6	12	5	38	
Жалобы со стороны НС	1	13	6	34	6	21	8	42	76
	2	4	9	12	5	3	6	10	

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения

Анализ антропометрических данных и композиционного состава тела у всех групп пациентов показал заметную позитивную динамику снижения массы тела, обхвата талии и содержания жировой массы после проведенного курса диетотерапии, прямо пропорциональную степени выраженности ожирения (таблица 53).

В частности, у пациентов с избыточной массой тела обхват талии и соотношение ОТ/ОБ уменьшились в результате лечения на 2% и 1%, а у пациентов ГЛП с ожирением III степени статистически значимо ( $p < 0,01$ ) уменьшились на 6% и 4%.

Редукция жировой массы тела у пациентов без ожирения составила 2,3%, у пациентов с ожирением I степени – статистически значимо 3,1% ( $p < 0,001$ ), у пациентов с ожирением II степени – статистически значимо 3,4% ( $p < 0,01$ ), а у пациентов с ожирением III степени – статистически значимо 4% ( $p < 0,001$ ).

Увеличение количества тощей массы тела статистически значимо составило 3,7% ( $p < 0,05$ ), 7,5% ( $p < 0,01$ ), 8,7% ( $p < 0,001$ ) и 8,1% ( $p < 0,001$ ), соответственно. Иными словами,

антропометрические параметры и композиционный состав тела у пациентов с выраженным ожирением в результате поведенческого традиционного курса лечения изменились (улучшились) в большей степени, пропорционально степени выраженности ожирения.

Таблица 53 – Динамика показателей состава тела при проведении диетотерапии (М ± m)

Показатель		Избыт. масса тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	а t (p)	б t (p)	в t (p)
Масса тела,	1	76,5±1,10	90,0±0,92	104,5	131,8±1,6	9,41	19,1	28,8
	2	73,3±1,03*	84,9±0,86**	±0,97	123,3±1,4**	p<0,00	p<0,00	p<0,00
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1	27,8±0,18	32,8±0,11	37,4±0,11	47,0±0,38	23,7	45,5	45,7
	2	26,5±0,17**	31,0±0,12**	35,0±0,22**	44,0±0,36**	p<0,00	p<0,00	p<0,00
ОТ, см	1	84,1±1,13	92,5±0,81	100,8	130,4±0,9	6,04	10,9	31,6
	2	82,3±1,09	89,5±0,78**	±1,03	123,0±1,0**	p<0,00	p<0,00	p<0,00
ОБ, см	1	90,3±1,45	95,6±1,00	101,3	120±0,65	3,01	6,27	18,6
	2	88,9±1,58	93,3±0,98	±0,99	116±0,58**	p<0,01	p<0,00	p<0,00
ОТ/ОБ	1	0,94±0,01	0,97±0,01	1,00±0,01	1,10±0,01	2,12	4,24	11,3
	2	0,93±0,01	0,96±0,01	0,99±0,01	1,06±0,01**	p<0,05	p<0,00	p<0,00
ЖМ, кг	1	34,7±0,48	38,2±0,31	43,9±0,31	54,3±0,24	6,13	16,1	36,5
	2	33,9±0,49	37,0±0,33**	42,4±0,33**	52,1±0,23**	p<0,00	p<0,00	p<0,00
ТМ, кг	1	40,9±0,63	51,8±0,91	60,6±1,02	77,5±1,16	9,8	16,4	27,7
	2	39,4±0,80*	47,9±0,90**	55,3±0,95**	71,2±1,09**	p<0,00	p<0,00	p<0,00

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001

Изменения показателей центральной гемодинамики после лечения отмечены примерно на одинаковом уровне во всех изучаемых группах больных ГЛП (таблица 54).

Таблица 54 – Динамика показателей центральной гемодинамики при проведении диетотерапии (М ± m)

Показатель		Избыт. масса тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	а t (p)	б t (p)	в t (p)
САД, мм рт.ст.	1	145,5±2,2	144,5±1,6	149,6±1,4	150,6±1,4	0,38	1,59	1,98
	2	117,4±1,2*	118,8±0,8*	121,3±0,6**	122,1±0,6*			
ДАД, мм рт.ст.	1	90,5±1,3	91,1±0,9	92,5±0,8	94,0±0,9	0,38	1,32	2,28
	2	76,2±0,8**	76,5±0,6**	77,4±0,5***	77,9±0,5**			p<0,0
ЧСС, уд/мин.	1	75,4±1,2	72,3±0,8	74,9±0,8	78,8±0,9	2,12	0,34	2,28
	2	68,1±0,7**	67,4±0,5**	69,0±0,5***	69,1±0,5**	p<0,05		p<0,0

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001

При этом, уровень систолического АД статистически значимо снизился в результате проведенного курса лечения на 18-19% ( $p<0,001$ ), диастолического АД статистически значимо снизился на 16-17% ( $p<0,001$ ), частота сердечных сокращений статистически значимо уменьшилась на 7-12% ( $p<0,001$ ).

Динамика клинико-биохимических показателей крови больных ГЛП и ожирением разной степени под влиянием проведенного курса лечения имела однонаправленные тенденции, независимо от степени выраженности заболевания (таблица 55).

Таблица 55 – Динамика биохимических показателей при проведении диетотерапии ( $M \pm m$ )

Показатель		Избыт. масса тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III	a t (p)	б t (p)	в t (p)
ОХС, ммоль/л	1	6,05±0,16	6,14±0,10	5,92±0,09	5,61±0,08	0,48	0,71	2,46 $p<0,05$
	2	5,08±0,13*	5,04±0,07*	4,86±0,07*	4,66±0,06*			
ТГ, ммоль/л	1	1,62±0,12	1,80±0,08	1,91±0,07	1,85±0,06	1,25	2,09 $p<0,05$	1,71
	2	1,37±0,12	1,46±0,05*	1,52±0,04*	1,63±0,04*			
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,50±0,05	1,34±0,03	1,26±0,03	1,21±0,02	2,74 $p<0,0$	4,12 $p<0,001$	5,39 $p<0,001$
	2	1,41±0,04	1,24±0,03*	1,16±0,03*	1,08±0,02*			
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	3,82±0,13	4,00±0,10	3,79±0,08	3,57±0,07	1,10	0,20	1,69
	2	3,05±0,09*	3,15±0,07*	3,04±0,06*	2,85±0,06*			
ХС ЛПОНП,	1	0,74±0,05	0,82±0,04	0,87±0,03	0,84±0,03	1,25	2,23 $p<0,05$	1,71
	2	0,62±0,05	0,66±0,02*	0,69±0,02*	0,73±0,02*			
КА, Ед	1	3,34±0,15	3,89±0,12	4,04±0,12	3,92±0,10	2,86 $p<0,0$	3,64 $p<0,001$	3,22 $p<0,01$
	2	2,80±0,12*	3,30±0,10*	3,52±0,10*	3,57±0,09*			
Мочевина, ммоль/л	1	5,59±0,19	5,64±0,15	5,45±0,13	5,58±0,15	0,21	0,61	0,04
	2	5,26±0,16*	5,40±0,13	5,28±0,15	5,60±0,18			
Мочевая кислота,	1	308,7	343,1	378,1±6,9	420,3±7,1	2,67 $p<0,0$	5,52 $p<0,001$	8,8 $p<0,001$
	2	±10,5	±7,44	364,4±8,2	421,9±8,7			
Креатинин, мкмоль/л	1	75,6±1,70	76,1±1,37	75,9±1,24	73,9±1,20	0,23	0,14	0,82
	2	77,7±1,57	78,4±1,63	79,2±1,43	77,4±1,28*			
Глюкоза, ммоль/л	1	5,54±0,21	5,72±0,11	5,74±0,10	6,08±0,11	0,76	0,86	2,28 $p<0,05$
	2	5,35±0,13	5,36±0,08*	5,40±0,07*	5,58±0,06*			
Общий билирубин,	1	15,7±0,71	15,4±0,49	16,2±0,53	16,3±0,47	0,35	0,56	0,7
	2	14,2±0,53	19,9±0,78*	13,8±0,39*	14,3±0,41*			
АСТ, Ед/л	1	22,7±1,09	24,3±0,94	30,4±1,53	34,1±1,91	1,11	4,1	5,18 $p<0,001$
	2	22,7±0,96	23,5±0,64	30,3±1,47	33,6±1,40			
АЛТ, Ед/л	1	27,6±1,83	28,7±1,44	37,6±2,03	41,7±2,37	0,47	3,66 $p<0,001$	4,71 $p<0,001$
	2	27,0±1,84	27,7±1,22	40,0±2,39	44,9±2,11			

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\* -  $p<0,001$

В частности, уровень ХС ЛПНП статистически значимо снизился у пациентов ГЛП с избыточной массой тела на 20% ( $p<0,001$ ), у пациентов с ожирением I степени - на 21% ( $p<0,001$ ), при ожирении II степени – на 20% ( $p<0,001$ ) и при III степени – на 20% ( $p<0,001$ ). Уровень ОХС статистически значимо снизился, соответственно, на 16% ( $p<0,001$ ), 18% ( $p<0,001$ ), 18% ( $p<0,001$ ) и 17% ( $p<0,001$ ).

Итоговая дельта снижения ТГ составила 15% в группе пациентов без ожирения, 19% ( $p<0,01$ ) - при ожирении I ст., 20% ( $p<0,001$ ) - при II ст. и 12% ( $p<0,01$ ) - при III степени. Т.е. у пациентов с ожирением III степени динамика уровня ТГ в результате проведенного курса диетотерапии была выражена в несколько меньшей степени, чем у других категорий больных.

Похожая тенденция отмечена в динамике уровня ХС ЛПВП, который у пациентов с избыточной массой тела снизился на 6%, у пациентов с ожирением I ст. - на 8% ( $p<0,05$ ), с ожирением II ст. – на 8% ( $p<0,05$ ) и III степени – на 11% ( $p<0,001$ ).

Учитывая, что ХС ЛПВП оказывает антиатерогенное воздействие, снижение уровня ХС ЛПВП в результате проведенного курса лечения является некоторым нежелательным моментом.

Проведенный курс диетотерапии оказал позитивное влияние на углеводный обмен больных ГЛП с ожирением. Так, концентрация глюкозы крови статистически значимо снизилась у больных ожирением I и II ст. - на 6% ( $p<0,01$ ), у больных ожирением III ст. – на 8% ( $p<0,001$ ). У пациентов с избыточной массой тела уровень глюкозы крови в результате проведенного курса лечения изменился незначительно. Таким образом, у пациентов с ГЛП и ожирением III степени проведенный курс лечения сопровождался несколько большей эффективностью воздействия на углеводный обмен и способствовал нормализации исходного повышенного у них среднего уровня гликемии.

Таким образом, установлено, что диетотерапия антиатерогенной направленности и пониженной калорийности у больных ожирением и ГЛП приводит к значительному улучшению клинического статуса, нормализации показателей центральной гемодинамики (АД и ЧСС), улучшению антропометрических показателей и параметров композиционного состава тела, выраженному улучшению показателей биохимического анализа крови. Ее применение способствует редукции в сыворотке крови уровня ОХС на 17%, ТГ на 16,5%, ХС ЛПНП на 20%, т.е. сопровождается хорошим гиполипидемическим эффектом, но недостаточным для достижения целевых уровней липидограммы у данной категории пациентов. Это требует поиска методов дополнительной алиментарной коррекции

имеющихся нарушений.

#### **4.2. Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной фитостеринами**

Следующий этап выполнения работы заключался в изучении эффективности диетотерапии с включением компонентов направленного гиполипидемического воздействия. По принципам доказательной медицины и на основании многочисленных литературных данных к таковым были отнесены источники фитостеринов, пищевых волокон и ПНЖК  $\omega$ 3. Вероятные эффекты коррекции в сыворотке крови уровней ОХС, ХС ЛПНП и ТГ от применения которых описаны в главе «Обзор литературы». Цель данного раздела работы – доказать эффективность их применения в диетотерапии ГЛП IIА, ГЛП IIБ и ГЛП IV типов.

##### **Изучение эффективности спреда, обогащенного ФС**

С целью изучения эффективности диетотерапии, обогащенной ФС в составе спреда, у 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное исследование. Клиническая картина больных при поступлении в клинику была достаточно типичной в сравниваемых группах.

Подробная характеристика пациентов, включенных в это и последующие исследования, критерии включения/невключения, характеристика химического состава БАД и СПП и сравнительная характеристика применяемых рационов представлены в главе «Материалы и методы исследования».

Результаты данного исследования показали его хорошую переносимость. Хорошие органолептические свойства и переносимость обогащения диетотерапии ФС, отсутствие аллергических реакций, диспепсии или каких-либо других побочных явлений. Отмечено заметное улучшение клинического статуса под влиянием проведенной диетотерапии. В частности, у большинства больных уменьшились или исчезли головная боль, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца. Динамика клинических симптомов, отмечаемых у больных ГЛП, представлена в таблице 5б.

Как видно из таблицы, уровень систолического АД статистически значимо снизился в процессе лечения (в течение 3-х недель) у больных основной группы и группы сравнения на 20,0% ( $p < 0,01$ ) и 18,0% ( $p < 0,01$ ), диастолического – на 18,0% ( $p < 0,01$ ) и 15,0% ( $p < 0,05$ ). ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп.

Степень снижения избыточной массы тела и ИМТ в процессе лечения больных соответственно составляла 6% и 5%. Потеря массы тела равнялась 300,0 г и 184,3 г в день.



Таблица 56 – Динамика уровня АД, ЧСС, антропометрических показателей больных под влиянием НКД, обогащенной фитостеринами (M± m)

Клинические признаки		НКД	НКД + ФС
САД, мм рт. ст.	1	146,0 ± 2,12	150,0 ± 2,35
	2	121,1 ± 2,0**	120,4 ± 2,57**
ДАД, мм рт. ст.	1	96,8 ± 2,59	98,2 ± 2,52
	2	82,3 ± 1,8*	80,5 ± 2,67**
ЧСС, уд. в мин.	1	82,2 ± 2,50	89,2 ± 2,76
	2	69,3 ± 2,92	73,4 ± 2,93
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1	33,4 ± 2,51	34,9 ± 1,85
	2	31,7 ± 1,98	32,8 ± 2,07
Редукция массы тела, г/сутки	2	-184,3	-300,0

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p<0,05, \*\* при p<0,01

Анализ результатов биохимических исследований представлен в таблица 57.

Таблица 57 – Динамика биохимических показателей больных под влиянием проведенной диетотерапии, обогащенной фитостеринами (M± m)

Показатели		НКД	НКД + ФС
ОХС, ммоль/л	1	7,12 ± 0,22	6,48 ± 0,27
	2	5,96 ± 0,27*	4,73 ± 0,29*
ТГ, ммоль/л	1	1,92 ± 0,25	2,01 ± 0,20
	2	1,75 ± 0,27	1,67 ± 0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19 ± 0,13	1,37 ± 0,11
	2	1,09 ± 0,17	1,16 ± 0,10
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,87 ± 0,15	0,91 ± 0,12
	2	0,79 ± 0,15	0,80 ± 0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,06 ± 0,21	4,20 ± 0,25
	2	4,08 ± 0,14*	2,77 ± 0,19**
КА	1	4,98 ± 0,26	3,73 ± 0,20
	2	4,46 ± 0,21	3,07 ± 0,26*

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p<0,05, \*\* при p<0,01

Показано, что включение источника фитостерина в качестве дополнения к базисной диете способствовало статистически значимому (p<0,05) снижению в сыворотке крови уровня общего холестерина на 27%, а в группе сравнения на 16%. Снижение уровня ХС ЛПНП составляло соответственно на 32% и 19%. Концентрация в сыворотке крови триглицеридов и ХС ЛПОНП статистически значимо (p<0,05) снизилась (на 16%) только у

больных основной группы, получавших источник фитостеринов, а у пациентов группы сравнения в процессе лечения практически не изменялась.

Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных всех группы имело тенденцию к снижению. Величина коэффициента атерогенности статистически значимо снизилась у больных основной группы на 18% ( $p < 0,05$ ), а у пациентов группы сравнения – на 11%.

Таким образом, включение источника фитостеринов в антиатерогенную диету больных с ГЛП способствовало усилению ее гиполипидемического действия, что проявлялось более значительным, чем у пациентов группы сравнения, снижением в сыворотке параметров липидограммы крови, с преимущественной динамикой уровня в сыворотке крови ОХС (т.е. гипохолестериновым воздействием).

### **Изучение эффективности йогурта, обогащенного ФС**

Наряду с этим изучали эффективность йогурта, обогащенного ФС, в диетотерапии 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование. Результаты исследования показали, что пациенты хорошо переносили диетотерапию. За весь период клинических испытаний не было отмечено ни одного случая непереносимости исследуемого продукта, диспепсических явлений, аллергических реакций и других побочных эффектов.

Уровень САД снизился в процессе лечения у больных основной группы и группы сравнения приблизительно одинаково - на 7,5% и 8,0%, ДАД – на 7,5% и 6,0%. ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп. Степень снижения ИМТ в процессе лечения больных основных групп и группы сравнения была также идентична и составляла 6% от исходной величины.

Среднесуточная потеря массы тела для больных основных групп и группы сравнения равнялась соответственно 276,7 г и 262,3 г.

Анализ результатов биохимических исследований (таблица 58) показывает, что добавление ФС к базисной антиатерогенной диете способствовало статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС на 18% ( $p < 0,01$ ), а в группе сравнения на 11% ( $p < 0,05$ ). Снижение уровня ХС ЛПНП составляло, соответственно, 22% ( $p < 0,01$ ) и 15% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 58 – Динамика биохимических показателей у больных ССЗ под влиянием проведенной диетотерапии, обогащенной фитостеринами (M±m)

Показатели		НКД	НКД + ФС
ОХС, ммоль/л	1	6,25 ± 0,14	6,48 ± 0,27
	2	5,54 ± 0,20*	4,73 ± 0,29*
ТГ, ммоль/л	1	1,81 ± 0,14	1,67 ± 0,15
	2	1,68 ± 0,12	1,47 ± 0,13
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,25 ± 0,06	1,40 ± 0,08
	2	1,20 ± 0,06	1,27 ± 0,07
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,82 ± 0,06	0,76 ± 0,07
	2	0,76 ± 0,05	0,67 ± 0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	4,18 ± 0,10	4,07 ± 0,08
	2	3,56 ± 0,17*	3,18 ± 0,12**
КА	1	4,31 ± 0,31	3,68 ± 0,26
	2	3,91 ± 0,34	3,23 ± 0,25
Общий билирубин, ммоль/л	1	16,8 ± 1,53	15,9 ± 1,24
	2	13,7 ± 1,32	13,8 ± 1,16
АСТ, Ед/л	1	23,2 ± 1,43	24,1 ± 2,71
	2	21,0 ± 0,81	23,4 ± 1,76
АЛТ, Ед/л	1	29,5 ± 3,54	31,8 ± 6,63
	2	26,0 ± 2,05	33,1 ± 4,62
Протромбиновая активность, %	1	88,6 ± 1,56	90,6 ± 3,83
	2	89,3 ± 3,00	82,8 ± 3,98
МНО	1	1,11 ± 0,01	1,12 ± 0,08
	2	1,12 ± 0,04	1,26 ± 0,11
Фибриноген, мг%	1	457,5 ± 21,2	466,0 ± 22,0
	2	443,2 ± 18,4	444,0 ± 18,7

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$

Концентрация в сыворотке крови триглицеридов и ХС ЛПОНП снизилась (на 12%) только у больных основной группы, получавших продукт, обогащенный фитостеринами. Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных всех группы имело тенденцию к снижению. Величина коэффициента атерогенности снизилась у больных основной группы на 12%, а у пациентов группы сравнения – на 9%. Существенной динамики остальных изучаемых показателей у пациентов всех групп отмечено не было.

Таким образом, общая динамика параметров липидограммы свидетельствует о том, что дополнительное применение фитостеринов на фоне базовой антиатерогенной диетотерапии способствовало ее позитивному воздействию на уровень ОХС и ЛПНП в

сыворотке крови. В связи с чем наиболее целесообразно применение источников фитостеринов у пациентов с ГЛП ПА и ПБ типов.

#### 4.3. Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной пищевыми волокнами

Проводилось изучение эффективности растворимых и нерастворимых ПВ.

##### 5.3.1. Растворимые пищевые волокна, альгинаты

С целью изучения эффективности применения **пищевого продукта - источника альгинатов**, в диетотерапии 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Результаты исследования показали значительное улучшение клинического статуса пациентов под влиянием проведенной диетотерапии.

Так, у большинства больных ГЛП уменьшились или исчезли головная боль, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца. Однако процент больных, у которых отмечалась положительная динамика этих показателей в основных группах, был несколько выше по сравнению с группой сравнения (таблица 59).

Таблица 59 – Динамика уровня АД, ЧСС, антропометрических показателей у больных под влиянием проведенной диетотерапии, обогащенной альгинатами (M±m)

Клинические признаки		НКД	НКД + альгинаты
САД, мм рт. ст.	1	146,0 ± 2,14	142,3 ± 4,92
	2	121,0 ± 2,03**	115,7 ± 2,76**
ДАД, мм рт. ст.	1	96,8 ± 2,59	88,5 ± 2,32
	2	82,0 ± 1,8*	72,8 ± 1,48**
ЧСС, уд. в мин.	1	82,2 ± 2,50	86,4 ± 2,83
	2	69,3 ± 2,92	71,3 ± 2,34
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1	33,4 ± 2,51	34,9 ± 2,28
	2	31,7 ± 1,98	32,8 ± 2,22
Редукция массы тела, г/сутки	2	-184,3	-236,2

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p<0,05, \*\* при p<0,01

Как видно из таблицы, уровень систолического АД статистически значимо снизился в процессе лечения (в течение 3-х недель) у больных основной группы на 19% а группы

сравнения - на 18,0%, диастолического – на 18,0% и на 17,0%. ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп. Степень снижения избыточной массы тела и ИМТ в процессе лечения больных ОГ и ГС составляла 6% и 5,0%. Среднесуточная редукция массы тела для больных ОГ и ГС равнялась, соответственно, 236 г и 184 г.

Анализ результатов биохимических исследований (таблица 60) показал, что включение продукта, источника альгинатов, в качестве дополнения к НКД, способствовало статистически значимому ( $p < 0,05$ ) снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови на 21%, а в группе сравнения на 16%. Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение уровня ХС ЛПНП составляло соответственно на 25% и 19%.

Таблица 60 - Динамика биохимических показателей у больных под влиянием проведенной диетотерапии, обогащенной альгинатами ( $M \pm m$ )

Показатели		НКД	НКД + альгинаты
ОХС, ммоль/л	1	7,12±0,22	7,46±0,24
	2	5,96±0,27*	5,89±0,17**
ТГ, ммоль/л	1	1,92±0,25	1,78±0,23
	2	1,75±0,27	1,54±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19±0,13	1,20±0,16
	2	1,09±0,17	1,10±0,12
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,87±0,15	0,81±0,11
	2	0,79±0,15	0,70±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,06±0,21	5,45±0,18
	2	4,08±0,14*	4,09±0,19**
КА	1	4,98±0,32	5,22±0,31
	2	4,46±0,29	4,35±0,18*

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$

Концентрация в сыворотке крови ТГ и ХС ЛПОНП снизилась (на 13%) только у больных ОГ. Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных всех группы имело тенденцию к снижению. Величина КА снижалась у больных ОГ на 17%, а у пациентов ГС – на 11%.

Таким образом, включение источника альгинатов в антиатерогенную диету больных ИБС и ГБ с умеренной гиперлипидемией способствовало усилению гиполипидемического действия рациона, что проявлялось более выраженным и статистически значимым снижением в сыворотке крови уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов и величины коэффициента атерогенности, чем у пациентов группы сравнения.

В связи с комплексным оптимизирующим влиянием альгинатов на все параметры липидограммы целесообразно их применение в диетотерапии пациентов всех типов ГЛП (2А, ПБ и IV типов).

С целью **оценки эффективности применения БАД - источника альгинатов** (бурых морских водорослей – ламинарии), в диетотерапии 40 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Результаты исследования показали, что практически у всех больных, получавших источник альгинатов, в процессе диетотерапии в условиях стационара наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики заболевания.

У большинства пациентов к моменту окончания госпитализации отмечалось снижение частоты, интенсивности и продолжительности кардиалгий. Доза нитратов пролонгированного действия в процессе лечения снизилась в среднем в 1,5-2 раза, прием нитроглицерина уменьшился с 4-6 до 1-2 (приблизительно в 3,5 раза) таблеток в день.

У большинства больных исчезли слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца; повысилась толерантность к физической нагрузке. У всех больных под влиянием диетотерапии уменьшились эмоциональная лабильность, раздражительность, улучшился сон.

Положительная динамика на ЭКГ наблюдалась у больных всех групп и проявлялась нормализацией ритма (исчезновением синусовых тахи- и брадикардий, единичных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол), уменьшением выраженности признаков коронарной недостаточности (о чем судили на основании изменения интервала S-T и зубца T). У больных группы сравнения положительная динамика клиническо-инструментальных показателей была выражена в меньшей степени.

На фоне улучшения общего состояния больных отмечено снижение АД. Как видно из таблицы 61, уровень САД статистически значимо снизился в процессе лечения у больных, получавших модифицированную диету (ОГ - НКД + альгинаты), на 24%, а ДАД – на 20%, соответственно. У больных группы сравнения (ГС) под влиянием НКД отмечалось снижение уровня этих показателей соответственно на 16% и 14%.

Редукция массы тела для больных основной группы и группы сравнения составляла соответственно 7% и 6%.

Таблица 61 – Динамика объективных показателей больных под влиянием проведенной диетотерапии с включением источника альгинатов (M±m)

Клинические признаки		НКД	НКД + альгинаты
Возраст, лет	1	55,3 ± 0,83	54,4 ± 0,95
Масса тела, кг	1	100,3 ± 5,28	101,8 ± 6,13
	2	94,4 ± 4,15	95,0 ± 5,24
САД, мм рт. ст.	1	150,9 ± 2,31	156,1 ± 2,52
	2	128,1 ± 1,97**	118,5 ± 2,28*
ДАД, мм рт. ст.	1	95,6 ± 2,85	96,7 ± 3,10
	2	82,4 ± 2,18*	77,0 ± 1,82**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p<0,05, \*\* при p<0,01

Динамика липидного спектра сыворотки крови больных под влиянием базовой и модифицированной диет представлена в таблице 62. Из таблицы видно, что включение источника альгинатов в качестве дополнения к базисной диете способствовало достоверному (p<0,05) снижению в сыворотке крови уровня ХС и ХС ЛПНП на 20% и 35%. У больных группы сравнения уменьшение содержания этих показателей составило 14% и 15%.

Таблица 62 – Динамика липидного спектра сыворотки крови больных под влиянием проведенной диетотерапии с включением источника альгинатов (M±m)

Показатели		НКД	НКД +альгинаты
ОХС, ммоль/л	1	5,86±0,39	6,33±0,34
	2	5,06±0,23	5,07±0,31*
ТГ, ммоль/л	1	1,70±0,34	1,65±0,21
	2	1,53±0,24	1,53±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,31±0,13	1,23±0,08
	2	1,25±0,14	1,20±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	3,78±0,34	4,84±0,32
	2	3,12±0,21	3,13±0,28*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,77±0,15	0,75±0,09
	2	0,69±0,10	0,69±0,08
КА	1	3,47±0,32	4,15±0,30
	2	3,05±0,23	3,23±0,25*

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p<0,05, \*\* при p<0,01

Наряду с этим у больных ГЛП ОГ и ГС была выявлена тенденция к снижению в сыворотке крови уровня триглицеридов, который оставался в пределах нормальных величин. Концентрация ХС ЛПВП в сыворотке крови имела тенденцию к снижению у больных ГС, что было связано с эффектом антиатерогенного рациона. В то же время у больных ОГ величина этого показателя практически не изменилась. Коэффициент атерогенности (КА) у больных ОГ в процессе лечения статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизился на 22%. А у больных ГС его величина уменьшалась на 12%.

Таким образом, результаты исследования показали, что использование источника альгинатов на фоне редуцированной по калорийности антиатерогенной диеты у больных ГЛП оказывает благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания и клинико-инструментальные показатели, усиливает ее гиполипидемическое действие (способствует более выраженному и статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП и величины коэффициента атерогенности), что подтверждает целесообразность их применения в диетотерапии всех типов ГЛП.

#### **4.3.2. Растворимое волокно акации**

С целью оценки эффективности включения растворимого волокна акации (РВА) в диету 48 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое исследование, рандомизированное двойным слепым методом, включающее 3 параллельные группы больных. Пациенты 1 группы включали в НКД мальтодекстрин, 2-й группы – РВА, а 3-й – смесь РПВ.

Результаты проведенного исследования показали значительное улучшение клинического статуса пациентов вследствие проведенного курса диетотерапии. Так, у большинства больных ГЛП исчезли слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца; повысилась толерантность к физической нагрузке.

У всех больных под влиянием диетотерапии уменьшились эмоциональная лабильность, раздражительность, улучшился сон, наблюдалась положительная динамика на ЭКГ, которая проявлялась нормализацией ритма (исчезновением синусовых тахи- и брадикардий, единичных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол), уменьшением выраженности признаков коронарной недостаточности.

Как видно из таблицы 63, у больных Ож под влиянием применения НКД с включением источников РПВ отмечено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение МТ и ИМТ в равной степени - на 6%, 8% и 5%, окружности талии (ОТ) – на 6%, 3% и 4%, окружности бедер (ОБ) – на 2%, 3% и 2%, окружности плеча (ОП) – на 4%, 3% и 4%.



Таблица 63 – Динамика объективных показателей больных под влиянием проведенной диетотерапии с включением источников пищевых волокон ( $M \pm m$ )

Показатели		НКД + МД	НКД + РВА	НКД + смесь РПВ
Рост, см	1	166,8 ± 0,56	165,1 ± 0,38	164,9 ± 0,76
Возраст, годы	1	55,9 ± 0,63	57,9 ± 2,33	54,2 ± 0,63
ОТ, см	1	103,9 ± 1,01	103,5 ± 0,92	104,3 ± 1,08
	2	101,3 ± 1,11	99,3 ± 1,16*	101,4 ± 0,98
	3	100,5 ± 1,09*	97,8 ± 0,87*	100,1 ± 0,97*
Масса тела, кг	1	97,3 ± 0,96	92,9 ± 0,87	94,1 ± 0,96
	2	89,9 ± 1,03**	87,2 ± 1,14*	89,8 ± 0,87*
	3	88,8 ± 1,03**	85,7 ± 1,15**	87,8 ± 0,86*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1	34,8 ± 0,59	34,3 ± 0,55	35,2 ± 0,47
	2	32,2 ± 0,57*	32,2 ± 0,65*	33,5 ± 0,56*
	3	31,8 ± 0,58*	31,4 ± 0,66*	32,6 ± 0,52*
ОБ, см	1	116,7 ± 0,89	116,0 ± 0,60	117,1 ± 0,87
	2	113,5 ± 0,81*	113,5 ± 0,87*	113,6 ± 0,82*
	3	112,5 ± 0,76*	112,0 ± 0,88*	112,3 ± 0,82*
ОП, см	1	40,6 ± 0,54	38,2 ± 0,59	37,9 ± 0,86
	2	39,4 ± 0,53	36,5 ± 0,59*	36,3 ± 0,75
	3	39,0 ± 0,53	35,0 ± 0,62*	35,5 ± 0,77*
САД, мм рт. ст.	1	150,9 ± 1,11	153,1 ± 1,06	151,9 ± 1,13
	2	118,1 ± 0,87**	119,0 ± 0,62**	119,7 ± 0,76**
	3	125,9 ± 0,79**	127,8 ± 0,89**	127,1 ± 0,72
ДАД, мм рт. ст.	1	95,6 ± 0,85	93,7 ± 0,78	94,7 ± 0,97
	2	76,2 ± 0,96**	75,0 ± 0,6**	80,0 ± 0,73**
	3	85,6 ± 0,55**	85,3 ± 0,48**	85,9 ± 0,54**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – через 3 недели (стационарное лечение), 3 – через 7 недель (амбулаторное наблюдение в течение 4 недель), \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$

На фоне улучшения общего состояния больных отмечено снижение артериального давления. Уровень САД статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снизился в процессе стационарного лечения у больных, получавших на фоне гипонатриевой диеты МД, РВА и смесь РПВ, на 21-22%, а ДАД – на 16-20%, соответственно. При этом в конце периода наблюдения уровень АД

не изменялся.

Анализ результатов биохимических исследований показал, что включение источников ПВ в качестве дополнения к НКД способствовало усилению ее гиполипидемического действия (таблица 64).

Таблица 64 – Динамика липидного спектра сыворотки крови больных под влиянием проведенной диетотерапии с включением источников пищевых волокон ( $M \pm m$ )

Показатели		НКД + МД	НКД + РВА	НКД + смесь РПВ
ОХС, ммоль/л	1	7,23 ± 0,26	7,79 ± 0,29	7,42 ± 0,28
	2	6,09 ± 0,19*	6,71 ± 0,34*	5,88 ± 0,23***
	3	6,54 ± 0,30	6,79 ± 0,29*	6,49 ± 0,29*
ТГ, ммоль/л	1	1,52 ± 0,16	1,81 ± 0,15	2,02 ± 0,25
	2	1,42 ± 0,15	1,86 ± 0,18	1,58 ± 0,17
	3	1,52 ± 0,22	1,74 ± 0,21	1,61 ± 0,16
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,21 ± 0,21	5,71 ± 0,33	5,28 ± 0,18
	2	4,16 ± 0,19*	4,72 ± 0,28	3,95 ± 0,21**
	3	4,36 ± 0,28	4,71 ± 0,27	4,35 ± 0,23*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,69 ± 0,07	0,82 ± 0,06	0,91 ± 0,11
	2	0,64 ± 0,07	0,84 ± 0,08	0,72 ± 0,07
	3	0,69 ± 0,10	0,79 ± 0,09	0,73 ± 0,07
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,33 ± 0,13	1,25 ± 0,11	1,22 ± 0,15
	2	1,28 ± 0,15	1,15 ± 0,12	1,21 ± 0,14
	3	1,48 ± 0,15	1,28 ± 0,13	1,41 ± 0,15
КА	1	4,44 ± 0,21	5,23 ± 0,22	5,08 ± 1,08
	2	3,75 ± 0,34	4,83 ± 0,28*	3,85 ± 1,18**
	3	3,40 ± 0,37*	4,30 ± 0,24**	3,60 ± 1,04**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – через 3 недели (стационарное лечение), 3 – через 7 недель (амбулаторное наблюдение в течение 4 недель), \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$

Как видно из таблицы, у больных ГЛП под влиянием применения диеты с включением МД через 3 и 7 недель отмечалось статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 14% и 13%, ХС ЛПНП – на 17% и 17%, величины КА – на 8% и 18%. Концентрация ТГ практически не изменялась, ХС ЛПВП – снижалась на 8% в стационарном периоде и повышался до исходного значения после окончания амбулаторного периода.

В результате применения диеты, обогащенной растворимыми ПВ, в стационарных и амбулаторных условиях было выявлено статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня ОХС соответственно на 16% и 9%, ХС ЛПНП – на 20% и 16%, величины коэффициента атерогенности – на 16% и 24%. Содержание триглицеридов практически не

изменялось, ХС ЛПВП – снижался на 8% в стационарном периоде и повышался до исходного значения после амбулаторного периода.

Под влиянием применения НКД с включением смеси ПВ в условиях стационара и в амбулаторных условиях отмечено статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 21% и 13%, ХС ЛПНП – на 25% и 18%, величины коэффициента атерогенности – на 24% и 20%, триглицеридов – на 21% и 20%. Содержание ХС ЛПВП – практически не изменялась в стационарном периоде и повышалась на 15% после окончания амбулаторного периода.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что включение 15 г в день растворимых ПВ, особенно в виде смеси ПВ, в антиатерогенную диету у больных с ГЛП приводит к усилению ее гиполипидемического действия (более выраженному и статистически значимому снижению уровня в сыворотке крови ОХС, триглицеридов, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и величины коэффициента атерогенности), что обуславливает целесообразность их применение в диетотерапии пациентов всех типов ГЛП.

#### **4.3.3. Нерастворимые пищевые волокнами**

С целью **оценки эффективности применения НПВ в диетотерапии** 40 больных с Ож и ГЛП (женщины и мужчины в возрасте 65-70 лет), проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Под влиянием проведенной диетотерапии у большинства больных уменьшились или исчезли головная боль, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца. Однако процент больных, у которых отмечалась положительная динамика этих показателей в основных группах, был несколько выше, чем в группе сравнения. Положительная динамика на ЭКГ наблюдалась у 50-60% больных обеих групп и проявлялась нормализацией ритма сердечной деятельности и уменьшением выраженности признаков коронарной недостаточности (о чем судили на основании изменения интервала S-T и зубца T).

Как видно из таблицы 65, уровень САД статистически значимо снизился в процессе лечения (в течение 3-х недель) у больных ОГ на 20%, а ГС - на 18,0%, ДАД – на 19,0% и на 17,0%. ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп.

Степень снижения избыточной МТ и ИМТ в процессе лечения больных ОГ и ГС составила 6,3% и 5,0%. Среднесуточная потеря массы тела для больных ОГ и ГС сравнения равнялась, соответственно, 275 г и 184 г.

Таблица 65 – Динамика уровня АД, ЧСС, антропометрических показателей больных под влиянием диетотерапии с включением источника нерастворимых пищевых волокон (M±m)

Клинические признаки		НКД	НКД + НПВ
САД, мм рт. ст.	1	146,0 ± 2,14	152,3 ± 3,91
	2	121,0 ± 2,03**	122,2 ± 2,37**
ДАД, мм рт. ст.	1	96,8 ± 2,59	96,1 ± 2,32
	2	82,0 ± 1,8*	78,4 ± 1,61**
ЧСС, уд. в мин.	1	82,2 ± 2,50	86,4 ± 2,83
	2	69,3 ± 2,92	71,3 ± 2,34
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1	33,4 ± 2,51	36,6 ± 1,89
	2	31,7 ± 1,98	34,3 ± 1,83
Редукция массы тела, г/сутки	2	-184,3	-275,1

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p<0,05, \*\* при p<0,01.

Анализ результатов биохимических исследований представлен в таблице 66.

Таблица 66 – Динамика биохимических показателей больных под влиянием диетотерапии с включением источника нерастворимых пищевых волокон (M±m)

Показатели		НКД	НКД + НПВ
ОХС, ммоль/л	1	7,12±0,22	6,43±0,14
	2	5,96±0,27*	4,86±0,17**
ТГ, ммоль/л	1	1,92±0,25	1,61±0,23
	2	1,75±0,27	1,38±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19±0,13	1,58±0,15
	2	1,09±0,17	1,50±0,13
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,87±0,15	0,73±0,11
	2	0,79±0,15	0,62±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,06±0,21	4,12±0,18
	2	4,08±0,14*	2,73±0,19**
КА	1	4,98±0,32	3,43±0,37
	2	4,46±0,29	2,41±0,17*
Фибриноген, мг%	1	435,2±12,0	456,4±15,9
	2	442,6±23,7	367,6±12,9*
Время фибринолиза, мин.	1	198,5±8,40	236,7±7,81
	2	195,8±5,30	218,3±11,6
Протромбиновый индекс, %	1	99,8±3,54	99,9±3,43
	2	96,9±3,97	93,5±1,86

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p<0,05, \*\* при p<0,01

Показано, что включение источника нерастворимых ПВ в качестве дополнения к базисной диете НКД способствовало статистически значимому ( $p < 0,05$ ) снижению уровня ОХС в сыворотке крови на 24%, а в группе сравнения на 16%. Снижение уровня ХС ЛПНП составляло соответственно на 33% и 19%.

Концентрация в сыворотке крови ТГ и ХС ЛПОНП снизилась (на 14%) только у больных ОГ, а у пациентов ГС в процессе лечения практически не изменилась.

Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП у больных ГЛП всех группы имело тенденцию к снижению. Величина КА снизилась у больных ОГ на 29%, а у пациентов ГС – на 11%.

Наряду с этим у больных ОГ в процессе лечения было выявлено статистически значимое снижение (на 19%) уровня фибриногена в сыворотке крови, а также тенденция к снижению времени фибринолиза и величины протромбинового индекса. Существенной динамики остальных изучаемых показателей у пациентов всех групп отмечено не было.

Таким образом, результаты исследования показали, что дополнительное включение нерастворимых ПВ в количестве 15 г в день в антиатерогенную диету больных с ГЛП оказывает благоприятное воздействие на клиническую картину заболеваний и динамику клинико-инструментальных показателей, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, способствует более значительной редукции массы тела и антропометрических показателей, потенцирует гипотензивного действия диеты, способствует усилению ее гиполипидемического действия (что проявлялось более значительным снижением в сыворотке крови уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и величины коэффициента атерогенности), оказывает позитивное воздействие на параметры коагулограммы.

В связи с этим, целесообразно их применение в диетотерапии пациентов с ГЛП, независимо от ее типа.

#### **4.4. Оценка эффективности гиполипидемического действия диетотерапии, обогащенной источниками ПНЖК $\omega$ -3**

##### **4.4.1. ПНЖК $\omega$ -3 в дозе 300-1400 мг в сутки**

С целью оценки эффективности применения ПНЖК  $\omega$ -3 в количестве 300-1400 мг в сутки в диетотерапии 80 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Все больные, разделенные на 4 репрезентативные группы по 20 человек: 3 основные группы и группу сравнения, в течение 3-недельного периода исследований получали НКД.

Динамика клинических симптомов, отмечаемых у больных под влиянием проведенной диетотерапии представлена в таблице 67.

Таблица 67 – Динамика клинических показателей больных под влиянием диетотерапии с применением ПНЖК  $\omega$ -3 ( $M \pm m$ )

Показатели		НКД	НКД + 1500 мг	НКД + 500 мг	НКД + 300 мг
			ПНЖК $\omega$ -3	ПНЖК $\omega$ -3	ПНЖК $\omega$ -3
САД, мм рт. ст.	1	138,0 $\pm$ 2,4	175,0 $\pm$ 2,9	162,5 $\pm$ 6,7	137,5 $\pm$ 3,2
	2	119,3 $\pm$ 2,6*	125,0 $\pm$ 5,8**	120,0 $\pm$ 1,6**	120,4 $\pm$ 4,7*
ДАД, мм рт. ст.	1	90,3 $\pm$ 4,2	105,5 $\pm$ 2,9	92,2 $\pm$ 2,8	87,5 $\pm$ 4,3
	2	76,5 $\pm$ 4,7	80,0 $\pm$ 2,8**	77,5 $\pm$ 1,4**	75,0 $\pm$ 2,7*
Масса тела, кг	1	95,1 $\pm$ 7,2	81,8 $\pm$ 2,7	103,0 $\pm$ 1,73	91,7 $\pm$ 3,1
	2	89,4 $\pm$ 6,1	77,0 $\pm$ 1,1	97,5 $\pm$ 0,87*	86,6 $\pm$ 3,4
Редукция МТ, г/сут.	2	- 271,0	- 229,0	- 262,0	- 243,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	1	35,3 $\pm$ 3,3	34,8 $\pm$ 1,8	36,5 $\pm$ 0,3	35,6 $\pm$ 2,08
	2	33,2 $\pm$ 3,2	32,7 $\pm$ 1,1	34,5 $\pm$ 0,1*	33,6 $\pm$ 1,2

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$

Как видно из этой таблицы, уровень систолического АД ( $p < 0,01$ ) в процессе лечения (в течение 3-х недель) статистически значимо снизился у больных основных групп и группы сравнения на 29%, 26%, 13% и 14,0%, соответственно, а диастолического ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) – на 24,0%, 19%, 14% и 15,0%. Т.е. наибольшая динамика параметров АД выявлена у пациентов, получающих базовую диетотерапию, с дополнительным включением в нее ПНЖК  $\omega$ -3 в количестве 1500 мг в сутки.

Редукция массы тела у больных основных групп и группы сравнения составляла 6,0%, 5,0%, 5,5% и 6,1%. Среднесуточная потеря массы тела под влиянием НКД с включением ПНЖК  $\omega$ -3 равнялась, соответственно, 229,0 г, 262,0 г, 243,0 и 271,0 г.

Анализ результатов биохимических исследований сыворотки крови представлено в таблице 68. Показано, что включение ПНЖК  $\omega$ -3 в диету способствовало статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС (на 14%, 15% и 20%) и ХС ЛПНП (на 14,0%, 11% и 23,0%, соответственно). У больных ГЛП группы сравнения величина этих показателей снизилась в процессе диетотерапии на 13% и 15%. Содержание в сыворотке крови больных в ОГ 1 (1500 мг/с ПНЖК  $\omega$ -3), ОГ 2 (500 мг/с) и ОГ 3 (300 мг/с) уровень ТГ и ХС ЛПОНП статистически значимо уменьшился на 39%, 49% и 23%.

Таблица 68 - Динамика биохимических показателей больных под влиянием диетотерапии с применением ПНЖК  $\omega$ -3 ( $M \pm m$ )

Показатели		НКД	НКД + 1500 мг ПНЖК $\omega$ -3	НКД + 500 мг ПНЖК $\omega$ -3	НКД + 300 мг ПНЖК $\omega$ -3
ОХС, ммоль/л	1	7,02 $\pm$ 0,22	6,25 $\pm$ 0,29	6,48 $\pm$ 0,30	6,81 $\pm$ 0,24
	2	6,14 $\pm$ 0,26*	5,37 $\pm$ 0,17*	5,53 $\pm$ 0,12*	5,45 $\pm$ 0,16*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,35 $\pm$ 0,24	1,31 $\pm$ 0,08	1,24 $\pm$ 0,11	1,27 $\pm$ 0,06
	2	1,26 $\pm$ 0,11	1,44 $\pm$ 0,13	1,41 $\pm$ 0,08*	1,18 $\pm$ 0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,09 $\pm$ 0,20	3,69 $\pm$ 0,16	3,85 $\pm$ 0,14	4,77 $\pm$ 0,18
	2	4,35 $\pm$ 0,26	3,17 $\pm$ 0,12	3,42 $\pm$ 0,11	3,68 $\pm$ 0,10
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,61 $\pm$ 0,09	1,25 $\pm$ 0,07	1,39 $\pm$ 0,08	0,77 $\pm$ 0,03
	2	0,53 $\pm$ 0,07	0,76 $\pm$ 0,04	0,70 $\pm$ 0,03**	0,59 $\pm$ 0,01**
ТГ, ммоль/л	1	1,35 $\pm$ 0,18	2,75 $\pm$ 0,16	3,06 $\pm$ 0,18	1,70 $\pm$ 0,09
	2	1,18 $\pm$ 0,15	1,69 $\pm$ 0,09**	1,55 $\pm$ 0,07**	1,31 $\pm$ 0,06**
КА	1	4,20 $\pm$ 0,21	3,77 $\pm$ 0,17	4,23 $\pm$ 0,15	4,36 $\pm$ 0,14
	2	3,87 $\pm$ 0,19	2,73 $\pm$ 0,12*	2,92 $\pm$ 0,09**	3,62 $\pm$ 0,13**

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$

Уровень ХС ЛПВП повысился только у пациентов 1-й и 2-й основных групп (на 10% и 14%). Концентрация в сыворотке крови пациентов группы сравнения триглицеридов, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП имела тенденцию к снижению. Величина коэффициента атерогенности в процессе лечения снизилась у больных основных групп, получавших на фоне диетотерапии ПНЖК  $\omega$ -3, соответственно на 28%, 31% и 17%, а у пациентов группы сравнения на 8,0%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что включение в базовый антиатерогенный рацион пациентов с ГЛП источников ПНЖК  $\omega$ -3 способствовало усилению гипотензивного эффекта диеты (проявляющееся большей динамикой уровней САД и ДАД), оказывало дополнительное антиатерогенное воздействие, проявляющееся более выраженной динамикой ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности.

Преимущественное воздействие на уровень ТГ и ХС ЛПОНП делает целесообразным применение источников ПНЖК  $\omega$ -3 в диетотерапии пациентов с гиперлипопротеидемией 4 типа. Также можно сделать вывод о выявленном дозозависимом эффекте ПНЖК  $\omega$ -3 у пациентов с ГЛП, проявляющемся значительно большей динамикой вышеуказанных показателей у пациентов получающих рацион, обогащенный ПНЖК  $\omega$ -3 в количестве 1500 мг в сутки.

#### 4.4.2. ПНЖК $\omega$ -3 в дозе 3 г в сутки

С целью оценки эффективности применения источниками ПНЖК  $\omega$ -3 в дозе 3 г в сутки в диетотерапии 146 больных с Ож и ГЛП, проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Результаты проведенного исследования показали хорошую переносимость БАД и ее высокий гиполипидемический эффект. У значительного большинства больных снизилась частота возникновения и продолжительность ангинозных приступов. Снижение степени выраженности коронарной недостаточности у 58% больных сопровождалась положительной динамикой на ЭКГ. Большинство больных также субъективно отмечали повышение толерантности к физической нагрузке. И у преобладающего большинства больных это подтверждалось при проведении в динамике велоэргометрической пробы.

Изменение клинико-биохимических показателей показано в таблице 69.

Таблица 69 – Динамика клинико-биохимических показателей больных под влиянием проведенной диетотерапии, обогащенной ПНЖК  $\omega$ -3 (M $\pm$ m)

Показатели		НКД	НКД + ПНЖК $\omega$ -3 (3 г)
Возраст, лет	1	56,3 $\pm$ 2,73	57,0 $\pm$ 1,21
САД, мм рт. ст.	1	142,5 $\pm$ 4,26	136,5 $\pm$ 5,44
	2	130,7 $\pm$ 4,62	121,1 $\pm$ 3,72*
ДАД, мм рт. ст.	1	93,0 $\pm$ 2,78	84,6 $\pm$ 2,68
	2	82,5 $\pm$ 2,27**	76,1 $\pm$ 1,81*
Масса тела, кг	1	77,6 $\pm$ 2,54	74,5 $\pm$ 2,19
	2	75,8 $\pm$ 2,35	72,0 $\pm$ 1,89
ОХС, ммоль/л	1	7,64 $\pm$ 0,28	7,55 $\pm$ 0,20
	2	6,63 $\pm$ 0,16**	5,88 $\pm$ 0,34***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	1,19 $\pm$ 0,08	0,90 $\pm$ 0,05
	2	1,06 $\pm$ 0,12	1,03 $\pm$ 0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	5,61 $\pm$ 0,33	5,46 $\pm$ 0,37
	2	4,80 $\pm$ 0,28	4,05 $\pm$ 0,25*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0,84 $\pm$ 0,06	1,19 $\pm$ 0,09
	2	0,77 $\pm$ 0,04	0,80 $\pm$ 0,07***
ТГ, ммоль/л	1	1,92 $\pm$ 0,09	2,70 $\pm$ 0,35
	2	1,76 $\pm$ 0,09	1,81 $\pm$ 0,15***
КА	1	5,42 $\pm$ 0,23	7,39 $\pm$ 0,42
	2	5,25 $\pm$ 0,21	4,71 $\pm$ 6,23***

Примечание: 1 – до лечения, 2 – после лечения, \* при p < 0,05, \*\* при p < 0,01



Как видно из таблицы, редукции массы тела в процессе лечения в обеих группах больных отмечена примерно на одинаковом уровне и в среднем составила 2-2,5 кг за 4 недели.

Уровень САД у больных получающих рацион, обогащенный ПНЖК в результате лечения статистически значимо снизился на 12 % ( $p < 0,05$ ), а уровень ДАД – на 10% ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения динамика данных показателей составила, соответственно, 8% и 11% ( $p < 0,01$ ).

Согласно результатам липидограммы, дополнительное применение ПНЖК  $\omega$ -3 в количестве 3 г/сутки способствовало значительному усилению гипополипидемического воздействия базового рациона питания применяемого у данной категории пациентов.

В частности, уровень ОХС в сыворотке крови в результате лечения статистически значимо снизился на 22% ( $p < 0,001$ ), уровни ТГ и ХС ЛПОНП - на 33% ( $p < 0,001$ ), уровень ХС ЛПНП - на 26% ( $p < 0,01$ ), а величина КА - 36% ( $p < 0,01$ ).

У пациентов ГС снижение уровня ОХС в сыворотке крови составило 13% ( $p < 0,01$ ), ТГ и ХС ЛПОНП - 8%, ХС ЛПНП - 14%, КА - 3%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что включение в базовый антиатерогенный рацион источников ПНЖК  $\omega$ -3 в количестве 3 г/сутки способствовало значительному улучшению клинического статуса пациентов, усилению гипотензивного эффекта диеты, оказывало выраженное антиатерогенное воздействие (проявляющееся значительно большей динамикой в сыворотке крови содержания ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПОНП и КА).

При этом, воздействие на липидный спектр крови проявлялось преимущественным снижением в сыворотке крови уровня ТГ (выраженным гипотриглицеридемическим действием), что делает наиболее целесообразность применения высоких доз ПНЖК  $\omega$ -3 у пациентов с ГЛП IV типа.

Суммарный анализ оценки эффективности применения разных источников и дозировок ПНЖК  $\omega$ -3 выявил их дозозависимое воздействие на параметры липидограммы (рисунок 28), проявляющееся большей  $\Delta$  снижения уровня в сыворотке крови ТГ, ХС ЛПНП, КА и повышением ХС ЛПВП на больших дозировках ПНЖК  $\omega$ -3.

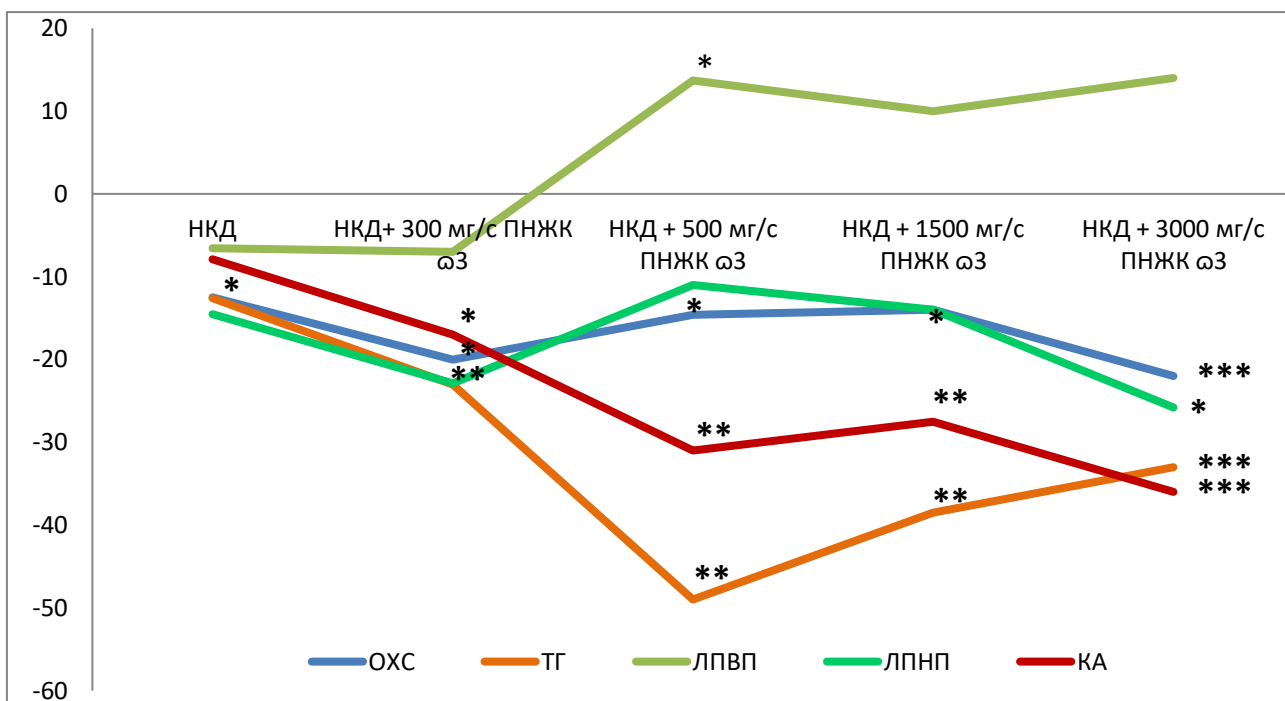


Рисунок 28 – Дозозависимый эффект источников ПНЖК ω3 на параметры липидограммы.

% редукции показателей, \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

**Резюмируя** данный раздел работы можно заключить, что обогащение базового антиатерогенного рациона нутриентами гиполипидемического действия сопровождалось выраженным оптимизирующим воздействием на параметры липидограммы крови, т.е. способствовало существенному усилению эффективности диетотерапии. Направленность гиполипидемического воздействия изученных нутриентов актуализирует их применение при конкретном типе ГЛП.

## **ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Результаты предыдущего раздела работы доказали высокую эффективность применения у пациентов с гиперлипопротеидемией диетотерапии, обогащенной дополнением нутриентов гиполипидемического воздействия. Их включение в диетотерапию способствует оптимизации параметров липидограммы крови, улучшению клинического статуса и функционального состояния ССС. Иными словами, может быть рекомендовано как способ вторичной профилактики развития ССЗ, особенно атеросклеротического генеза.

Но современная диетология предполагает использование не монокомпонентной диетотерапии, а создание продуктов комплексной лечебной эффективности - СПП. Применение которых в диетотерапии пациентов с АССЗ не только оптимизирует параметры липидограммы крови, но и способствует рациональной редукции массы тела и оптимизации компонентного состава тела и параметров энергетического обмена, оказывает выраженное позитивное воздействие на клинический статус больных и функциональное состояние ССС.

С этой целью в рамках выполнения данной работы было разработано и клинически апробировано несколько разноплановых (по составу и органолептическим свойствам) СПП, обладающих и гиполипидемически и антиатерогенным воздействием.

### **5.1. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного соевым белком, ПНЖК $\omega$ -3 и растворимыми пищевыми волокнами, у пациентов с гиперлипопротеидемией ИБ типа.**

В исследование было отобрано 76 пациентов с ГЛП ИБ типа. Пациенты группы сравнения 21 день получали НКД, а в основной группе - НКД и СПП, обогащенный соевым белком (СБ), ПНЖК $\omega$ -3 и растворимыми пищевыми волокнами (СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим характеристикам и медикаментозной терапии (таблица 70).

Результаты исследования показали субъективно хорошую переносимость и безопасность СПП, при этом каких-либо побочных эффектов и признаков непереносимости и аллергических реакций в период выполнения исследований не отмечено.

Органолептическая оценка СПП включала в себя оценку запаха, цвета, консистенции и внешнего вида. 15 пациентов оценили вкус продукта на 5 баллов, 5 пациентов - на 4 балла в связи с незначительным послевкусием после его приема, 2 пациента - на 4 балла (как излишне твердую).

Таблица 70 – Характеристика обследуемых групп больных (M±m)

Показатель	НКД	НКД + СПП с СБ, ПНЖК ω-3 и РПВ	t критерий (p)
Количество, человек	41	35	
Возраст, лет	65,6±1,37	66,0±1,87	0,17
Пол, кол. М/Ж	39%/61%	34%66%	
Рост, м	1,63±0,02	1,63±0,02	0
Масса тела, кг	102,5±3,47	110,8±4,60	1,44
САД, мм рт.ст.	137,2±2,72	142,4±3,08	1,27
ДАД, мм рт. ст.	84,6±1,36	87,0±2,26	0,91
ЧСС, уд/мин.	69,9±1,41	73,7±1,94	1,58
Глюкоза, ммоль/л	6,73±0,30	6,33±0,23	1,06
ОХС, ммоль/л	4,36±0,19	4,45±0,21	0,32
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,55±0,18	2,39±0,21	0,58
Мочевина, ммоль/л	6,66±0,64	5,76±0,35	1,23
Креатинин, мкмоль/л	75,5±3,51	81,5±4,26	1,09

18 пациентам консистенция продукта понравилась и была оценена ими максимально (на 5 баллов). Цвет, запах и внешний вид СПП все пациенты оценили на 5 баллов. В целом органолептические свойства СПП и проводимой диетотерапии оценены пациентами как «отличные» и «очень хорошие».

В результате проведенного курса диетотерапии, в обеих наблюдаемых группах больных отмечена удовлетворительная редукция массы тела, выраженная несколько больше у пациентов основной группы (таблица 71). Так, за 21-дневный курс лечения у пациентов группы сравнения (НКД) масса тела снизилась с  $102,5 \pm 3,47$  кг до  $99,2 \pm 3,16$  кг (на 3%,

$p > 0,05$ ), а у пациентов основной группы (НКД + СПП с СБ, ПНЖК  $\omega$ -3 и РПВГ) - с  $110,8 \pm 4,60$  до  $105,7 \pm 4,10$  (на 4,6%,  $p > 0,05$ ). Похожая тенденция зафиксирована и по динамике ИМТ, который у пациентов ГС уменьшился с  $38,3 \pm 1,13$  до  $37,1 \pm 1,02$  (на 3%,  $p > 0,05$ ), а у пациентов ОГ с  $41,5 \pm 1,57$  до  $39,6 \pm 1,38$  кг/м<sup>2</sup> (на 4,6%,  $p > 0,05$ ).

Таблица 71 – Динамика показателей состава тела в результате проведенного курса диетотерапии с включением СПП с СБ, ПНЖК  $\omega$ -3 и РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель	Д	НКД	t критерий (p)	НКД + СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ	t критерий (p)
Рост, м	0	1,63 $\pm$ 0,02	-	1,63 $\pm$ 0,02	-
Масса тела, кг	0	102,5 $\pm$ 3,47	0,71	110,8 $\pm$ 4,60	0,82
	21	99,2 $\pm$ 3,16		105,7 $\pm$ 4,10	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0	38,3 $\pm$ 1,13	0,82	41,5 $\pm$ 1,57	0,90
	21	37,1 $\pm$ 1,02		39,6 $\pm$ 1,38	
ОТ, см	0	116,8 $\pm$ 3,17	1,01	120,0 $\pm$ 2,64	0,54
	21	112,4 $\pm$ 2,95		117,9 $\pm$ 2,88	
ОБ, см	0	115,8 $\pm$ 2,63	0,97	123,0 $\pm$ 2,02	0,81
	21	112,3 $\pm$ 2,51		120,6 $\pm$ 2,11	
ОТ/ОБ	0	1,071 $\pm$ 0,02	0	1,067 $\pm$ 0,015	0,04
	21	1,071 $\pm$ 0,02		1,066 $\pm$ 0,02	
Жировая масса тела, кг	0	48,2 $\pm$ 2,31	0,01	53,9 $\pm$ 2,73	0,49
	21	48,2 $\pm$ 2,01		52,1 $\pm$ 2,42	
ЖМ/МТ	0	0,47 $\pm$ 0,02	0,55	0,49 $\pm$ 0,02	0
	21	0,49 $\pm$ 0,03		0,49 $\pm$ 0,02	
Мышечная масса, кг	0	30,0 $\pm$ 1,05	0,21	31,9 $\pm$ 1,18	0,26
	21	29,7 $\pm$ 1,01		31,5 $\pm$ 1,02	
ММ/МТ	0	0,29 $\pm$ 0,01	0,45	0,29 $\pm$ 0,01	0,71
	21	0,30 $\pm$ 0,02		0,30 $\pm$ 0,01	
Тощая масса, кг	0	54,6 $\pm$ 1,78	0,24	58,2 $\pm$ 2,18	0,70
	21	53,9 $\pm$ 1,67		56,2 $\pm$ 1,85	
ТМ/МТ	0	0,53 $\pm$ 0,02	0,28	0,51 $\pm$ 0,02	0,54
	21	0,54 $\pm$ 0,03		0,49 $\pm$ 0,02	
Общая жидкость, кг	0	40,3 $\pm$ 1,32	0,35	43,1 $\pm$ 1,60	0,80
	21	39,6 $\pm$ 1,23		41,4 $\pm$ 1,35	
ОЖ/МТ	0	0,39 $\pm$ 0,01	0,45	0,39 $\pm$ 0,01	0
	21	0,40 $\pm$ 0,02		0,39 $\pm$ 0,02	

На фоне снижения массы тела у значительного большинства больных отмечено уменьшение антропометрических показателей, одинаково выраженное у пациентов обеих групп.

У пациентов ОГ зафиксирована удовлетворительная редукция жировой массы тела - с  $53,9 \pm 2,73$  кг до  $52,1 \pm 2,42$  кг (на 3%,  $p > 0,05$ ), чего нельзя сказать о пациентах ГС: количество ЖМ тела у них в процессе проведенного курса лечения не изменилось, а удельные показатели (отношение ЖМ к МТ) свидетельствуют о тенденции к увеличению количества жира в организме больного -  $0,47 \pm 0,02$  кг  $\rightarrow$   $0,49 \pm 0,02$  кг (+3%,  $p > 0,05$ ).

Частым нежелательным эффектом применения НКД является редукция мышечной массы (ММ), обусловленная дефицитом содержания белка в рационах пониженной калорийности и резким переходом пациентов с привычного рациона питания на стационарную диетотерапию.

Результаты статистического анализа показали отсутствие данного нежелательного явления после проведенного курса лечения у пациентов обеих групп и по абсолютным и по удельным показателям: динамика ММ в ГС составила  $30,0 \pm 1,05$  кг  $\rightarrow$   $29,7 \pm 1,01$  кг (1%,  $p > 0,05$ ), в ОГ -  $31,9 \pm 1,18$  кг  $\rightarrow$   $31,5 \pm 1,02$  кг (1%,  $p > 0,05$ ), удельных показателей (ММ/МТ) в ГС -  $0,29 \pm 0,01$   $\rightarrow$   $0,30 \pm 0,02$  (+3%,  $p > 0,05$ ), в ОГ -  $0,29 \pm 0,01$   $\rightarrow$   $0,30 \pm 0,01$  (+3%,  $p > 0,05$ ).

В обеих группах зафиксирован умеренный дегидратационный эффект проведенного курса диетотерапии, более выраженный в ОГ больных. В частности, количество ОЖ организма в ГС (НКД) уменьшилось с  $40,3 \pm 1,32$  кг до  $39,6 \pm 1,23$  кг (на 2%,  $p > 0,05$ ), в ОГ - с  $43,1 \pm 1,60$  кг до  $41,4 \pm 1,35$  кг (на 4%,  $p > 0,05$ ).

Динамика тощей массы тела (ТМ) у пациентов ГС (НКД) отмечена со следующей тенденцией  $54,6 \pm 1,78$  кг  $\rightarrow$   $53,9 \pm 1,67$  кг (- 1%,  $p > 0,05$ ), а у пациентов ОГ -  $58,2 \pm 2,18$  кг  $\rightarrow$   $56,2 \pm 1,85$  кг (+3,5%,  $p > 0,05$ ).

В целом, следует отметить, что представленные данные не получили статистической значимости и позволяют говорить лишь о некоторых тенденциях по изменению состава тела больных, более выраженному и прогностически более благоприятному у пациентов, получающих модифицированную диетотерапию (НКД+СПП).

Анализ результатов проведенного исследования энергетического обмена (непрямой респираторной калориметрии) пациентов показал, что обогащение базисного рациона специализированным пищевым продуктом способствовало позитивному воздействию на параметры энергетического обмена и обмена макроэлементов (белков, жиров и углеводов), особенно рассчитанным в условных единицах - отношение энерготрат покоя к массе тела (ЭП/МТ), отношение скорости окисления жиров к массе тела (СОЖ/МТ), отношение

скорости окисления углеводов к массе тела (СОУ/МТ), отношение скорости окисления белков к массе тела (СОБ/МТ), таблица 72.

В частности, у пациентов ГС в результате проведенного курса диетотерапии уровень энерготрат покоя (ЭП) снизился с  $1608 \pm 44,9$  до  $1483 \pm 48,2$  ккал/сутки (на 8%,  $p > 0,05$ ), а у пациентов ОГ - с  $1920 \pm 86,2$  до  $1872 \pm 75,5$  ккал/сутки (на 2,5%,  $p > 0,05$ ), что существенно меньше. Удельная величина ЭП (ЭП/МТ) в ГС уменьшилась с  $15,7 \pm 0,46$  до  $14,9 \pm 0,42$  (на 5%,  $p > 0,05$ ), а в ОГ, наоборот, несколько увеличилась - с  $17,3 \pm 0,40$  до  $17,7 \pm 0,51$  (на 2%,  $p > 0,05$ ). СОУ в ГС понизилась с  $93,8 \pm 12,3$  до  $85,0 \pm 10,1$  г/сутки (на 9,5%,  $p > 0,05$ ), а в ОГ имела тенденцию к увеличению - с  $72,1 \pm 14,0$  до  $73,6 \pm 15,5$  г/сутки (+2%,  $p > 0,05$ ). СОЖ и в абсолютных и в удельных единицах (СОЖ/МТ) снизилась в обеих группах, но в ГС (НКД) заметно больше:  $118,0 \pm 7,63 \rightarrow 104,5 \pm 5,92$  г/сутки (на 11%,  $p > 0,05$ ) и  $1,15 \pm 0,09 \rightarrow 1,05 \pm 0,07$  (на 8%,  $p > 0,05$ ) против  $182,5 \pm 14,4 \rightarrow 172,7 \pm 10,4$  г/сутки (на 5%,  $p > 0,05$ ) и  $1,65 \pm 0,09 \rightarrow 1,63 \pm 0,08$  (на 1%,  $p > 0,05$ ), соответственно.

Таблица 72 – Динамика показателей энергетического обмена в результате проведенного курса диетотерапии с включением СПП с СБ, ПНЖК  $\omega$ -3 и РПВ (М $\pm$ m)

Показатель	Д	НКД	t критерий	НКД + СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ	p
ЭП, ккал/сутки	0	1608 $\pm$ 44,9	1,91	1920 $\pm$ 86,2	0,42
	21	1483 $\pm$ 48,2		1872 $\pm$ 75,5	
ЭП/МТ	0	15,7 $\pm$ 0,46	1,28	17,3 $\pm$ 0,40	0,62
	21	14,9 $\pm$ 0,42		17,7 $\pm$ 0,51	
СОУ, г/сутки	0	93,8 $\pm$ 12,3	0,56	72,1 $\pm$ 14,0	0,07
	21	85,0 $\pm$ 10,1		73,6 $\pm$ 15,5	
СОУ /МТ	0	0,92 $\pm$ 0,11	0,40	0,65 $\pm$ 0,13	0,25
	21	0,86 $\pm$ 0,10		0,70 $\pm$ 0,15	
СОЖ, г/сутки	0	118,0 $\pm$ 7,63	1,39	182,5 $\pm$ 14,4	0,55
	21	104,5 $\pm$ 5,92		172,7 $\pm$ 10,4	
СОЖ /МТ	0	1,15 $\pm$ 0,09	0,88	1,65 $\pm$ 0,09	0,17
	21	1,05 $\pm$ 0,07		1,63 $\pm$ 0,08	
СОБ, г/сутки	0	60,8 $\pm$ 1,73	1,09	72,0 $\pm$ 3,06	0,59
	21	58,1 $\pm$ 1,85		69,6 $\pm$ 2,80	
СОБ/МТ	0	0,59 $\pm$ 0,02	0	0,65 $\pm$ 0,02	0,45
	21	0,59 $\pm$ 0,02		0,66 $\pm$ 0,02	

Динамика СОБ в обеих наблюдаемых группах имела однонаправленную тенденцию к умеренному снижению в результате проведенного курса диетотерапии. И у пациентов ГС

составила  $60,8 \pm 1,73 \rightarrow 58,1 \pm 1,85$  г/сутки (на 4,5%,  $p > 0,05$ ), а у пациентов ОГ  $72,0 \pm 3,06 \rightarrow 69,6 \pm 2,80$  г/сутки (на 3,3%,  $p > 0,05$ ). При этом удельные величины СОБ (СОБ/МТ) остались практически неизменными.

Таким образом, дополнительное применение СПП на фоне НКД способствовало нивелированию ожидаемых побочных ее эффектов (снижение ОО, СОЖ и СОБ), что особенно значимо с учетом того, что снижение ЭП в сочетании с увеличением катаболического распада белка является особенностью пациентов с ИБС.

Динамика липидограммы крови представлена в таблице 73.

Таблица 73 – Динамика параметром биохимического анализа кровив результате проведенного курса диетотерапии с включением СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель	Д	НКД	t критерий (p)	НКД + СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ	t критерий (p)
1	2	3	4	5	6
ОХС, ммоль/л	0 21	4,36 $\pm$ 0,19 3,64 $\pm$ 0,16	2,91 ( $<0,01$ )	4,45 $\pm$ 0,21 3,38 $\pm$ 0,14	4,17 ( $<0,001$ )
ТГ, ммоль/л	0 21	1,85 $\pm$ 0,14 1,64 $\pm$ 0,13	1,11	1,73 $\pm$ 0,15 1,38 $\pm$ 0,10	1,91
ХС ЛПВП, ммоль/л	0 21	0,97 $\pm$ 0,04 0,85 $\pm$ 0,04	2,19 ( $<0,05$ )	1,14 $\pm$ 0,06 1,05 $\pm$ 0,04	1,31
ХС ЛПНП, ммоль/л	0 21	2,55 $\pm$ 0,18 2,05 $\pm$ 0,15	2,15 ( $<0,05$ )	2,39 $\pm$ 0,21 1,71 $\pm$ 0,13	2,73 ( $<0,05$ )
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0 21	0,84 $\pm$ 0,07 0,75 $\pm$ 0,06	1,09	0,79 $\pm$ 0,07 0,63 $\pm$ 0,04	1,91
КА	0 21	3,62 $\pm$ 0,19 3,48 $\pm$ 0,24	0,44	3,01 $\pm$ 0,24 2,29 $\pm$ 0,15	2,73 ( $<0,05$ )
Мочевина, ммоль/л	0 21	6,66 $\pm$ 0,64 6,39 $\pm$ 0,75	0,28	5,76 $\pm$ 0,35 6,53 $\pm$ 0,61	1,10
Моч. кислота, ммоль/л	0 21	363,9 $\pm$ 14,9 382,4 $\pm$ 19,3	0,76	369,3 $\pm$ 17,4 374,4 $\pm$ 18,6	0,20
Креатинин, ммоль/л	0 21	75,5 $\pm$ 3,51 88,2 $\pm$ 5,54	1,94	81,5 $\pm$ 4,26 85,0 $\pm$ 4,19	0,58
Глюкоза, ммоль/л	0 21	6,73 $\pm$ 0,30 6,18 $\pm$ 0,22	1,47	6,33 $\pm$ 0,23 5,50 $\pm$ 0,22	1,19
О.бил-н, ммоль/л	0 21	12,2 $\pm$ 0,55 8,39 $\pm$ 0,45	5,24 ( $<0,001$ )	14,9 $\pm$ 1,30 10,7 $\pm$ 1,02	2,57 ( $<0,05$ )



продолжение таблицы 73

1	2	3	4	5	6
АСТ, Ед/л	0 21	20,1±1,24 20,2±0,78	0,07	22,8±1,29 22,2±0,98	0,37
АЛТ, Ед/л	0 21	21,3±2,08 21,8±1,70	0,15	26,0±2,06 24,9±1,72	0,39
Калий, мг/мл	0 21	4,50±0,06 4,59±0,06	1,07	4,66±0,08 4,83±0,06	1,69

Как видно из таблицы, динамика изучаемых биохимических показателей после проведенного воздействия (медикаментозной и диетотерапии) имела неоднозначный характер. Так, уровень ОХС сыворотки крови в разной степени, но статистически значимо и достаточно существенно снизился в обеих исследуемых группах: в группе сравнения с  $4,36 \pm 0,19$  до  $3,64 \pm 1,85$  ммоль/л (на 16,5%  $p < 0,01$ ), в основной группе с  $4,45 \pm 0,21$  до  $3,38 \pm 0,14$  ммоль/л (на 24%  $p < 0,001$ ).

Уровень ТГ у пациентов ОГ снизился с  $1,85 \pm 0,14$  до  $1,64 \pm 0,13$  ммоль/л (на 11%,  $p > 0,05$ ), у пациентов ОГ снизился статистически значимо с  $1,73 \pm 0,15$  до  $1,38 \pm 0,10$  ммоль/л (на 20%  $p < 0,05$ ). Уровень ХС ЛПНП также статистически значимо и достаточно существенно снизился в обеих исследуемых группах, но в большей степени у пациентов основной группы:  $2,55 \pm 0,18 \rightarrow 2,05 \pm 0,15$  ммоль/л (на 20%  $p < 0,01$ ) и  $2,39 \pm 0,21 \rightarrow 1,71 \pm 0,13$  ммоль/л (на 20%  $p < 0,01$ ), соответственно.

Относительно негативным фактом стационарной диетотерапии является традиционное снижение уровня ХС ЛПВП на фоне проводимого лечения. Результаты данного исследования также зафиксировали эту тенденцию, но в меньшей степени выраженную у пациентов с модифицированной диетотерапией. Так, у пациентов ГС снижение уровня ХС ЛПВП составило 12% ( $p < 0,05$ ) с  $0,97 \pm 0,04$  до  $0,85 \pm 0,04$  ммоль/л, а у пациентов ОГ – 8% с  $1,14 \pm 0,06$  до  $1,05 \pm 0,04$  ммоль/л ( $t=1,31$  ( $p > 0,05$ )). Это нашло отражение в динамике КА: у пациентов ГС он остался практически неизменным, а у пациентов ОГ снизился достоверно с  $3,01 \pm 0,24$  до  $2,29 \pm 0,15$  (на 24%  $p < 0,01$ ).

Показатели состояния гепатобилиарной системы (общего билирубина, АСТ, АЛТ), калия, уровня гликемии после проведенного курса диетотерапии не выявили существенных различий в их динамике между исследуемыми группами. Безопасность проведенного курса оценивалась по динамике показателей белкового обмена (биохимический анализ крови, расчет скорости клубочковой фильтрации) и по динамике общего анализа крови.

Следует уточнить, что показатели белкового обмена (мочевины, мочевой кислоты,

креатинина) у значительного большинства пациентов исходно превышали нормальные значения, и у многих больных при первичном обследовании было диагностировано нарушение пуринового обмена.

Характер изменения изучаемых показателей в процессе диетотерапии имел преимущественно однонаправленные тенденции в обеих исследуемых группах и характеризовался умеренным увеличением указанных параметров в пределах референсных и субреференсных значений. Так, у пациентов ГС уровень мочевины крови в результате лечения снизился с  $6,66 \pm 0,64$  до  $6,39 \pm 0,75$  ммоль/л (на 4%,  $p > 0,05$ ), уровень мочевой кислоты повысился с  $363,9 \pm 14,9$  до  $382,4 \pm 19,3$  ммоль/л (на 5%,  $p > 0,05$ ), а уровень креатинина повысился более существенно - с  $75,5 \pm 3,51$  до  $88,2 \pm 5,54$  мкмоль/л (на 17%,  $p > 0,05$ ).

У пациентов, получающих рацион, обогащенный СПП, уровень мочевины крови заметно повысился с  $5,76 \pm 0,35$  до  $6,53 \pm 0,61$  ммоль/л (на 13%,  $p > 0,05$ ), уровень креатинина также несколько повысился с  $81,5 \pm 4,26$  до  $85,0 \pm 4,19$  мкмоль/л (на 4%,  $p > 0,05$ ), а уровень мочевой кислоты остался практически неизменным.

Иными словами, динамика мочевины и мочевой кислоты после проведенного курса диетотерапии имела некоторую отрицательную тенденцию, но без существенного различия между исследуемыми группами больных и в пределах допустимых колебаний значений.

Учитывая динамику показателей белкового обмена после проведенного курса диетотерапии, для определения прогностически значимых воздействий этого на организм в целом и функцию почек в частности, был произведен расчет у пациентов скорости клубочковой фильтрации - СКФ (таблица 74).

Таблица 74 – Динамика скорости клубочковой фильтрации в результате проведенного курса диетотерапии с включением СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель	Д	НКД	t критерий (p)	НКД+СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ	t критерий (p)
СКФ, мл/мин	0	$134,5 \pm 7,43$	1,68	$136,9 \pm 11,2$	0,87
	21	$116,6 \pm 7,60$		$123,9 \pm 9,99$	

Согласно полученным данным, в результате проведенного курса диетотерапии у пациентов и группы сравнения и основной группы отмечено снижение СКФ с  $134,5 \pm 7,43$  до  $116,6 \pm 7,60$  мл/мин. (на 13%,  $p > 0,05$ ) и с  $136,9 \pm 11,2$  до  $123,9 \pm 9,99$  мл/мин. (на 9,5%,  $p > 0,05$ ), соответственно. Однако следует подчеркнуть, что колебания данного параметра имели лишь некоторую отрицательную тенденцию и остались с уверенностью в пределах

нормальных значений ( $\geq 90$  мл/мин).

В результате проведенного лечения (медикаментозной и диетотерапии) не выявлено существенных изменений в параметрах общего анализа крови: не отмечено значимого снижения уровня гемоглобина и/или значимого повышения уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, значимого колебания количества тромбоцитов и т.д. Это является положительным фактом лечения и косвенно свидетельствует о его безопасности.

В результате анализа данных ЭКГ была выявлена недостоверная положительная динамика в виде снижения глубины зубца Т в  $V_5 - V_6$  на 0,5 – 1,2 мм, что свидетельствовало о снижении перегрузки левых отделов сердца.

По данным эхокардиографии на фоне 21-дневного курса лечения в основной группе больных были отмечены более низкие объемные показатели внутрисердечной гемодинамики. Так было обнаружено статистически значимое увеличение фракции выброса ЛЖ на 4,5% ( $p=0,01$ ). Диетотерапия способствовала снижению ремоделирования ЛЖ в виде уменьшения конечного диастолического объема на 5,6% ( $p=0,01$ ) и конечного систолического объема – на 5,9% ( $p=0,003$ ), при этом в группе сравнения отмечалась только тенденция к их уменьшению.

Показатели центральной гемодинамики при первичном обследовании были зафиксированы в пределах субнормальных значений и статистически значимо не различались между группами. Проведенный курс лечения оказал значительный позитивный эффект на параметры центральной гемодинамики, но значительно более выраженный у пациентов получающих СПП (таблица 75).

Таблица 75 – Динамика показателей центральной гемодинамики в результате проведенного курса диетотерапии с включением СПП с СБ, ПНЖК  $\omega$ -3 и РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель	Д	НКД	t критерий (p)	НКД+СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ	t критерий (p)
САД, мм рт.ст.	0 21	137,2 $\pm$ 2,72 124,4 $\pm$ 1,47	4,15 ( $<0,001$ )	142,4 $\pm$ 3,08 119,1 $\pm$ 1,11	7,09 ( $<0,001$ )
ДАД, мм рт.ст.	0 21	84,6 $\pm$ 1,36 79,4 $\pm$ 0,74	3,39 ( $<0,01$ )	87,0 $\pm$ 2,26 76,0 $\pm$ 0,89	4,53 ( $<0,001$ )
ЧСС, уд/мин.	0 21	69,9 $\pm$ 1,41 67,4 $\pm$ 1,14	1,39	73,7 $\pm$ 1,94 67,1 $\pm$ 1,07	2,96 ( $<0,01$ )

В частности, уровень САД в ГС и ОГ статистически значимо снизился со 137,2  $\pm$  2,72 до 124,4  $\pm$  1,47 мм рт.ст. (на 9%  $p<0,001$ ) и со 142,4  $\pm$  3,08 до 119,1  $\pm$  1,11 мм рт.ст. (на 16%  $p<0,001$ ).

Уровень ДАД статистически значимо снизился с  $84,6 \pm 1,36$  до  $79,4 \pm 0,74$  мм рт.ст. (на 6%  $p < 0,01$ ) и с  $87,0 \pm 2,26$  до  $76,0 \pm 0,89$  мм рт.ст. (на 13%  $p < 0,001$ ). ЧСС в результате проведенного курса лечения статистически значимо снизилась у пациентов ОГ (на 9%  $p < 0,01$ ), а у пациентов КГ осталась практически неизменной, но в пределах нормальных значений. Снижение массы тела, стабильность показателей центральной гемодинамики способствовали повышению толерантности к физической нагрузке (таблица 76), о чем можно судить по увеличению количества метров пройденных человеком средним темпом за 6 минут (тест с 6-ти минутной ходьбой).

Анализ результатов показал статистически значимое увеличение переносимости физической нагрузки в обеих наблюдаемых группах, но заметно более выраженное у пациентов ОГ (получающих модифицированный рацион питания).

Таблица 76 – Динамика толерантности к физической нагрузке в результате проведенного курса диетотерапии с включением СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель	Д	НКД	t критерий (p)	НКД + СПП с СБ, ПНЖК $\omega$ -3 и РПВ	t критерий (p)
Тест с 6-ти минутной ходьбой, м	0	$308 \pm 22,4$	14,6	$309 \pm 11,5$	26,3
	21	$329 \pm 22,5$	(<0,001)	$342 \pm 13,0$	(<0,001)

А именно, результаты теста с 6-ти минутной ходьбой у пациентов КГ увеличились с  $308 \pm 22,4$  м до  $329 \pm 22,5$  м (на 7%  $p < 0,001$ ), а у пациентов ОГ с  $309 \pm 11,5$  м до  $342 \pm 13,0$  м (на 11%  $p < 0,001$ ).

Результаты исследования показали, что пациенты хорошо переносили проводимую диетотерапию, каких-либо побочных явлений и аллергических реакций отмечено не было. Отмечены хорошие органолептические свойства (цвет, запах, вкус, консистенция) применяемого СПП и диетотерапии в целом (в среднем по 5 баллов).

Таким образом, результаты лечение пациентов с ГЛП ИБ типа продемонстрировали ряд заслуживающих внимание клинических эффектов:

- благоприятные органолептические свойства разработанного продукта и хорошую переносимость проведенного курса диетотерапии;
- выраженное позитивное влияние на параметры центральной гемодинамики, проявляющееся в статистически значимо большем относительно исходного уровня и группы сравнения снижении величин САД ( $p < 0,001$ ), ДАД ( $p < 0,001$ ) и ЧСС ( $p < 0,01$ ) в результате проведенного курса лечения;

- выраженное позитивное влияние на параметры липидограммы крови, проявляющееся в статистически значимо большем снижении уровней ОХС ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ) и КА ( $p < 0,05$ ) в результате проведенного курса лечения;
- умеренное позитивное (но без доказанной статистической значимости) влияние на показатели композиционного состава тела, проявляющееся большей редукцией МТ, ЖМ тела и ОЖ организма в сравнении с диетотерапией без СПП;
- умеренное позитивное (но без доказанной статистической значимости) влияние на параметры энергетического обмена и обмена макронутриентов, проявляющееся меньшим снижением величины ЭП после проведенной диетотерапии, меньшим снижением СОЖ и СОЖ/МТ, и наоборот, увеличением СОУ, СОУ/МТ и УОО в сравнении с диетотерапией без СПП;
- доказанную безопасность клинического применения СПП на фоне традиционной диетотерапии больных с ГЛП.

## **5.2. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта с пониженным содержанием жира и модификацией жирнокислотного состава у больных с гиперлиппротеидемией ПБ типа**

Целью настоящего исследования явилась оценка динамики показателей липидного профиля у 40 пациентов с ГЛП ПБ типа, получающих оптимальную терапию статинами, на фоне стандартной низкокалорийной диеты и СПП с низким содержанием жира и модификацией жирнокислотного состава (СПП с НСЖ и М).

Критерием включения были нецелевые значения ХС ЛПНП (более 1,5 ммоль/л) на фоне оптимальной терапии статинами (розувастатин более 20 мг/сут или аторвастатин 40 мг/сутки, или симвастатин более 80 мг/сут.). Результаты исследования липидного спектра крови в динамике представлены в таблице 77.

Исходно в обеих группах средние значения показателей липидограммы находились в пределах референсных (но не целевых) значений. Сравнение групп между собой установило их сопоставимость по показателям атерогенных фракций ЛП: уровень ОХС в ОГ был равен  $5,47 \pm 0,85$  ммоль/л, в ГС  $5,71 \pm 1,13$  ммоль/л ( $p=0,463$ ); уровень ХС ЛПНП в ОГ был равен  $3,62 \pm 0,69$  ммоль/л, в ГС -  $3,56 \pm 1,03$  ммоль/л ( $p=0,823$ ), уровень ХС ЛПОНП в ОГ  $0,83 \pm 0,57$  ммоль/л, в ГС -  $0,81 \pm 0,35$  ммоль/л ( $p=0,89$ ), что позволило анализировать эти показатели в динамике.

При этом группы оказались несопоставимы по содержанию ХС ЛПВП (в ОГ -  $1,05 \pm 0,28$  ммоль/л, в ГС -  $1,49 \pm 0,33$  ммоль/л,  $p = 0077$ ) и ТГ (в ОГ =  $3,03 \pm 0,80$  ммоль/л, в КГ =

1,42 ± 0,49 ммоль/л, p<0,01), в связи с чем эти показатели не вошли в последующий анализ.

Таблица 77 – Динамика параметров липидного спектра крови под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с НСЖ и М (М±м)

Показатель	Исходно			Через 2 недели			Через 4 недели		
	НКД + СПП	НКД	p	НКД+ СПП	НКД	p	НКД+ СПП	НКД	p
ОХС, ммоль/л	5,47 ±0,85	5,71 ±1,13	0,463	4,34 ±0,58	5,56 ±0,79	<0,000 1	3,67 ±0,73	4,80 ±0,64	<0,00 01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,62 ±0,69	3,56 ±1,03	0,823	2,68 ±0,51	3,25 ±0,71	0,006	2,24 ±0,72	2,88 ±0,59	0,003
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05 ±0,28	1,49 ±0,33	0,007	0,98 ±,25	1,37 ±0,31	0,0008	0,99 ±0,18	1,20 ±0,31	0,015
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,83 ±0,57	0,81 ±0,35	0,88	0,59 ±0,21	0,79 ±0,34	0,029	0,45 ±0,22	0,71 ±0,35	0,009
ТГ, ммоль/л	3,03 ±0,80	1,42 ±0,49	<0,0 1	2,22 ±0,37	1,49 ±0,50	<0,000 1	1,86 ±0,60	1,51 ±0,80	0,124
КА	2,21 ±0,81	2,04 ±0,85	0,52	1,77 ±0,57	1,95 ±0,74	0,4	1,42 ±0,72	1,94 ±0,90	0,05

Анализ уровня ОХС в динамике показал, что на фоне НКД у больных отмечается его статистически значимое снижение. При этом включение в рацион СПП позволило получить дополнительную редукцию ОХС: в ОГ уровень ОХС через 2 недели снизился на 1,13 ± 0,56 ммоль/л (-20,3%, p<0,0001), а через 4 недели – на 1,80 ± 1,09 ммоль/л (-32,9%, p<0,0001), в то время как в ГС (НКД) через 2 недели от начала лечения выявлена лишь тенденция к снижению на 0,15 ± 0,46 ммоль/л (p=0,16), а через 4 недели – показатель статистически значимо снизился на 0,90 ± 0,93 ммоль/л (-15,7%, p=0,0003).

При межгрупповом статистическом анализе было установлено, что различия имели высокую степень статистической значимости во второй и третьей точках наблюдения: через 2 недели в ОГ уровень ОХС составил 4,34 ± 0,58 ммоль/л, в ГС - 5,56 ± 0,79 ммоль/л. (p<0,0001), через 4 недели: в ОГ - 3,67 ± 0,73 ммоль/л., в ГС - 4,80 ± 0,64 ммоль/л (p<0,0001) (рисунок 29).

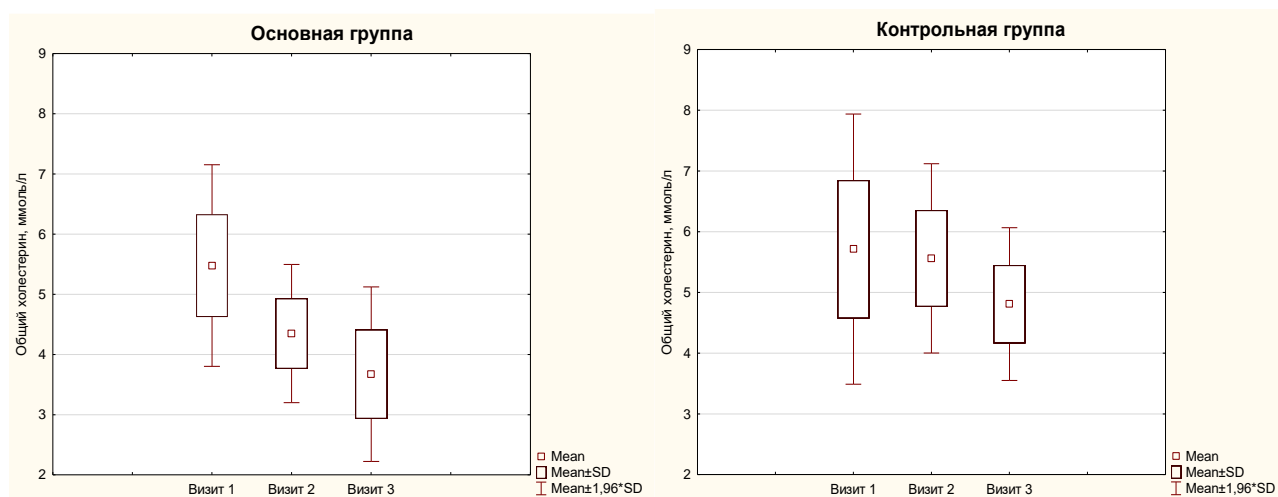
Средние значения ХС ЛПНП, несмотря на проводимую ДТ, были выше целевых значений в течение всего периода наблюдения, то есть достичь основной цели диетотерапии

в обозначенные исследованием сроки не удалось. В тоже время, различные диетологические подходы показали различную эффективность.

На фоне стандартной НКД через 2 недели наблюдалось снижение ХС ЛПНП на  $0,31 \pm 0,43$  ммоль/л (8,7%,  $p=0,0046$ ), а через 4 недели - на  $0,68 \pm 0,87$  ммоль/л (19,1%,  $p=0,0024$ ). На фоне НКД с включением СПП удалось достичь большего успеха - ХС ЛПНП через 2 недели снизились в среднем на  $0,94 \pm 0,48$  ммоль/л (-25,9%,  $p<0,0001$ ), а через 4 недели - на  $1,38 \pm 0,96$  (-38,1%,  $p<0,0001$ ).

Межгрупповой статистический анализ показал статистическую значимость различий при динамическом наблюдении: во второй точке значения составили  $2,68 \pm 0,51$  и  $3,25 \pm 0,71$  ммоль/л в ОГ и ГС соответственно ( $p=0,006$ ), в третьей точке -  $2,24 \pm 0,72$  и  $2,88 \pm 0,59$  ммоль/л, при  $p=0,003$ .

## ОХС



## ХС ЛПНП

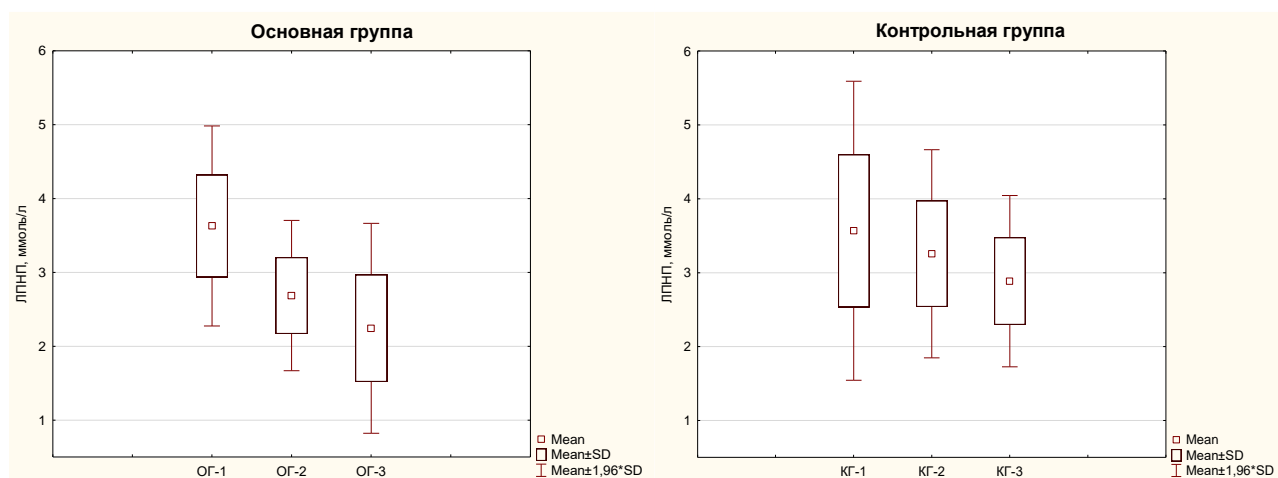
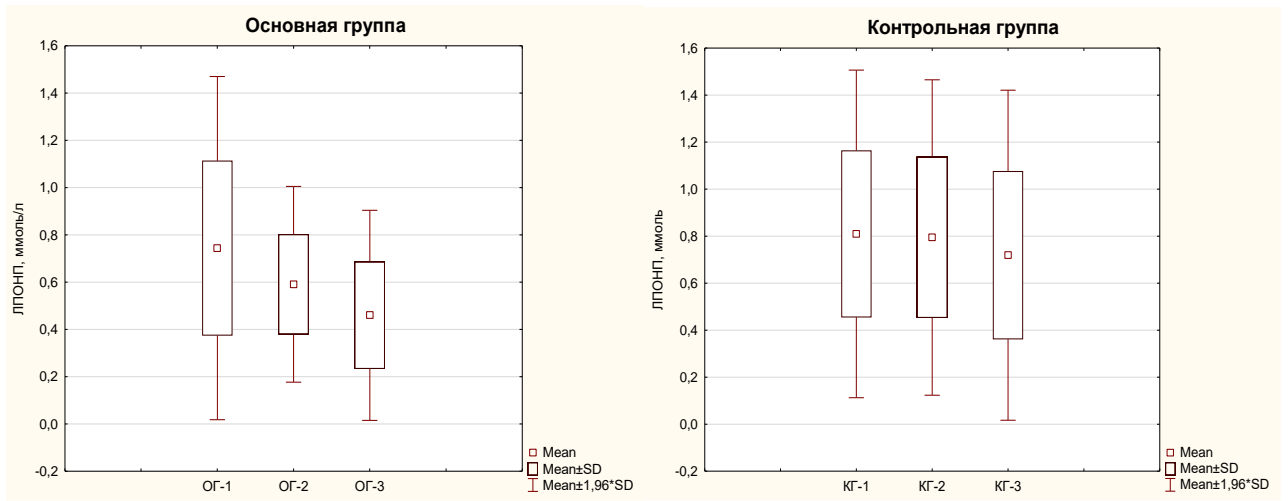
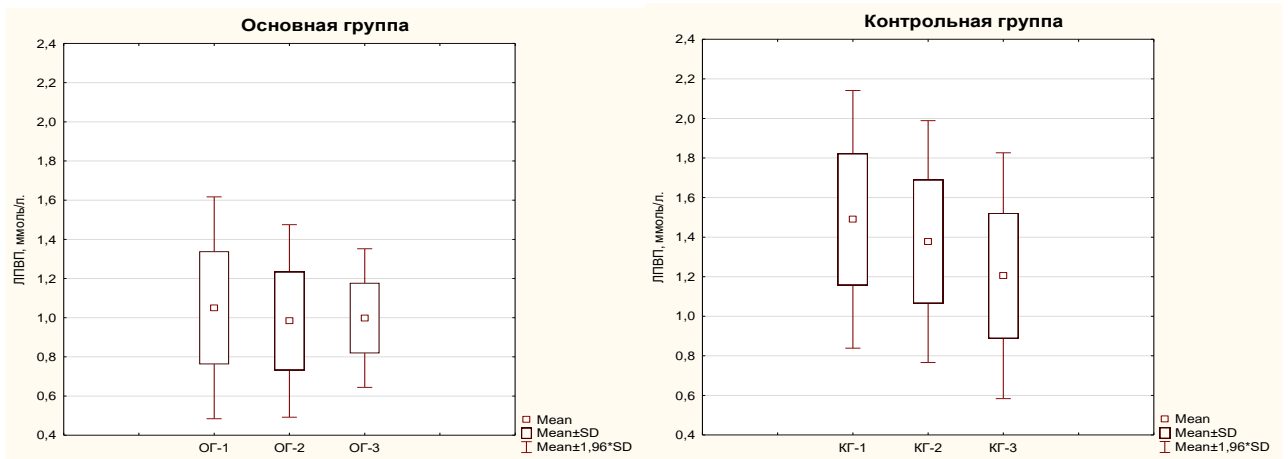


Рисунок 29 – Диаграммы показателей липидного спектра крови у больных на фоне лечения.

ХС ЛПОНП



ХС ЛПВП



ТГ

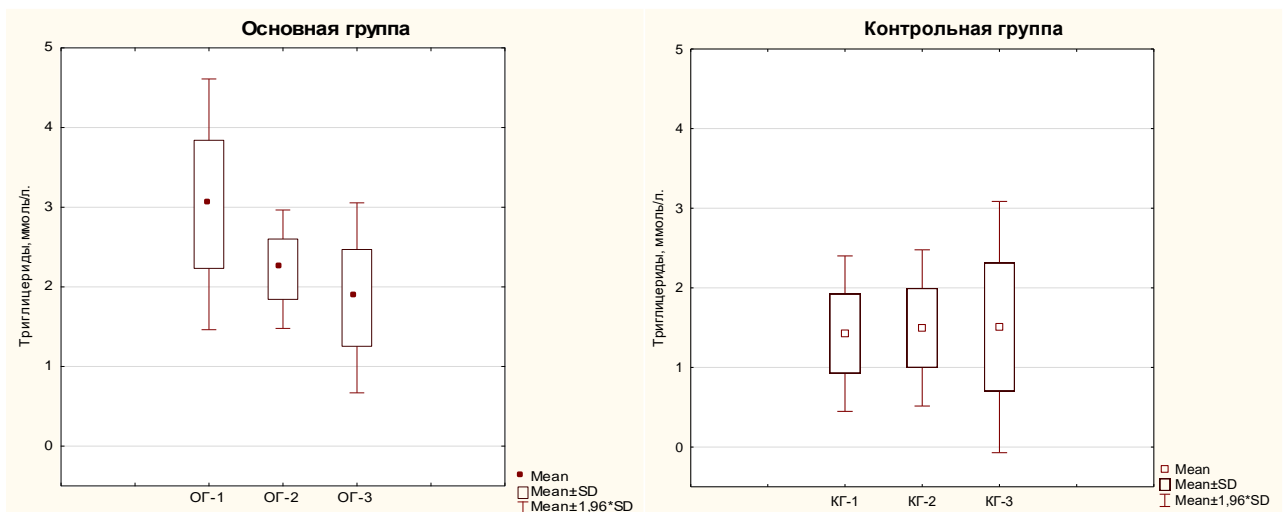


Рисунок 29 – Диаграммы показателей липидного спектра крови у больных на фоне лечения (продолжение).



## Коэффициент атерогенности

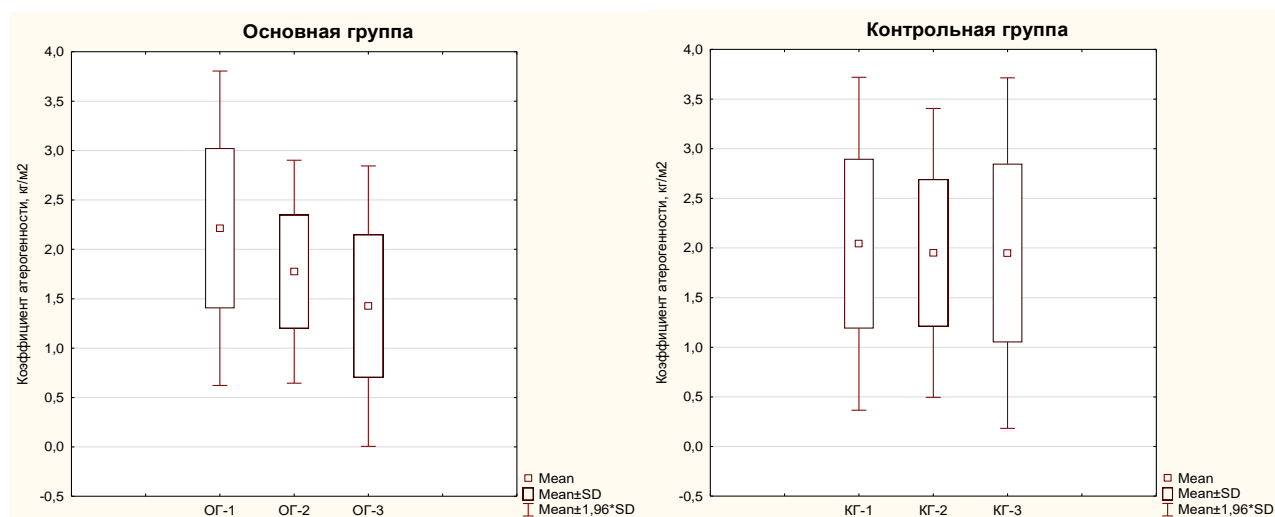


Рисунок 29 – Диаграммы показателей липидного спектра крови у больных на фоне лечения (продолжение).

Анализ уровня ХС ЛПОНП показал схожую с ХС ЛПНП динамику. В обеих группах отмечалось снижение ХС ЛПОНП на фоне лечения: в ОГ показатель снизился через 2 недели от начала наблюдения на  $0,24 \pm 0,40$  ммоль/л (-28,9%,  $p=0,015$ ) и составил  $0,59 \pm 0,21$  ммоль/л, а через 4 недели – на  $0,37 \pm 0,61$  ммоль/л (-44,5%,  $p=0,013$ ) и составила  $0,45 \pm 0,22$  ммоль/л.

В ГС уровень ХС ЛПОНП в течение всего периода наблюдения статистически значимо не изменялся - через 2 недели была выявлена тенденция к снижению этого показателя на  $0,015 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p=0,5$ ), через 4 недели – на  $0,09 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p=0,058$ ).

По результатам межгруппового статистического анализа было показано наличие статистически значимых различий в уровне ХС ЛПОНП, начиная со 2 недели лечения (при  $p=0,029$ ), которые сохранялись и через 4 недели терапии ( $p=0,009$ ).

Анализ КА в динамике показал его статистически значимое снижения в ОГ, а также наличие сильной тенденции (близкой к статистической значимости) к снижению в ГС. В ОГ показатель снизился за первые 2 недели с  $2,21 \pm 0,81$  до  $1,77 \pm 0,57$  ммоль/л – на  $0,44 \pm 0,58$  ммоль/л (-19,9%,  $p=0,003$ ), а за 4 недели – до  $1,42 \pm 0,72$  (-35,2%,  $p=0,003$ ). В ГС значение КА снизилось на  $0,09 \pm 1,1$  ммоль/л ( $p=0,3$ ) и не изменилось до конца наблюдения.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сформулировать следующие выводы:

1. У больных с с ГЛП ИБ типа на фоне ожирения, получающих оптимальные дозы статинов и не достигшие целевых значений атерогенных липопротеидов, назначение НКД в

течение 30 суток позволяет снизить уровень ОХС на 15,7% ( $p=0,0003$ ) и ЛПНП на 19,1% ( $p=0,0024$ ).

2. Дополнительное включение в диету СПП с НСЖ и М позволяет повысить эффективность НКД в отношении ее антиатерогенного эффекта и добиться редукции ОХС на 32,9% ( $p<0,0001$ ), ХС ЛПНП на 38,1% ( $p<0,0001$ ), ХС ЛПОНП на 44,5% ( $p=0,013$ ) и КА на 35,2% ( $p=0,003$ ).

Результаты позволяют заключить, что у больных с ГЛП ИБ типа и Ож, имеющих нецелевые значения атерогенных ЛП на фоне терапии статинами, целесообразно использовать НКД и СПП с НСЖ и М, что позволяет достичь дополнительного снижения ХС ЛПНП более чем на 44% без увеличения медикаментозной нагрузки на больного. Это более эффективно, чем вспомогательные лекарственные препараты – блокаторы всасывания ХС или фибраты.

### **5.3. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного фитостеринами и витамином Е, у пациентов с гиперлиппротеидемией ПА типа**

Цель настоящего исследования - оценить переносимость, гиполипидемическое и антиоксидантное действие диетотерапии с включение СПП, обогащенного фитостеринами и витамином Е (СПП с ФС+Е) у 50 больных с ГЛП ПА типа.

Возрастная характеристика и клинический статус больных представлены в таблицах 78 и 79, из которых видно, что группы больных были полностью сопоставимы по гендерному признаку, возрасту, массе тела и клиническому статусу.

Таблица 78 – Характеристика больных включенных в исследование ( $M\pm m$ )

Показатель	Группа сравнения	Основная группа	t критерий (p)
Количество, человек	25	25	-
Возраст, лет	$55,6 \pm 1,65$	$53,2 \pm 2,54$	0,79
Пол, кол. М/Ж	40%/60%	20%/80%	-
Рост, м	$165,6 \pm 1,73$	$163,4 \pm 1,89$	0,86
Масса тела, кг	$106,4 \pm 3,20$	$104,8 \pm 6,68$	0,38

Таблица 79 – Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов

Показатель	НКД	НКД+ СПП с ФС+Е
Ишемическая болезнь сердца	5	3
Атеросклероз периферических артерий	13	11
АГ	23	22
ГЛП	15	15
Избыточная масса тела или Ож	25	23
Нарушения углеводного обмена	8	9
Заболевания ЖКТ	12	11
Заболевания ОПА	8	8
Заболевания нервной системы	6	3
Заболевания щитовидной железы	7	6

Статистическая обработка полученных результатов продемонстрировала, что исследуемые группы больных исходно были сопоставимы по основным параметрам клинико-биохимического статуса (таблица 80).

Таблица 80 – Характеристика больных, включенных в исследование ( $M \pm m$ )

Показатель	НКД	НКД+ СПП с ФС+Е	t критерий (p)
САД, мм рт.ст.	140,4 $\pm$ 2,78	143,2 $\pm$ 2,91	0,70
ДАД, мм рт.ст.	86,0 $\pm$ 1,50	88,4 $\pm$ 1,52	1,12
ОХС, ммоль/л	5,22 $\pm$ 0,14	5,14 $\pm$ 0,28	0,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,28 $\pm$ 0,13	3,11 $\pm$ 0,23	0,64
Глюкоза, ммоль/л	5,84 $\pm$ 0,13	5,66 $\pm$ 0,32	0,52
Креатинин, мг/дл	75,1 $\pm$ 3,71	73,0 $\pm$ 2,65	0,46
Витамин Е, мг/дл	1,57 $\pm$ 0,06	1,54 $\pm$ 0,07	0,33
ОкЛНП, ммоль/л	1,71 $\pm$ 0,33	1,74 $\pm$ 0,12	0,08

Обращает внимание, что 84% пациентов основной группы (НКД+СПП) и 80% пациентов группы сравнения предъявляли жалобы на боли в области сердца в покое и/или при физической нагрузке, 80% пациентов ОГ и 60% пациентов ГС – на одышку при физической нагрузке, более 90% пациентов обеих групп – на периодическое повышение артериального давления, сопровождающееся соответствующей клинической симптоматикой (головной болью и/или головокружением).

В результате проведенного курса лечения, практически у всех больных, но в большей степени у больных ОГ, отмечена положительная динамика клинической симптоматики: снижение частоты, продолжительности и интенсивности кардиалгий, уменьшение одышки, нивелирования отеков и т.д.

Согласно данным, представленным в таблице 80, величины АД при первичном обследовании статистически значимо не различались между группами. САД составляло в среднем  $143,2 \pm 2,91$  мм рт.ст. в ОГ и  $140,4 \pm 2,78$  мм рт.ст. в ГС ( $t=0,70$ ), ДАД –  $88,4 \pm 1,52$  мм рт.ст. и  $86,0 \pm 1,50$  мм рт.ст., соответственно ( $t=1,12$ ). ЧСС – у пациентов ОГ до лечения зафиксирована в среднем на уровне  $76,9 \pm 1,95$  уд. в мин., а у пациентов ГС статистически значимо ниже –  $68,6 \pm 1,30$  уд.в мин. ( $t=3,54$ ).

В результате проведенного курса диетотерапии в группе пациентов, получающих НКД, выявлено снижение САД на 4%, ДАД – на 6%, ЧСС – на 2% (набл. 81). Модификация диетотерапии (включение в нее СПП) способствовала усилению гипотензивного эффекта проводимой диетотерапии, проявляющемуся в статистически значимом снижении уровня САД с  $143,2 \pm 2,91$  до  $119,2 \pm 1,86$  (на 17%,  $p<0,001$ ), уровня ДАД с  $88,4 \pm 1,52$  до  $75,6 \pm 1,42$  (на 14,5%,  $p<0,001$ ), урежении ЧСС с  $76,9 \pm 1,95$  до  $68,7 \pm 1,29$  (на 11%,  $p<0,01$ ).

Таблица 81 – Динамика показателей центральной гемодинамики в результате проведенного курса диетотерапии с включением СПП с ФС+Е ( $M \pm m$ )

Показатель	Дн.	НКД	$\Delta$ , %	НКД+ СПП с ФС+Е	$\Delta$ , %
САД, мм рт. ст.	0	$140,4 \pm 2,78$		$143,2 \pm 2,91$	
	30	$135,0 \pm 2,62$	-4	$119,2 \pm 1,86^{***}$	-17
ДАД, мм рт. ст.	0	$86,0 \pm 1,50$		$88,4 \pm 1,52$	
	30	$80,6 \pm 1,05$	-6	$75,6 \pm 1,42^{***}$	-14,5
ЧСС, уд/мин.	0	$68,6 \pm 1,30$		$76,9 \pm 1,95$	
	30	$67,3 \pm 0,89$	-2	$68,7 \pm 1,29^{**}$	-11

Примечание: \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  – по сравнению с исходным уровнем

Проведенный курс комбинированного лечения способствовал примерно одинаковой удовлетворительной редукции массы тела в обеих наблюдаемых группах больных (таблица 82).

Таблица 82 – Динамика антропометрических показателей и композиционного состава тела больных под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с ФС+Е (М±м)

Показатель	Дн	НКД	Δ, %	НКД+ СПП с ФС+Е	Δ, %
Вес, кг	0	106,4 ± 3,20		104,8 ± 6,68	
	10	102,7 ± 2,93	-3,5	101,2 ± 6,26	-3,5
	30	101,5 ± 2,91	-4,5	100,5 ± 6,28	-4
Рост, см		165,6 ± 1,73		163,4 ± 1,89	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0	38,8 ± 1,03		38,7 ± 2,11	
	10	37,5 ± 0,93	-3,5	37,9 ± 1,96	-3,5
	30	37,0 ± 0,93	-4,5	37,7 ± 1,94	-4
ОТ, см	0	121,9 ± 2,62		112,9 ± 4,36	
	10	119,0 ± 2,37	-2	109,9 ± 4,20	-3
	30	117,2 ± 2,35	-4	108,2 ± 3,92	-4
ОБ, см	0	115,8 ± 2,10		122,5 ± 3,23	
	10	114,2 ± 1,96	-1	120,3 ± 3,02	-2
	30	112,5 ± 1,83	-3	117,8 ± 3,02	-4
ОТ/ОБ	0	1,05 ± 0,02		0,92 ± 0,02	
	10	1,04 ± 0,02	-1	0,91 ± 0,02	-1
	30	1,04 ± 0,01	-1	0,92 ± 0,02	0
Жировая масса, кг	0	49,7 ± 2,10		48,7 ± 4,34	
	10	47,6 ± 1,96	-4	47,5 ± 4,13	-2,5
	30	48,0 ± 1,97	-3,5	46,6 ± 4,13	-4
Общая жижкость, кг	0	41,8 ± 1,35		42,6 ± 2,43	
	10	40,6 ± 1,30	-3	40,3 ± 1,99	-5,4
	30	40,1 ± 1,28	-4	40,6 ± 2,00	-4,6
Тощая масса, кг	0	56,7 ± 1,82		55,7 ± 3,11	
	10	55,2 ± 1,75	-2	54,4 ± 2,72	-2
	30	53,5 ± 1,70	-5	54,9 ± 2,69	-1,5
Мышечная масса, кг	0	31,1 ± 1,10		31,3 ± 1,76	
	10	30,4 ± 1,08	-2,5	30,6 ± 1,61	-2
	30	30,5 ± 1,05	-2	31,0 ± 1,77	0

В частности, у пациентов ОГ масса тела снизилась за 30-дневный курс лечения с  $104,8 \pm 6,68$  кг до  $100,5 \pm 6,28$  кг (на 4,3 кг, 4% в среднем), а у пациентов ГС с  $106,4 \pm 3,20$  кг до  $101,5 \pm 2,91$  кг (на 4,9 кг, 4,5% в среднем). ИМТ уменьшился на 4% у больных ОГ и на 4,5% у пациентов, получающих базовый рацион.

Похожая тенденция выявлена и в динамике антропометрических показателей. ОТ у пациентов ОГ уменьшился с  $112,9 \pm 4,36$  см до  $109,9 \pm 4,20$  см (на 3,0 см, 3%) через 10 дней и до  $108,2 \pm 3,92$  (на 4,6 см, 4%) через 30 дней ДТ, в то время как в группе сравнения ОТ уменьшился с  $121,9 \pm 2,62$  см до  $119,0 \pm 2,37$  см (на 2,9 см, 2%) и до  $117,2 \pm 2,35$  см (на 4,7 см, 4%), соответственно. ОБ в ОГ уменьшился с  $122,5 \pm 3,23$  см до  $120,3 \pm 3,02$  см (на 2,2 см, 2%) через 10 дней и до  $117,8 \pm 3,02$  (на 4,7 см, 4%) через 30 дней диетотерапии, а в группе сравнения, соответственно, с  $115,8 \pm 2,10$  см до  $114,2 \pm 1,96$  см (на 1,6 см, 1%) и до  $112,5 \pm 1,83$  см (на 3,3 см, 3%). Соотношение ОТ/ОБ в результате проведенного курса диетотерапии и в группе с СПП и в ГС не изменилось.

Иными словами, проведенный курс диетотерапии способствовал клинически значимому, в одинаковой степени выраженному позитивному воздействию на параметры массы тела и антропометрии в обеих наблюдаемых группах больных. Сохранение и преумножение достигнутого результата во многом зависит от направления происходящего при этом изменения композиционного состава тела.

Анализ результатов композиционного состава тела продемонстрировал благоприятные изменения изучаемых показателей в результате лечения в обеих группах больных, несколько более выраженные у пациентов, получающих СПП. При этом, редукция жировой массы тела (ЖМТ) в ОГ составила за 30 дневный курс лечения в среднем 4% от исходного: с  $48,7 \pm 4,34$  кг до  $46,6 \pm 4,13$  кг, а в ГС – 3,5%: с  $49,7 \pm 2,10$  кг до  $48,0 \pm 1,97$  кг.

Схожая тенденция выявлена в динамике изменения общей жидкости (ОЖ) организма больных, которая показала уменьшение количества ОЖ у пациентов с СПП с  $42,6 \pm 2,43$  л до  $40,6 \pm 2,00$  л (на 4,6%), у пациентов ГС – с  $41,8 \pm 1,35$  л до  $40,1 \pm 1,28$  л (на 4%), соответственно. Эти данные можно расценивать как умеренное более выраженное дегидратационное действие (но без достаточной степени статистической значимости) рациона, обогащенного СПП.

У пациентов, получающих базовый рацион проведенный курс диетотерапии сопровождался также уменьшением тощей массы тела (ТМ) - за 10 дней лечения на 2% (с  $56,7 \pm 1,82$  до  $55,2 \pm 1,75$  кг), а за 30 дней лечения на 5% (с  $56,7 \pm 1,82$  до  $53,5 \pm 1,70$  кг).

У пациентов, получающих модифицированный рацион редукция ТМ зафиксирована на 2% (с  $55,7 \pm 3,11$  до  $54,4 \pm 2,72$  кг) за 10 дней лечения и 1,5% (с  $55,7 \pm 3,11$  до  $54,9 \pm 2,69$

кг) по окончании курса диетотерапии.

Отдельно стоит отметить изменения в мышечной массе (ММ) тела больных. В ГС за 30 день лечения выявлена редукция ММ на 2% от исходного уровня (с  $31,1 \pm 1,10$  кг до  $30,5 \pm 1,05$  кг), что является традиционным нежелательным эффектом диетотерапии редуцированной калорийности, обусловленным дефицитом содержания белка в рационе и резким переходом пациентов с привычного рациона питания на стационарную диетотерапию.

У пациентов получающих модифицированный рацион питания проведенный курс лечения по результатам БИА не сопровождался редукцией ММ, что является прогностически благоприятным фактом проведенного курса лечения для контроля МТ в амбулаторных условиях и профилактики рецидива ожирения.

В целом, следует отметить, что представленные данные не получили статистической значимости и позволяют говорить лишь о некоторых тенденциях по изменению состава тела больных, более выраженному и прогностически более благоприятному у пациентов, получающих диетотерапию обогащенную СПП.

Анализ результатов проведенного исследования энергетического обмена (таблица 83) показал, что обогащение базисного рациона больных с атерогенной дислипидемией специализированным пищевым продуктом способствовало позитивному воздействию на параметры энергетического обмена и обмена макронутриентов (белков, жиров и углеводов).

Таблица 83 – Динамика показателей энергетического обмена больных под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с ФС+Е ( $M \pm m$ )

Показатель	Дн	НКД	$\Delta$ , %	НКД+ СПП с ФС+Е	$\Delta$ , %
ЭП, ккал/сутки	0	$1672 \pm 45$		$1586 \pm 68$	
	30	$1555 \pm 48$	-7	$1655 \pm 73$	4
СОУ, г/сутки	0	$101,6 \pm 12,7$		$64,7 \pm 9,42$	
	30	$94,4 \pm 10,1$	-7	$83,9 \pm 13,1$	30
СОЖ, г/сутки	0	$121,3 \pm 7,97$		$122,8 \pm 7,80$	
	30	$109,3 \pm 5,94$	-10	$136,3 \pm 9,45$	11
СОБ, г/сутки	0	$62,8 \pm 1,68$		$51,6 \pm 3,40$	
	30	$61,3 \pm 1,71$	-2	$50,3 \pm 3,15$	2,5

Согласно представленным в таблице данным, у пациентов, получающих НКД, в результате проведенного курса диетотерапии зафиксировано снижение величины ЭП на 7%, СОУ - на 7%, СОЖ – на 10%, умеренное снижение СОБ - на 2% при повышении суточной

экскреции мочевины на 3%. При этом следует снижение величины ЭП, торможение окисления макронутриентов (проявляющееся в уменьшении СОУ, СОЖ и СОБ), является распространенным негативным эффектом низкокалорийной диетотерапии, последствием которого может быть уменьшение энергетических потребностей пациентов и уменьшение потребностей в макронутриентах с высоким риском «набора» жировой массы тела и прогрессированием Ож.

Результаты липидного спектра крови до и после проведенного курса лечения представлены в таблице 84.

Таблица 84 – Динамика показателей липидного спектра крови под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с ФС+Е (М±м)

Показатель	Дн.	НКД	Δ, %	НКД+ СПП с ФС+Е	Δ, %
ОХС, ммоль/л	0	5,22 ± 0,14		5,14 ± 0,28	
	10	4,84 ± 0,13	-7	4,57 ± 0,27	-11
	30	5,05 ± 0,13	-3	4,27 ± 0,19*	-17
ТГ, ммоль/л	0	1,78 ± 0,12		1,60 ± 0,14	
	10	1,68 ± 0,10	-6	1,53 ± 0,15	-5
	30	1,71 ± 0,09	-4	1,48 ± 0,13	-8
ХС ЛПВП, ммоль/л	0	1,14 ± 0,06		1,30 ± 0,07	
	10	1,02 ± 0,07	-10	1,25 ± 0,07	-3
	30	1,08 ± 0,07	-5	1,31 ± 0,06	0
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0	0,81 ± 0,05		0,73 ± 0,07	
	10	0,76 ± 0,05	-6	0,69 ± 0,07	-5
	30	0,78 ± 0,04	-4	0,67 ± 0,06	-8
ХС ЛПНП, ммоль/л	0	3,28 ± 0,13		3,11 ± 0,23	
	10	3,05 ± 0,14	-7	2,62 ± 0,23	-16
	30	3,19 ± 0,14	-3	2,29 ± 0,15**	-26
КА	0	3,97 ± 0,22		3,03 ± 0,18	
	10	4,55 ± 0,34	15	2,75 ± 0,19	-9
	30	4,30 ± 0,31	8	2,37 ± 0,16*	-22

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,01 - по сравнению с исходным уровнем

Применение СПП в комплексе с диетой НКД у пациентов с атерогенной дислипидемией способствовало умеренному повышению у них величины ЭП – с 1586 ± 68 до 1655 ± 73 ккал/сутки (на 4%), значительному повышению СОУ – с 64,7 ± 9,42 до 83,9 ±



13,1 г/сутки (на 30%), повышению СОЖ – с  $122,8 \pm 7,8$  до  $136,3 \pm 9,45$  г/сутки (на 11%) при отсутствии значимого воздействия на обмен белков в организме.

То есть, дополнительное применение СПП на фоне стандартной диетотерапии способствовало нивелированию традиционных побочных эффектов диетотерапии пониженной калорийности. Это можно объяснить дополнительным обогащением НКД фитостеринами при том, что по макронутриентному составу изучаемые рационы не различались.

Уровень САД у больных получающих рацион, обогащенный СПП, в результате лечения статистически значимо снизился на 12 % ( $p < 0,05$ ), а уровень ДАД – на 10% ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения динамика данных показателей составила, соответственно, 8% и 11% ( $p < 0,01$ ).

Анализ полученных результатов показал, что включение СПП в качестве дополнения к базисной диете, за 30-ти дневный курс диетотерапии способствовало статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС с  $5,14 \pm 0,28$  до  $4,27 \pm 0,19$  ммоль/л (на 17% ,  $p < 0,05$ ) и ХС ЛНПН - с  $3,11 \pm 0,23$  до  $2,29 \pm 0,15$  ммоль/л (на 26%,  $p < 0,01$ ), снижению уровня ТГ – с  $1,60 \pm 0,14$  до  $1,48 \pm 0,13$  ммоль/л (на 8%), статистически значимому уменьшению величины КА с  $3,03 \pm 0,18$  до  $2,37 \pm 0,16$  (на 22%,  $p < 0,05$ ).

Иными словами, СПП оказывал выраженное и статистически значимое гиполипидемическое воздействие.

Похожая тенденция изучаемых показателей липидограммы была зафиксирована и у больных ГС, но в значительно меньшей степени выраженности. При этом уровень ОХС в сыворотке крови после 10-ти дней лечения снизился у них в среднем на 7% (с  $5,22 \pm 0,14$  до  $4,84 \pm 0,13$  ммоль/л), а по завершении общего курса диетотерапии лишь на 3% от исходного уровня (с  $5,22 \pm 0,14$  до  $5,05 \pm 0,13$  ммоль/л). Уровень в сыворотке крови ХС ЛПНП через 10 дней диетотерапии снизился в среднем на 7% (с  $3,28 \pm 0,13$  до  $3,05 \pm 0,14$  ммоль/л), а после проведенного курса диетотерапии составил  $3,19 \pm 0,14$  ммоль/л (-3% от исходного).

Динамика уровней ТГ, ХС ЛПОНП в сыворотке крови и КА у пациентов группы сравнения не имела существенного характера и не выявила статистически значимых изменений.

У пациентов, получающих НКД уровень ХС ЛПВП после 10-ти дней лечения снизился с  $1,14 \pm 0,06$  до  $1,02 \pm 0,07$  ммоль/л (на 10% от исходного), а по окончании общего курса лечения составил  $1,08 \pm 0,07$  ммоль/л (-5% от исходного уровня).

У пациентов с ГЛП, получающих модифицированный рацион, уровень в сыворотке крови ХС ЛПВП снизился с  $1,30 \pm 0,07$  до  $1,27 \pm 0,07$  ммоль/л (на 3% от исходного), а по

окончании общего курса лечения вернулся к исходному уровню. Т.е. у пациентов, получающих дополнительно к традиционной диетотерапии СПП не отмечено существенного изменения уровня ХС ЛПВП, что можно расценивать как более благоприятный характер изменения.

Антиоксидантное действие рациона, обогащенного СПП, оценивали по динамике прооксиданта - ОкЛНП и антиоксиданта - витамина Е, до и после проведенного курса диетотерапии (таблица 85).

При этом следует отметить, что концентрация витамина Е в крови у большинства больных исходно находилась в пределах нормальных или субнормальных значений.

По полученным результатам исследования, обогащение рациона питания СПП способствовало снижению напряженности оксидативного стресса. Об этом можно судить по динамике уровня ОкЛНП - мощного проксиданта.

В частности, за 10 дневный период наблюдения зафиксировано снижение данного показателя с  $1,74 \pm 0,12$  до  $1,63 \pm 0,22$  мкг/мл (на 7%), а за 30 дневный период наблюдения - статистически значимое снижение до  $1,35 \pm 0,13$  мкг/мл (на 22%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 85 – Динамика показателей системы ПОЛ-антиоксидантная защита под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с ФС+Е ( $M \pm m$ )

Показатель	Дн.	НКД	$\Delta$ , %	НКД+ СПП с ФС+Е	$\Delta$ , %
Витамин Е, мг/дл	0	$1,57 \pm 0,06$		$1,54 \pm 0,07$	
	10	$1,47 \pm 0,05$	-6	$1,58 \pm 0,08$	-2
	30	$1,54 \pm 0,06$	-1,5	$1,72 \pm 0,07$	-11
ОкЛНП, мкг/мл	0	$1,71 \pm 0,33$		$1,74 \pm 0,12$	
	10	$1,78 \pm 0,28$	4	$1,63 \pm 0,22$	-7
	30	$1,76 \pm 0,29$	3	$1,35 \pm 0,13^*$	-22

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  - по сравнению с исходным уровнем

Уровень витамина Е у пациентов ОГ при короткосрочном наблюдении практически не изменился, а при среднесрочном наблюдении повысился на 11%, т.е. выявил тенденцию к увеличению при длительности соблюдения диетотерапии.

Полученные данные следует расценивать как, статистически доказанное повышение активности компонентов антиоксидантной защиты при одновременном снижении напряженности системы перекисного окисления липидов на фоне диетотерапии, обогащенной СПП.

У пациентов ГС не было изменений изучаемых показателей. Иными словами, отсутствие значимого воздействия базовой диетотерапии на функционирование системы ПОЛ-АОЗ при короткосрочном и среднесрочном наблюдении.

Следует уточнить, что показатели белкового обмена (мочевины, мочевой кислоты, креатинина) у некоторых пациентов исходно превышали нормальные значения, а у отдельного числа больных при первичном обследовании было диагностировано нарушение пуринового обмена (таблица 86).

Характер изменения изучаемых показателей в процессе проведенного курса диетотерапии имел преимущественно однонаправленные тенденции в обеих исследуемых группах и характеризовался умеренным увеличением указанных параметров в пределах референсных и субреференсных значений, особенно в стационарный период наблюдения (через 10 дней лечения).

Так, по результатам среднесрочного наблюдения у пациентов группы сравнения уровень мочевины в сыворотке крови повысился с  $6,30 \pm 0,63$  до  $6,69 \pm 0,62$  ммоль/л (на 6%), уровень мочевой кислоты снизился с  $372,0 \pm 15,5$  до  $361,5 \pm 12,0$  мкмоль/л (на 3%), уровень креатинина повысился - с  $75,1 \pm 3,71$  до  $79,9 \pm 2,24$  мкмоль/л (на 6%).

У пациентов, получающих рацион, обогащенный СПП, в промежуточной и конечной точках зафиксировано повышение уровня мочевины в сыворотке крови с  $4,23 \pm 0,23$  до  $4,79 \pm 0,38$  ммоль/л (на 13%), и до  $4,55 \pm 0,33$  ммоль/л (на 8%), а уровня креатинина крови - с  $73,0 \pm 2,65$  до  $80,0 \pm 3,85$  мкмоль/л (на 10%) и до  $77,1 \pm 3,53$  мкмоль/л (на 6%), соответственно. Содержание в сыворотке крови мочевой кислоты сначала несколько повысилось – с  $359,3 \pm 20,4$  до  $367,4 \pm 25,0$  мкмоль/л (на 2%), а затем снизилось на 3% от исходного уровня (с  $359,3 \pm 20,4$  до  $347,4 \pm 27,0$  мкмоль/л).

Иными словами, динамика мочевины, мочевой кислоты и креатинина в процессе проведения курса диетотерапии имела некоторую отрицательную тенденцию, но без существенного различия между исследуемыми группами больных и в пределах допустимых колебаний значений.

Результаты изучения состояния гепатобилиарной системы (концентрации АСТ, АЛТ, билирубина в сыворотке крови), уровня гликемии после проведенного курса диетотерапии не выявили существенных различий в их динамике между исследуемыми группами.

Таблица 86 – Динамика биохимических показателей под влиянием НКД и СПП с ФС+Е (М±м)

Показатель	Дн.	НКД	Δ, %	НКД+ СПП с ФС+Е	Δ, %
Глюкоза, ммоль/л	0	5,84 ± 0,13		5,66 ± 0,32	
	10	5,26 ± 0,19	-10	5,70 ± 0,23	1
	30	5,60 ± 0,17	-4	5,67 ± 0,27	0
Мочевина, ммоль/л	0	6,30 ± 0,63		4,23 ± 0,23	
	10	6,37 ± 0,70	1	4,79 ± 0,38	13
	30	6,69 ± 0,62	6	4,55 ± 0,33	8
Мочевая кислота, мкмоль/л	0	372,0 ± 15,5		359,3 ± 20,4	
	10	368,0 ± 18,4	-1	367,4 ± 25,0	2
	30	361,5 ± 12,0	-3	347,4 ± 27,0	-3
Креатинин, мкмоль/л	0	75,1 ± 3,71		73,0 ± 2,65	
	10	85,7 ± 5,99	14	80,0 ± 3,85	10
	30	79,9 ± 2,24	6	77,1 ± 3,53	6
АЛТ, Ед/л	0	22,9 ± 2,40		23,4 ± 3,28	
	10	21,7 ± 1,69	-5	23,0 ± 3,22	2
	30	21,0 ± 2,01	-8	22,1 ± 2,67	-6
АСТ, Ед/л	0	20,3 ± 1,31		22,8 ± 2,21	
	10	20,0 ± 0,79	-2	26,1 ± 4,03	14
	30	20,5 ± 1,42	1	20,8 ± 1,75	9
Билирубин общий, ммоль/л	0	9,78 ± 0,40		12,6 ± 1,18	
	10	8,84 ± 0,39	-10	11,4 ± 1,04	-9
	30	8,75 ± 0,33	-11	10,5 ± 1,03	-17
Билирубин прямой, мкмоль/л	0	1,17 ± 0,16		1,57 ± 0,55	
	10	1,14 ± 0,17	-3	1,60 ± 0,65	2
	30	0,95 ± 0,13	-19	1,10 ± 0,32	-30
ГГТ, Ед/л	0	33,7 ± 2,42		38,0 ± 6,03	
	10	29,8 ± 5,64	-11	35,5 ± 6,35	-7
	30	32,1 ± 5,12	-5	37,9 ± 7,75	0
СКФ, мл/мин	0	127,0 ± 5,60		132,7 ± 8,28	
	10	113,5 ± 6,42	-11	117,6 ± 6,68	-11
	30	107,4 ± 4,23	-15	121,4 ± 7,50	-9

Для определения прогностически значимых воздействий проводимого курса диетологического воздействия на функцию почек был произведен расчет у пациентов скорости клубочковой фильтрации - СКФ.

Согласно полученным данным, диетотерапия у пациентов и основной группы и группы сравнения не сопровождалась существенным изменением СКФ. Колебания данного параметра имели лишь некоторую отрицательную тенденцию и убедительно оставались в пределах нормальных значений ( $\geq 90$  мл/мин).

Совокупные данные по оценке переносимости и клинической эффективности применения СПП, обогащенного фитостеринами и витамином Е, в системе комплексного лечения пациентов с ГЛП ПА типа, позволяют сделать ряд заключений:

1. Отмечены благоприятные органолептические свойства СПП с ФС+Е и хорошая переносимость проведенного курса диетотерапии с включением СПП;
2. Доказана безопасность клинического применения СПП с ФС+Е на фоне традиционной диетотерапии больных с ГЛП ПА типа, проявляющаяся отсутствием ее негативного воздействия на показатели белкового обмена, функциональной активности гепато-билиарной системы и функциональную активность почек;
3. Показано благоприятное воздействие диетотерапии с включением СПП с ФС+Е у больных с ГЛП ПА типа на клинический статус и параметры центральной гемодинамики – статистически значимое снижение САД (на 17%,  $p < 0,001$ ), ДАД (на 14,5%,  $p < 0,001$ ) и ЧСС с  $76,9 \pm 1,95$  до  $68,7 \pm 1,29$  (на 11%,  $p < 0,01$ );
4. Сравнительный анализ динамики показателей композиционного состава тела при среднесрочном наблюдении показал, что применение СПП с ФС+Е приводит к заметно меньшей редукции мышечной массы тела, большей редукции общей жидкости организма;
5. Применение СПП на фоне базисной диеты оказывает благоприятное воздействие на показатели энергетического обмена – способствует повышению величины ЭП и СОУ без отрицательного воздействия на СОЖ и СОБ;
6. Включение СПП с ФС+Е в базисную диету оказывает выраженное гиполипидемическое воздействие, что проявлялось статистически значимым снижением уровня ОХС (на 17%,  $p < 0,05$ ), ХС ЛНПН (на 26%,  $p < 0,01$ ) и величины КА (на 22%,  $p < 0,05$ );
7. Включение СПП с ФС+Е в базисную диету способствовало снижению напряженности оксидативного стресса (статистически значимому снижению уровня ОкЛНП на 22% ( $p < 0,05$ );

8. Специализированный пищевой продукт, обогащенный фитостеринами (в количестве 100% суточной потребности) и витаминов Е (в количестве 50% суточной потребности), может быть рекомендован в качестве средства оказывающего благоприятное воздействие на параметры липидного обмена и антиоксидантный статус у пациентов с ГЛП ПА типа.

#### **5.4. Оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта, обогащенного растворимыми пищевыми волокнами, у пациентов с гиперлиппротеидемией ПА типа**

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния диетотерапии с включением специализированного продукта, обогащенного пектином (СПП с РПВ), на клинико-метаболический статус и энергетический обмен у больных с ГЛП ПА типа.

В исследование было включено 50 больных с избыточной массой тела (и/или ожирением) и ГЛП ПА типа разделенных на две репрезентативные группы по 25 человек: основную и группу сравнения.

Все больные в течение 14 дней получали НКД.

Пациенты основной группы на фоне диетотерапии дополнительно в течение всего периода исследования получали СПП, обогащенный РПВ в виде киселя с пектином (20 г сухого порошка в 200 мл кипяченой воды) в полдник.

Из других сопутствующих заболеваний у больных были констатированы: артериальная гипертензия (у 100% больных обеих групп), ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения) (у 20% больных группы сравнения и 16% больных основной группы), нарушения углеводного (у 60% и 56% больных, соответственно) и липидного обменов (у 52% и 68%), заболевания опорно-двигательного аппарата (деформирующий спондилез и остеохондроз позвоночника, артрозо-артиты) (у 60% и 52%), заболевания желудочно-кишечного тракта - у 24% и 28% больных (таблица 87).

Клиническая картина больных при поступлении в клинику была достаточно типичной в сравниваемых группах.

Выраженность симптомов зависела от степени тяжести этих заболеваний.

Таблица 87 – Характеристика наблюдаемых пациентов

Показатели	НКД	НКД + СПП с РПВ
1	2	3
Возраст	22-62 лет	30-74 лет
Количество больных	25 человек	25 человек
Артериальная гипертензия	25 (100%)	25 (100%)
Ишемическая болезнь сердца:	4 (16%)	5 (20%)
ИБС ФК I	2 (8%)	0
ИБС ФК II	0	4 (16%)
ИБС ФК III	2 (8%)	1 (4%)
Нарушения ритма сердца	7 (28%)	9 (36%)
Нарушения липидного обмена	13 (52%)	17 (68%)
Нарушения углеводного обмена	14 (56%)	15 (60%)
Избыточная масса тела	6 (24%)	3 (12%)
Ожирение I степени	11 (44%)	6 (24%)
Ожирение II степени	6 (24%)	8 (32%)
Ожирение III степени	2 (8%)	8 (32%)
Заболевания ЖКТ	6 (24%)	7 (28%)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	15 (60%)	13 (52%)
Заболевания нервной системы	2 (8%)	6 (24%)

Переносимость данного продукта отмечена на хорошем уровне. За весь период клинических испытаний не было зафиксировано ни одного случая непереносимости, диспепсических явлений. После окончания клинических испытаний все больные, принимавшие в них участие, выразили желание продолжать прием данного продукта в домашних условиях.

Оценка органолептических свойств продукта проводилась анкетно-опросным методом и оценивались по 5 параметрам и пятибалльной системе. При этом, подавляющее число больных высоко оценили (поставили высший балл) качество СПП. Отмечались его хорошие органолептические свойства. Абсолютное большинство больных отмечали его приятный вкус и запах. Никто из участвующих в дегустации не отметил какого-либо неприятного «послевкусия».

Динамика клинических симптомов, отмечаемых у больных, включенных в исследование, представлена в таблице 88.

Таблица 88 – Динамика параметров центральной гемодинамики под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с РПВ (M±m)

Показатель		НКД	НКД+ СПП с РПВ
САД, мм рт. ст.	1	132,7 ± 3,94	140,2 ± 3,59
	2	117,0 ± 1,83**	118,6 ± 4,71**
ДАД, мм рт. ст.	1	82,3 ± 1,93	86,0 ± 2,17
	2	78,0 ± 1,06**	79,6 ± 1,06*
ЧСС, уд. в мин.	1	72,8 ± 1,02	70,0 ± 2,52
	2	70,9 ± 0,95	68,8 ± 1,48

Примечание: \* при  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  - от исходного уровня

Как видно из этой таблицы, уровень САД статистически значимо снизился в процессе лечения у больных основной группы с  $140,2 \pm 3,59$  до  $118,6 \pm 4,71$  мм рт.ст. (на 15%,  $p < 0,01$ ), а в ГС - с  $132,7 \pm 3,94$  до  $117,0 \pm 1,83$  мм рт.ст. (на 12%,  $p < 0,01$ ). Уровень ДАД снизился у больных ОГ с  $86,0 \pm 2,17$  до  $79,6 \pm 1,06$  мм рт.ст. (на 7%,  $p < 0,05$ ), а в ГС - с  $82,3 \pm 1,93$  до  $74,0 \pm 1,06$  мм рт.ст. (на 5%,  $p < 0,05$ ).

Очевидно, что выявленный статистически значимый антигипертензивный эффект в обеих группах больных был обусловлен преимущественным влиянием диетотерапии.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в процессе лечения имела тенденцию к снижению, как у больных ОГ, так и у больных ГС, оставаясь при этом, в пределах нормальных значений этого показателя.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что включение в лечебный рацион СПП с РПВ не приводит к формированию какого-либо отрицательного влияния на показатели гемодинамики у больных с избыточной массой тела (и/или ожирением) и ГЛП ПА типа. Более того, можно констатировать тенденцию к потенцированию антигипертензивного эффекта комплексного лечения при обогащении базисного рациона СПП с РПВ.

Для оценки толерантности к физической нагрузке был проведен тест с шестиминутной ходьбой (таблица 89). У пациентов получающих модифицированный рацион питания результаты данного теста увеличились с  $384,2 \pm 25,7$  до  $429,8 \pm 23,3$  м (на 12%,  $p < 0,01$ ), у пациентов, получающих НКД, результаты теста увеличились с  $447,8 \pm 26,4$  до  $481,03 \pm 23,9$  м (на 7,5%,  $p < 0,01$ ).



Таблица 89 – Динамика теста с 6-ти минутной ходьбой под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель		НКД	НКД + СПП с РПВ
Тест с 6-ти минутной ходьбой, м	1	447,8 ± 26,4	384,2 ± 25,7
	2	481,3 ± 23,9	429,8 ± 23,3

Динамика биохимических показателей крови в результате проведенного курса диетотерапии представлена в таблице 90.

Анализ результатов показал, что включение СПП в качестве дополнения к базисной диете способствовало статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС с  $5,56 \pm 0,25$  до  $4,62 \pm 0,19$  ммоль/л (на 17% ,  $p < 0,05$ ), ТГ – с  $1,66 \pm 0,16$  до  $1,30 \pm 0,12$  ммоль/л (на 22%), ХС ЛНПН - с  $3,23 \pm 0,22$  до  $2,69 \pm 0,18$  ммоль/л (на 17%), величины КА с  $2,85 \pm 0,28$  до  $2,59 \pm 0,20$  (на 9%).

У больных ГС снижение уровня ОХС составило 13% ( $p < 0,05$ ), ТГ - 5%, ХС ЛНПН - 14% ( $p < 0,05$ ), коэффициента КА - на 8%. Положительная тенденция в динамике остальных изучаемых показателей у больных ОГ и ГС была выражена практически в одинаковой степени и не носила статистически значимых различий.

Не было отмечено отрицательного влияния на показатели системы гемостаза, что является позитивным фактом лечения.

Таблица 90 – Динамика биохимических показателей крови под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель		НКД	НКД + СПП с РПВ
1	2	3	4
ОХС, ммоль/л	1	$5,85 \pm 0,22$	$5,56 \pm 0,25$
	2	$5,09 \pm 0,19^*$	$4,62 \pm 0,19^*$
ТГ, ммоль/л	1	$1,62 \pm 0,13$	$1,66 \pm 0,16$
	2	$1,54 \pm 0,14$	$1,30 \pm 0,12$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	$1,29 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,11$
	2	$1,25 \pm 0,08$	$1,35 \pm 0,06$
ХС ЛПОНП, моль/л	1	$0,75 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,07$
	2	$0,70 \pm 0,06$	$0,59 \pm 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	$3,83 \pm 0,20$	$3,23 \pm 0,22$
	2	$3,29 \pm 0,15^*$	$2,69 \pm 0,18$

продолжение таблицы 90

1	2	3	4
КА	1	3,74 ± 0,27	2,85 ± 0,28
	2	3,44 ± 0,23	2,59 ± 0,20
Глюкоза, ммоль/л	1	5,69 ± 0,19	5,32 ± 0,16
	2	5,63 ± 0,13	5,26 ± 0,15
Общий билирубин, ммоль/л	1	13,4 ± 1,73	14,2 ± 1,78
	2	10,8 ± 1,70	11,8 ± 1,45
АСТ, Ед/л	1	26,7 ± 1,90	21,8 ± 1,86
	2	25,5 ± 1,78	23,0 ± 1,40
АЛТ, Ед/л	1	22,5 ± 2,84	31,2 ± 4,62
	2	22,4 ± 3,46	27,7 ± 2,54
Мочевая кислота, мкмоль/л	1	324,4 ± 21,9	330,7 ± 20,0
	2	304,7 ± 22,4	335,7 ± 23,8
Мочевина, ммоль/л	1	4,12 ± 0,06	4,04 ± 0,25
	2	4,06 ± 0,33	4,38 ± 0,28
Калий, моль/л	1	4,26 ± 0,06	4,43 ± 0,07
	2	4,25 ± 0,07	4,40 ± 0,07
Протромбиновое время, сек.	1	13,4 ± 0,16	13,6 ± 0,14
	2	13,7 ± 0,27	13,3 ± 0,14
Протромбиновый индекс, %	1	103,4 ± 2,84	114,9 ± 3,21
	2	98,7 ± 4,28	120,2 ± 3,23
Фибриноген, мг %	1	331,6 ± 22,9	403,6 ± 26,0
	2	320,7 ± 25,6	466,7 ± 17,7
МНО	1	0,99 ± 0,01	0,95 ± 0,01
	2	1,02 ± 0,02	0,92 ± 0,01

Примечание: \* при  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ 

При анализе показателей антропометрии в динамике (таблица 91) было установлено, что в обеих наблюдаемых группах больных на фоне диетотерапии отмечалась удовлетворительная редукция массы тела, более выраженная у больных основной группы.

Так, у пациентов получающих модифицированный рацион, масса тела в результате лечения НКД уменьшилась с  $101,2 \pm 3,89$  до  $95,8 \pm 3,81$  кг (на 5%), а у пациентов, получающих НКД, с  $97,4 \pm 2,23$  до  $95,6 \pm 2,06$  кг (на 2%). Наблюдалась также тенденция к более выраженной положительной динамике антропометрических показателей (объема талии, объема бедер, ОТ/ОБ). Отмечены благоприятные изменения состава тела в обеих группах: более выраженная редукция жировой массы тела (на 6%) и общей жидкости (на 4%) у больных ОГ, по сравнению с пациентами ГС (на 5% и 2%, соответственно).

Таблица 91 – Динамика антропометрических показателей и данных биоимпедансметрии под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с РПВ ( $M \pm m$ )

Показатель		НКД	НКД + СПП с РПВ
Вес, кг	1	$97,4 \pm 2,23$	$101,2 \pm 3,89$
	2	$95,6 \pm 2,06$	$95,8 \pm 3,81$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1	$35,8 \pm 0,57$	$37,1 \pm 1,18$
	2	$34,5 \pm 0,55$	$35,1 \pm 1,17$
ОТ, см	1	$105,4 \pm 2,00$	$107,1 \pm 3,18$
	2	$102,7 \pm 1,86$	$104,0 \pm 3,09$
ОБ, см	1	$122,3 \pm 2,50$	$105,5 \pm 5,11$
	2	$120,0 \pm 2,43$	$102,4 \pm 5,00$
ОТ/ ОБ	1	$0,86 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,02$
	2	$0,86 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,02$
Жировая масса, кг	1	$44,6 \pm 1,52$	$44,9 \pm 2,46$
	2	$42,4 \pm 1,52$	$42,3 \pm 2,39$
Общая жидкость, кг	1	$38,4 \pm 1,06$	$40,6 \pm 1,82$
	2	$37,5 \pm 1,05$	$39,0 \pm 1,74$
Мышечная масса, кг	1	$30,2 \pm 1,07$	$30,5 \pm 1,51$
	2	$28,7 \pm 0,90$	$29,6 \pm 1,45$

Анализ показателей ММ выявил тенденцию к умеренному ее снижению, в среднем на 3-5% от исходных значений, в обеих группах больных, что, вероятно, связано с редукцией калорийности рациона больных. Следует отметить, что все показатели оставались в пределах физиологической нормы.

Представленные данные по динамике показателей антропометрии и биоимпедансного анализа свидетельствуют о значимом положительном влиянии проведенного курса диетотерапии на показатели массы тела, индекса ОТ/ОБ, количества жировой массы тела у больных в обеих наблюдаемых группах, несколько более выраженные в основной группе больных – получающих базисную диетотерапию обогащенную СПП.

Анализ результатов непрямой респираторной калориметрии (таблица 92) выявил умеренную активацию энергетических процессов у пациентов ОГ.

Об этом можно судить по повышению СОЖ в ОГ (на 4%), по сравнению со снижением данного параметра (на 24%) у пациентов ГС. Уровень ЭП снизился у пациентов ОГ с  $1755 \pm 67$  до  $1698 \pm 65$  ккал/сутки (на 3%), а у пациентов ГС с  $1442 \pm 55,2$  до  $1345 \pm 64$  ккал/сутки (на 7%).

Таблица 92 – Динамика параметров энергетического обмена под влиянием под влиянием проведенного курса диетотерапии с включением СПП с РПВ (М±м)

Показатель		НКД	НКД + СПП с РПВ
ЭП, ккал/сутки	1	1442 ± 55	1755 ± 67
	2	1345 ± 64	1698 ± 65
СОЖ, г/сутки	1	80,3 ± 9,2	112,3 ± 12,0
	2	61,3 ± 9,5	116,3 ± 7,9

Оценка эффективности диетотерапии с включением СПП, обогащенного РПВ (в виде киселя с пектином) у пациентов с ГЛП ПА типа, позволила сделать следующие выводы:

- Применение СПП с РПВ на фоне НКД у больных с ГЛП ПА типа оказывает благоприятное воздействие на клиническую картину заболеваний и параметры центральной гемодинамики (АД и ЧСС);.
- Включение СПП с РПВ в базисную диету способствует усилению ее гиполипидемического действия, что проявлялось более значительным снижением в сыворотке крови уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и величины КА, чем у пациентов группы сравнения;
- Применение СПП с РПВ на фоне базисной диеты оказывает благоприятное воздействие на антропометрические данные, параметры композиционного состава тела и показатели энергетического обмена;
- СПП с РПВ может быть рекомендован для включения в диетотерапию больных с ГЛП ПА типа в качестве средства коррекции нарушений липидограммы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние несколько десятилетий ССЗ были и остаются основной причиной смертности во всем мире, что неуклонно привело к увеличению бремени здравоохранения и экономики. Конвергенция данных эпидемиологических, обсервационных, генетических и клинических исследований установила тесную связь между ДЛП и риском ССЗ [123, 181].

ДЛП относится к гетерогенной группе липидных аномалий, таких как повышение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, ТГ, ЛП (а) и снижение уровня ХС ЛПВП [183, 242].

Согласно недавнему докладу ВОЗ, глобальная распространенность повышенного ОХС в плазме крови среди взрослых  $\geq 25$  лет в 2018 году составила примерно 39% случаев [299]. Более 30% смертей от ИБС или ишемического инсульта были связаны с повышенным уровнем ХС ЛПНП в плазме [133].

Установлена тесная причинно-следственная связь уровня ХС ЛПНП при АССЗ [116]. Метаанализ 170 000 участников показал, что снижение основных сосудистых событий прямо пропорционально достигнутому абсолютному снижению ХС ЛПНП [52]. Каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1,00 ммоль/л связано с примерно одной пятой ежегодного снижения частоты основных сосудистых событий, независимо от исходного уровня холестерина. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови на 2-3 ммоль/л снизит их риск на 40-50% [237].

Однако, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов и новых гиполипидемических агентов, сохраняется значительный остаточный риск, при этом большинство прогнозируемых первых и повторяющихся событий АССЗ не удается предотвратить [258].

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что ТГ и/или содержание холестерина в ЛП, богатых ТГ, могут способствовать этому остаточному риску [219]. Это представляет особый особый интерес, поскольку растущие эпидемии Ож, МС и СД связаны с резким увеличением распространенности ГТГ и ее потенциального пересечения с АССЗ [207].

По последним оценкам ВОЗ, свыше 1,9 миллиарда взрослых людей по всему миру в 2016 году имели избыточный вес, что соответствовало на тот момент примерно 40% населения [9]. Из них у каждого третьего отмечалось Ож. При этом, мировые масштабы ожирения за последние 40 лет продолжают расти, постепенно охватывая страны с меньшими доходами на душу населения.

С целью преодоления данной проблемы, начиная с принятой в 2004 году «Глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью» и по настоящее время, ВОЗ разрабатывает многочисленные стратегии и декларации. Выдвигает необходимые меры, цель

которых - противодействие нарушению структуры питания как на глобальном и региональном, так и на индивидуальном уровнях. Включая количественные ориентиры по среднесуточному потреблению отдельных групп пищевых веществ и продуктов, и призывы к повышению уровня физической активности [8].

Нарушение характера питания (избыточное потребление, недостаточное потребление и дефицит нутриентов) является одним из ключевых факторов риска развития ССЗ [33, 132, 135]. Дисбаланс в характере питания способствует формированию АЗФР, что увеличивает риск развития социально-значимых заболеваний, таких как ССЗ и С [145].

Опубликованный анализ данных свидетельствует, что, в 2017 г. 11 млн. смертей в мире (каждый пятый случай) были обусловлены нарушениями в характере питания: избыточным потреблением натрия/соли, недостаточным потреблением цельнозерновых продуктов, овощей и фруктов и др. [148]. Пищевые факторы и малоподвижный образ жизни вносят вклад в 60% случаев СД, в 20% случаев ИБС и мозгового инсульта [129].

Результаты обновленного Кокрановского обзора 15 рандомизированных контролируемых исследований показали снижение риска развития комбинированных ССС на 17% при сокращении потребления НЖК в течение, как минимум, двух лет [156].

Установлено также, что риск развития ИБС определяется составом и количеством жиров в рационе питания человека. И, среди всех видов жирных кислот, со снижением риска смерти от всех причин и риска смерти от ССЗ ассоциируются ПНЖК. В то время как транс-изомеры жирных кислот и, в меньшей степени НЖК, ассоциируются с повышенным риском общей смерти и смерти от ССЗ [104, 183, 249].

Низкое потребление ПНЖК  $\omega$ -3 связано с более высокой частотой внезапной смерти от остановки сердца, тогда как при потреблении их дважды в неделю, либо при включении в рацион жирной рыбы и орехов, отмечается значительное снижение риска (на 45-70%) остановки сердца [211, 264].

Ключевые пищевые привычки в сообществе были изучены на основании исследования рационов питания населения [216]. Обнаружено, что рацион питания в целом в большей степени свидетельствует о риске развития заболеваний, чем потребление определенных пищевых веществ или продуктов [159].

Здоровое (оптимальное) питание характеризуется высоким уровнем потребления фруктов, овощей, цельного зерна, обезжиренных и низкожирных молочных продуктов, нежирных белковых продуктов [214].

«Западная диета» с высоким содержанием холестерина, рафинированного сахара, общего и насыщенного жира ассоциирована с развитием дислипидемии [179, 185]. С другой

стороны, средиземноморская диета (MD) и диета DASH признаны защитными и терапевтическими диетическими моделями против дислипидемии [124, 256].

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

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

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

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

Всем им проведено расширенное исследование ПС, включающее антропометрическое обследование, исследование компонентного состава тела, параметров энергетического обмена и обмена макронутриентов (белков, жиров и углеводов), исследование биомаркеров ПС (показателей липидного, углеводного, белкового обмена, параметров системы ПОЛ-АОЗ, витаминно-минерального и гормонального статуса), исследование фактического питания в домашних условиях.

Полученные данные позволили выявить ряд особенностей ПС у пациентов с ГЛП и различными типами ГЛП. А именно, у пациентов с ГЛП чаще формируется атеросклеротическое поражение сосудов и развивается АСБ с разнообразными ее клиническими проявлениями, тяжелыми формами ГБ, ИБС, и как следствие, хронической

сердечной недостаточностью. Что находит непосредственное отражение и в жалобах, предъявляемых больными, и в результатах их обследования.

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

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

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

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

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

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

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

Рацион питания пациентов с ГЛП IIА характеризуется наибольшим содержанием жиров и НЖК, и наименьшим – углеводов. Суммарный анализ соотношения потребления



энергии, белков и углеводов с истинными потребностями в них (дельта потребления) свидетельствует о наиболее близком к оптимальному потреблению ими углеводов и наименее близком - потреблению жиров

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

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

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

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

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

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

На основании полученных данных, предложен алгоритм комплексного многоуровневого обследования пищевого статуса у пациентов с ГЛП по системе НУТРИТЕСТ-ИП (рисунок 29).

Нутритест-ИП-1	Нутритест-ИП-2	Нутритест-ИП-3
Амбулаторный этап	Стационарный этап (стационар общего профиля)	Стационарный этап (специализированный стационар)
<b>Клинический осмотр</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Верификация предварительного диагноза ДЛП на основании анализа жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра</li> </ul>	<b>Клинический осмотр</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Верификация предварительного диагноза ДЛП на основании анализа жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра, данных предварительного обследования.</li> <li>• Стратификация риска ССО по шкале Score</li> </ul>	<b>Клинический осмотр</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Верификация типа ДЛП на основании анализа жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра, данных предварительного обследования.</li> <li>• Стратификация риска ССО по шкале Score</li> </ul>
<b>Оценка фактического питания</b> частотным методом (компьютерное тестирование)	<b>Оценка фактического питания</b> частотным методом (компьютерное тестирование)	<b>Оценка фактического питания</b> частотным методом (компьютерное тестирование)
<b>Исследование пищевого статуса</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антропометрические исследования (измерение роста, массы тела, объема талии, бедер). Расчет индекса массы тела. Калиперометрия.</li> </ul>	<b>Исследование пищевого статуса</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антропометрические исследования (измерение роста, МТ, ОТ, ОБ, расчет индекса массы тела (ИМТ) и индекса формы тела (ИФТ), соотношения ОТ/ОБ.</li> <li>• Исследование композиционного состава тела (ЖМ, ММ, ТМ, ОЖ)</li> <li>• Расчет энерготрат покоя</li> </ul>	<b>Исследование пищевого статуса</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антропометрические исследования (измерение роста, МТ, ОТ, ОБ, расчет ОТ/ОБ, ИМТ и ИФТ)</li> <li>• Исследование композиционного состава тела (ЖМ, ММ, ТМ, ОЖ)</li> <li>• Исследование энергетического обмена покоя и при физической нагрузке</li> </ul>
<b>Лабораторная диагностика</b> Экспресс-диагностика уровня глюкозы и общего холестерина капиллярной крови	<b>Лабораторная диагностика</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма</li> </ul>	<b>Лабораторная диагностика</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма</li> <li>• показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ЛП (а), апоВ/апоА, ХС неЛПВП)</li> <li>• показатели витаминно-минерального обмена</li> <li>• показатели системы ПОЛ-АОЗ</li> </ul>
<b>Инструментальная диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ)</b>	<b>Инструментальная диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, СМЭКГ, СМ АД, ЭХОКГ, УЗДГ МАГ и БЦА, УЗИ периферических артерий и вен)</b>	<b>Высокотехнологичная инструментальная диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы (МСКТ сердца, стресс ЭХО КГ, ЭКГ-картирование, внутрисосудистое УЗИ)</b>
↓	↓	↓
<b>верификация ГЛП</b>	<b>верификация типа ГЛП и наличия АСБ, стратификация риска ССО</b>	<b>верификация типа ГЛП и тяжести АСБ, стратификация риска ССО, определение персональных потребностей в энергии и нутриентах</b>

Рисунок 29 - Алгоритм многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса у больных с гиперлипипропротеидемией.

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

- уровнем ХС и МТ ( $r=0,27$ ,  $p<0,0001$ ), уровнем потребления ХС и ОТ ( $r=0,32$ ,  $p<0,0001$ ), НЖК и ТМ ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ );
- уровнем потребления НЖК и ЭП ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ ), НЖК и СОБ ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ );
- уровнем потребления углеводов и концентрацией мочевой кислотой в сыворотке крови ( $r=0,23$ ,  $p<0,0001$ ).

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

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

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

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

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

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

Тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска «ИБС: ПИКС» являются: наличие ПИКС или ОНМК в анамнезе, ОХС  $> 3,6$  ммоль/л и наличие атеросклероза сосудов с уровнями абсолютного риска «ИБС: ПИКС» более 25,4%. Наличие

одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития данной патологии более, чем в 8,7 раза.

Не вызывает сомнений, что целью лечения дислипидемии является снижение риска развития АССЗ [74].

Открытие статинов стало знаменательной вехой в лечении ДЛП. Многочисленные знаковые исследования показали доказательства первичного и вторичного снижения риска ССЗ с помощью статинов. По сей день статины продолжают оставаться краеугольным камнем медикаментозной терапии дислипидемий [94, 150]. Ряд исследований результатов продемонстрировал, что статины имеют последовательную пользу в снижении риска АССЗ [52, 247, 251].

Поэтому современные рекомендации по лечению ДЛП сводятся к назначению статинов всем пациентам, получавшим вторичную профилактику, пациентам с семейной гиперхолестеринемией, пациентам в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом и ХС ЛПНП в плазме  $\geq 70$  мг/дл, а также пациентам, получавшим первичную профилактику без сахарного диабета и с предполагаемым 10-летним риском АСКР  $\geq 7,5\%$  [141, 160].

Монотерапия статинами снижает уровень ХС ЛПНП примерно на 30–50%. Ее интенсивность делится на три категории в соответствии с рекомендациями АНА/АСС: высокая, умеренная и низкая интенсивность, основанная на типичном снижении уровня ХС ЛПНП (примерно 50%, 40% и 30%, соответственно). Однако, несмотря на оптимальную терапию статинами, сохраняется значительный остаточный риск АССЗ [258, 298].

Наиболее часто используемым препаратом, не являющимся статином, является эзетимиб, который ингибирует всасывание холестерина в тонком кишечнике через рецептор С1-подобного белка Ниманна-Пика 1, вызывая косвенное увеличение синтеза рецепторов ЛПНП, и обычно снижает уровень ХС ЛПНП примерно на 20% [50, 186]. Несмотря на рекомендуемое использование в качестве агента второй линии для снижения уровня ХС ЛПНП, эзетимиб может быть недостаточно мощным для достижения целевых целей ХС ЛПНП у всех пациентов, особенно у пациентов с заметно повышенным уровнем ХС ЛПНП [203, 285].

Современным методом снижения уровня ХС ЛПНП является ингибирование PCSK9. Ингибиторы PCSK9, наиболее инновационные гиполипидемические средства лечения со времен начала использования статинов, являются сильнодействующими препаратами, которые, как было замечено, снижают уровень ХС ЛПНП на 43–64%.

Хотя целевые уровни ХС-ЛПНП достигаются с помощью монотерапии статинами у некоторых пациентов (например, у 38% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [174], пациенты с высоким риском или пациенты с очень высоким уровнем ХС ЛПНП

нуждаются в дополнительном (комбинированном) лечении. Пациентам, которые не могут переносить более высокие дозы статинов, могут также потребоваться альтернативы, не связанные со статинами, и/или комбинированная терапия для достижения целевых значений ХС ЛПНП [110].

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства того, что на атерогенез способны оказывать существенное воздействие диетические факторы. Было проведено много исследований, оценивающих влияние различных моделей питания на ХС ЛПНП и ТГ, как эукалорически, так и с редукцией массы тела. При этом, редукция массы тела является одним из наиболее эффективных методов лечения для снижения ТГ. Устойчивая редукция массы тела на 5-10% связана со снижением уровня ТГ примерно на 20% [88].

Множество доказательств продемонстрировало обратную связь между уровнем липидов крови и потреблением некоторых групп пищевых продуктов (например, рыбой, фруктами, цельнозерновыми продуктами) или специфическими моделями питания (например, диета MedDiet и диета DASH) [137, 149, 171, 305].

Наконец известно, что натуральные диетические гиполипидемические соединения могут оказывать плеiotропное действие на липиды и другие ФР ССЗ, например, повышая устойчивость холестерина к окислительному стрессу, уменьшая микровоспаление, улучшая состояние эндотелия и т. д. [93, 122].

Основываясь на литературных данных [20, 31, 140, 178, 194, 213, 234, 243, 255] и полученных результатах проводимого исследования, выполнен его второй этап - применение диетотерапии гиполипидемической направленности.

В этом разделе исследования приняло участие 1232 пациента с ГЛП, к которым был применен тот или иной вариант диетологического воздействия.

На основании того, что у всех пациентов включенных в данный этап выполнения работы, помимо нарушения липидного обмена было диагностировано нарушение энергетического обмена (ожирение I-III степени или избыточная масса тела), прежде всего, была проведена оценка эффективности НКД.

Установлено, что диетотерапия рационом антиатерогенной направленности и пониженной калорийности у больных ожирением и ГЛП приводит к значительному улучшению клинического статуса, нормализации показателей центральной гемодинамики (АД и ЧСС), улучшению антропометрических показателей и параметров композиционного состава тела больных, выраженному улучшению показателей биохимического анализа крови. Ее применение способствует статистически значимой редукции в сыворотке крови уровня ОХС на 17%, ТГ на 16,5%, ХС ЛПНП на 20%, т.е. сопровождается хорошим гиполипидемическим эффектом. Однако, недостаточным для достижения целевых уровней

липидограммы у данной категории пациентов. Это требует поиска методов дополнительной алиментарной коррекции имеющихся нарушений.

Для этого, проведена оценка эффективности НКД с включением компонентов направленного гиполипидемического воздействия, добавленных в рацион с целью усиления его эффективности у больных с ГЛП. НКД была модифицирована путем включения ФС, растворимых и нерастворимых ПВ и ПНЖК  $\omega$ -3. Цель данного раздела работы – доказать эффективность их применения в диетотерапии ГЛП IIА, IIБ и IV типов.

Оценка эффективности гиполипидемического воздействия диетотерапии, обогащенной фитостеринами (НКД+ФС) включала исследование двух продуктов: спреда и йогурта, с дозировкой ФС в количестве 1,5 г в сутки.

Оценка эффективности НКД, обогащенной РПВ, включала изучение гиполипидемического действия альгинатов (в виде СПП и БАД) и растворимого волокна акации (фибрегам). Доза альгинатов в виде СПП составила 6 г в сутки. Альгинатов в виде БАД – 2 г в сутки. РПВ (волокно акации) и смесь РПВ добавлялись к диете в количестве 2 пакетиков в день (по 7,5 г каждый)

Оценка эффективности НКД, обогащенной НПВ (15 г в день), включала изучение гиполипидемического действия хлеба зернового.

Оценка эффективности НКД, обогащенной источниками ПНЖК  $\omega$ -3, проводилась с включением ПНЖК  $\omega$ -3 в малых (300 и 500 мг в сутки), средних (1500 мг в сутки) и больших (3 г в сутки) дозах.

Дозировки выбранных компонентов гиполипидемического действия были выбраны на основании результатов многоцентровых рандомизированных исследований и на основании принципов доказательной медицины [46, 66, 84, 152, 189, 245, 280, 283 ].

Результаты исследований показали хорошую переносимость всех вариантов проведенного диетологического воздействия и выраженное воздействие на параметры клинического и пищевого статуса, особенно на компоненты липидограммы.

В частности, включение источников ФС в антиатерогенную диету больных с ГЛП способствовало усилению ее гиполипидемического действия, что проявлялось более значительным, чем у пациентов группы сравнения, снижением в сыворотке параметров липидограммы крови, с преимущественной динамикой уровня ОХС (т.е. гипохолестериновым действием). Что делает наиболее целесообразным применение ФС в диетотерапии пациентов с ГЛП IIА и IIБ типов.

Включение источников альгинатов в антиатерогенную диету больных ИБС и ГБ с умеренной гиперлипидемией способствовало более выраженному и статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и

величины КА, чем у пациентов группы сравнения. В связи с комплексным оптимизирующим влиянием альгинатов на все параметры липидограммы целесообразно их применение в диетотерапии пациентов всех типов ГЛП (IIA, IIB и IV типов).

Включение по 15 г в день РПВ, особенно в виде смеси РПВ, в антиатерогенную диету у больных с ГЛП также способствовало более выраженному и статистически значимому снижению уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и величины КА, что обуславливает целесообразно их применение в диетотерапии при всех типах ГЛП.

Дополнительное включение НПВ в количестве 15 г в день в антиатерогенную диету больных с ГЛП также проявлялось более значительным снижением в сыворотке крови уровня ОХС, ХС ЛПНП и величины КА, оказывало позитивное воздействие на параметры коагулограммы. Это дает основание для их применения в диетотерапии пациентов с ГЛП, независимо от ее типа.

Включение в базовый антиатерогенный рацион источников ПНЖК  $\omega$ -3 способствовало усилению гипотензивного эффекта диеты (проявляющееся бо́льшей динамикой уровней САД и ДАД), оказывало дополнительное гиполипидемическое воздействие (проявляющееся бо́льшей динамикой в сыворотке крови ОХС, ЛПНП, ТГ и КА). Преимущественное воздействие на уровень ТГ и ХС ЛПОНП в сыворотке крови делает целесообразным применение источников ПНЖК  $\omega$ -3 в диетотерапии пациентов с ГЛП IV типа. Также можно сделать вывод о выявленном дозозависимом эффекте применения ПНЖК  $\omega$ -3 у пациентов с ГЛП, проявляющееся значительно бо́льшей динамикой вышеуказанных показателей у пациентов, получающих рацион, обогащенный ПНЖК  $\omega$ -3 в количестве 1500 мг в сутки.

Включение в базовый антиатерогенный рацион 3 г/день ПНЖК  $\omega$ 3 способствовало значительному улучшению клинического статуса пациентов, усилению гипотензивного эффекта диеты, оказывало выраженное антиатерогенное воздействие (проявляющееся значительно бо́льшей динамикой в сыворотке крови уровня ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПОНП и КА). При этом воздействие на липидный спектр крови характеризовалось преимущественным снижением уровня ТГ (выраженным гипотриглицеридемическим действием), что делает наиболее целесообразным применение высоких доз ПНЖК  $\omega$ -3 у пациентов с ГЛП IV типа.

Резюмируя данный раздел работы, можно заключить, что обогащение базового антиатерогенного рациона нутриентами гиполипидемического действия сопровождалось выраженным оптимизирующим воздействием на параметры липидограммы крови, т.е. способствовало существенному усилению эффективности диетотерапии. Направленность гиполипидемического действия изученных нутриентов актуализирует их применение при

конкретном типе ГЛП.

На основании результатов исследования разработана схема приоритетности назначения компонентов диетотерапии у пациентов с ГЛП IIА, IIБ и IV типов с целью коррекции нарушений их пищевого статуса (рисунок 30). Согласно которой, у пациентов с ГЛП IIА типа основным является - редукция в рационе доли НЖК до 8-10% СК, умеренное снижение калорийности рациона питания с целью снижения избыточной массы тела, включение в рацион ФС в количестве 1,5 г в день, увеличение потребления ПВ до 30 г в сутки.

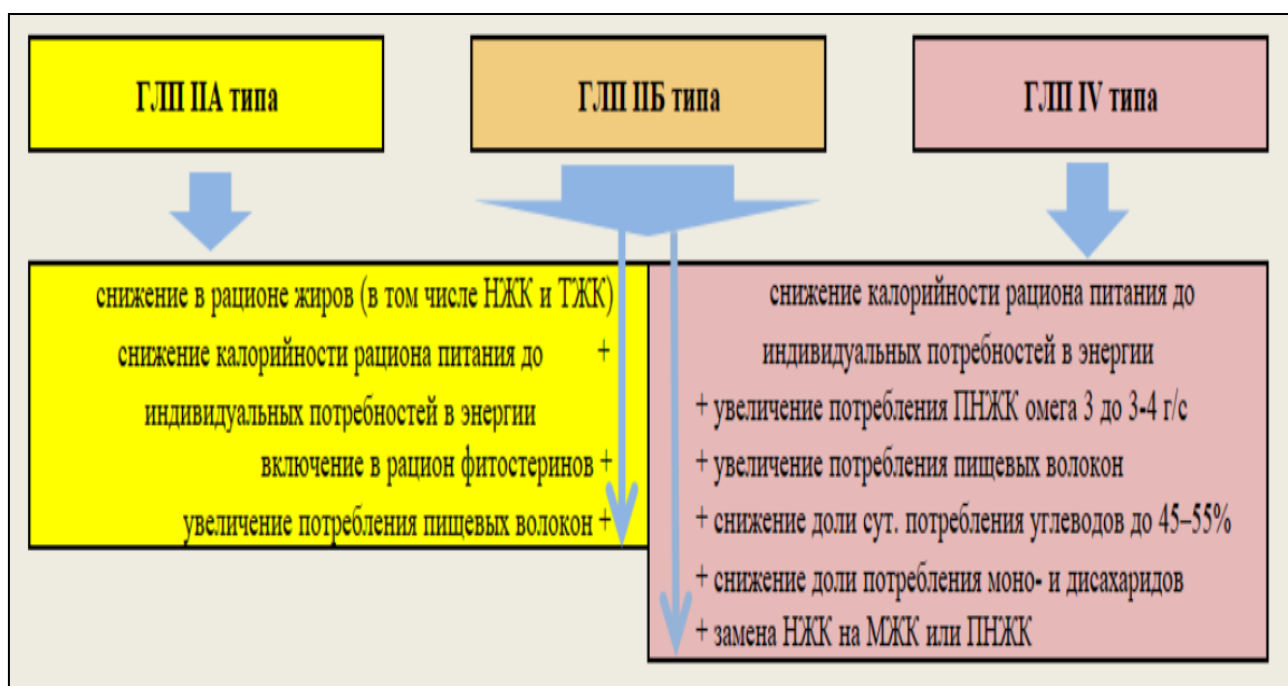


Рисунок 30 – Приоритетность назначения компонентов диетотерапии у пациентов с ГЛП IIА, IIБ и IV типов.

Пациентам с ГЛП IV типа все лечебные мероприятия следует начинать со снижения калорийности рациона питания. На втором месте по значимости мероприятий является увеличение потребления ПНЖК  $\omega$ -3 до 3-4 г в сутки. Затем – увеличение потребления ПВ до 30 г в сутки, снижение доли потребления углеводов до 45-55% СК, за счет снижения потребления моно- и дисахаридов до 5-10% СК. Также необходима частичная замена в рационе НЖК на МНЖК и ПНЖК.

В связи с тем, что нарушения ПС у пациентов с ГЛП IIБ типа наиболее выражены по сравнению с другими типами ДЛП и сочетают в себе изменения, свойственные ГХС и ГТГ, данной категории пациентов необходимо проведение мероприятий, назначаемых при ГЛП IIА и ГЛП IV типов, что будет способствовать коррекции ПС и нормализации



липидограммы.

В настоящее время доказана эффективность использования на фоне диеты специализированных пищевых продуктов (СПП), применение которых у пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза не только оптимизирует параметры липидограммы крови, но и способствует рациональной редукции массы тела, оптимизации компонентного состава тела и параметров энергетического обмена, оказывает выраженное позитивное воздействие на общий клинический статус пациентов и функциональное состояние их сердечно-сосудистой системы.

С этой целью в рамках выполнения третьего этапа работы было разработано и клинически апробировано несколько разноплановых (по составу и органолептическим свойствам) СПП, обладающих и гиполипидемическим и антиатерогенным действием. Все разработанные СПП имели хорошие органолептические свойства и переносимость.

Совокупные данные оценки эффективности НКД с СПП, обогащенным соевым белком, ПНЖК  $\omega$ -3 и РПВ, у пациентов с гиперлипипротемией ИБ типа показали:

- выраженное позитивное влияние на параметры центральной гемодинамики, проявляющееся в статистически значимо большем относительно исходного уровня и группы сравнения снижении величин САД ( $p < 0,001$ ), ДАД ( $p < 0,001$ ) и ЧСС ( $p < 0,01$ ) в результате проведенного курса лечения;
- выраженное позитивное влияние на параметры липидограммы, проявляющееся в статистически значимо большем снижении в сыворотке крови уровней ОХС ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ) и КА ( $p < 0,05$ ) в результате проведенного курса лечения;
- умеренное позитивное (но без доказанной статистической значимости) влияние на показатели композиционного состава тела, проявляющееся большей редукцией МТ, ЖМ тела и ОЖ организма в сравнении с диетотерапией без СПП;
- умеренное позитивное (но без доказанной статистической значимости) влияние на параметры энергетического обмена и обмена макронутриентов, проявляющееся меньшим снижением величины ЭП после проведенной диетотерапии, меньшим снижением СОЖ и СОЖ/МТ, и наоборот, увеличением СОУ, СОУ/МТ и ЭП/МТ в сравнении с диетотерапией без СПП;
- доказанную безопасность клинического применения СПП на фоне традиционной диетотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

Оценка эффективности применения СПП с пониженным содержанием жира и модификацией жирнокислотного состава у больных с гиперлипопротеидемией ПБ типа позволила сделать следующие выводы:

- у больных с ГЛП на фоне ожирения, получающих оптимальные дозы статинов и не достигшие целевых значений атерогенных липопротеидов, назначение НКД в течение 30 суток позволяет снизить в сыворотке крови уровень ОХС на 15,7% ( $p=0,0003$ ) и ЛПНП на 19,1% ( $p=0,0024$ );
- дополнительное включение в диету СПП с НСЖ и М позволяет повысить эффективность НКД в отношении ее антиатерогенного эффекта и добиться редукции в сыворотке крови уровня ОХС на 32,9% ( $p<0,0001$ ), ХС ЛПНП на 38,1% ( $p<0,0001$ ), ХС ЛПОНП на 44,5% ( $p=0,013$ ) и КА на 35,2% ( $p=0,003$ );
- представленные результаты позволяют заключить, что у больных с ГЛП ПБ типа и ожирением, имеющих нецелевые значения атерогенных ЛП на фоне оптимальной терапии статинами, целесообразно использовать возможности как низкокалорийной диеты, так и СПП с НСЖ и М.

Такой подход позволяет достичь дополнительного снижения ХС ЛПНП более чем на 44% без увеличения медикаментозной нагрузки на больного, что потенциально более эффективно, чем использование вспомогательных лекарственных препаратов – блокаторов всасывания ХС или фибратов.

Изучение эффективности диетотерапии с включением СПП, обогащенного фитостеринами (300 мг/день) и витамином Е у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА типа, позволило сделать ряд заключений:

- доказана безопасность клинического применения СПП с ФиЕ на фоне традиционной диетотерапии больных, проявляющаяся отсутствием ее негативного воздействия на показатели белкового обмена, функциональной активности гепато-билиарной системы и функциональную активность почек;
- показано благоприятное воздействие диетотерапии с включением СПП с ФиЕ у больных с ГЛП ПА типа на клинический статус и параметры центральной гемодинамики – статистически значимое снижение САД (на 17%,  $p<0,001$ ), ДАД (на 14,5%,  $p<0,001$ ) и ЧСС с  $76,9 \pm 1,95$  до  $68,7 \pm 1,29$  (на 11%,  $p<0,01$ );
- сравнительный анализ динамики показателей композиционного состава тела при среднесрочном наблюдении показал, что применение СПП с ФиЕ приводит к заметно меньшей редукции мышечной массы тела, большей редукции общей жидкости организма;

- применение СПП на фоне базисной диеты оказывает благоприятное воздействие на показатели энергетического обмена – способствует повышению величины ЭП и СОУ без отрицательного воздействия на СОЖ и СОБ;
- включение СПП с ФиЕ в базисную диету оказывает выраженное гипополипидемическое воздействие, что проявлялось статистически значимым снижением в сыворотке крови уровня ОХС (на 17%,  $p < 0,05$ ), ХСЛНПН (на 26%,  $p < 0,01$ ) и величины КА (на 22%,  $p < 0,05$ );
- включение СПП с ФиЕ в базисную диету способствовало снижению напряженности оксидативного стресса (статистически значимому снижению уровня ОкЛНП на 22% ( $p < 0,05$ )) и активации компонентов антиоксидантной защиты (статистически значимому увеличению СОД на 13%,  $p < 0,05$ );
- специализированный пищевой продукт, обогащенный фитостеринами (в количестве 100% суточной потребности) и витаминов Е (в количестве 50% от суточной потребности) может быть рекомендован в качестве средства оказывающего благоприятное воздействие на параметры липидного обмена и антиоксидантный статус у пациентов с ГЛП ПА типа.

Оценка эффективности диетотерапии с включением СПП, обогащенного РПВ, у пациентов с гиперлипипропротеидемией ПА типа, позволила сделать следующие выводы:

- Применение СПП с РПВ на фоне гипонатриевой диеты редуцированной калорийности у больных с ГЛП ПА типа оказывает благоприятное воздействие на клиническую картину заболеваний и параметры центральной гемодинамики (АД и ЧСС);.
- Включение СПП с РПВ в базисную диету способствует усилению ее гипополипидемического действия, что проявлялось более значительным снижением в сыворотке крови уровня ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и величины коэффициента атерогенности, чем у пациентов группы сравнения;.
- Применение СПП с РПВ на фоне базисной диеты оказывает благоприятное воздействие на антропометрические данные, параметры композиционного состава тела и показатели энергетического обмена;
- СПП с РПВ может быть рекомендован для включения в диетотерапию больных с ГЛП ПА типа в качестве средства коррекции нарушений липидограммы.

Итогом выполнения работы явилась разработка системы назначения мультимодальной терапии ГЛП (рисунок 31).

Согласно которой, в выработке тактики лечения (в том числе и диетического)

пациентам с ГЛП и АСБ необходимо учитывать не только тип ГЛП, но и выраженность АСБ, установленную на основании расчета риска развития осложнений заболеваний ССС и смертности от них в ближайшие 10 лет.

<b>СИСТЕМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ ГЛП</b>			
	<b>ГЛП IА</b>	<b>ГЛП IБ</b>	<b>ГЛП IV</b>
<b>риск ССО 1</b>	стандартная диетотерапия	стандартная диетотерапия	стандартная диетотерапия
<b>риск ССО 2</b>	модифицированная диетотерапия с включением БАВ (ФС и ПВ)	модифицированная диетотерапия с включением БАВ (ФС или ПВ, или ПНЖК $\omega$ 3)	модифицированная диетотерапия с включением БАВ (ПВ или ПНЖК $\omega$ 3)
<b>риск ССО 3</b>	модифицированная диетотерапия с включением СПП с ФС и ПВ	модифицированная диетотерапия с включением СПП с ФС и ПВ и ПНЖК $\omega$ 3	модифицированная диетотерапия с включением СПП с ПВ и ПНЖК $\omega$ 3
	медикаментозная терапия	медикаментозная терапия	медикаментозная терапия
<b>риск ССО 4</b>	модифицированная диетотерапия с включением СПП комплексного антиатерогенного воздействия	модифицированная диетотерапия с включением СПП комплексного антиатерогенного воздействия	модифицированная диетотерапия с включением СПП комплексного антиатерогенного воздействия
	медикаментозная терапия	медикаментозная терапия	медикаментозная терапия

Рисунок 31 – Тактика проведения гиполипидемической терапии у больных с гиперлипопротеидемией.

Данная тактика лечения направлена на поэтапное ее усиление при прогрессировании у пациента процессов атерогенеза и ухудшении клинической ситуации. Ее главная задача – достижение целевых уровней ХС ЛПНП и торможение развития и/или прогрессирования атеросклеротической болезни. С целью первичной и вторичной профилактики развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

## ВЫВОДЫ

1. На основе комплексного изучения фактического питания и пищевого статуса продемонстрированы их отличительные особенности у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов. По сравнению с другими типами ГЛП при гиперхолестеринемии отмечается более высокое потребление общего и насыщенного жира, самая низкая скорость его окисления, наименьшая масса тела, ИМТ и наибольшая частота встречаемости и тяжести течения атеросклеротической болезни.

2. Отличительной особенностью пищевого статуса пациентов с гиперлипопротеидемией IV типа является наибольшая по сравнению с другими типами ГЛП величина энерготрат покоя, скорость окисления макронутриентов, масса тела, индексы массы и формы тела на фоне более высокой калорийности их рациона и содержания в нем углеводов.

3. Расчет риска развития ССО и смертности от них в ближайшие 10 лет выявил у пациентов с гиперлипопротеидемией (особенно при гиперлипопротеидемии ПБ типа) существенно более высокий риск ССО (3 и 4), чем у лиц с нормолипидемией (1-2).

4. Обогащение стандартного рациона фитостеринами в дозе 1,5 г в день в течение 3 недель в составе йогурта и спреда способствовало усилению ее гиполипидемического эффекта: снижению уровня в сыворотке крови ОХС на 18-27% ( $p < 0,05$ ), а ХС ЛПНП на 22-32% ( $p < 0,01$ ) против 11-16% и 15-19%, соответственно, на базисной диете.

5. Включение в диету растворимых и нерастворимых пищевых волокон в дозе 2-15 г в день приводило к снижению в сыворотке крови уровня ОХС на 16-24% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП - на 20-35% ( $p < 0,01$ ) и ТГ – на 13-20% по сравнению с 13-16%, 15-19% и 5-9% на стандартной диете.

6. Обогащение стандартного рациона ПНЖК  $\omega$ -3 в дозе 300-3000 мг в день способствовало дозозависимому снижению в сыворотке крови уровня ОХС на 15-20% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП – на 11-26% ( $p < 0,05$ ), и ТГ – на 23-49% ( $p < 0,01$ ), против 13%, 14% и 8%, соответственно, на базовой диете.

7. Применение СПП в диетотерапии пациентов с гиперлипопротеидемией способствовало не только оптимизации параметров липидограммы крови, но также редукции массы тела, коррекции компонентного состава тела и параметров энергетического обмена, оказывало выраженное позитивное воздействие на клинический статус больных и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

8. Назначение персонализированной диетотерапии предопределяет проведение многоуровневой диагностики нарушений питания, пищевого статуса и риска ССО у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов.

9. Согласно разработанной схеме, в выработке тактики диетотерапии пациентов с гиперлиппротеидемией необходимо учитывать не только ее тип, но и выраженность атеросклеротического процесса, установленную на основании расчета риска развития осложнений ССЗ и смертности от них в ближайшие 10 лет. Ее главная задача – достижение целевых уровней ХС ЛПНП для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Несмотря на большое внимание исследователей (Бойцов С.А. и др., 2020; Драпкина О.М. и др. 2023; Ежов М.В. и др. 2023) к проблеме профилактики развития ССЗ многие вопросы остаются не до конца решенными и актуальными на сегодняшний день. Сохраняется высокая заболеваемость и смертность от ССЗ в Российской Федерации. Даже с учетом всего современного арсенала проводимых лечебно-диагностических мероприятий. Применяемая терапия в недостаточном числе случаев сопровождается достижением желаемых целей лечения. Это требует продолжения работы в данном направлении: поиска новых патогномичных маркеров развития и прогрессирования ССЗ, новых возможностей медикаментозного лечения, расширения арсенала диетологического воздействия, расширения линейки специализированных продуктов направленного гиполипидемического и антиатерогенного воздействия и внедрение их в массовое производство, активное пропогандирование возможностей современных технологий на популяционном уровне.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с гиперлипопротеидемией ПА, ПБ и IV типов необходимо проводить многоуровневую диагностику нарушений питания, пищевого статуса и риска сердечно-сосудистых осложнений с целью их коррекции.

2. Для коррекции параметров липидограммы и других биомаркеров пищевого статуса целесообразно применение диетотерапии, обогащенной биологически активными веществами направленного гиполипидемического действия.

3. С целью коррекции нарушений ПС у пациентов с гиперлипопротеидемией ПА типа, в первую очередь, необходимо снижение содержания в рационе НЖК до 8-10% СК, замена традиционных жировых продуктов на продукты с пониженным содержанием жира, умеренная редукция калорийности рациона питания, включение в рацион ФС в количестве 1,5 г в день и увеличение потребления ПВ до 30 г в сутки.

4. Пациентам с гиперлипопротеидемией IV типа все лечебные мероприятия следует начинать со снижения калорийности рациона питания и редукции массы тела. На втором месте по значимости мероприятий является увеличение потребления ПНЖК  $\omega$ -3 до 3-4 г в сутки. Затем – увеличение потребления ПВ до 30 г в сутки, снижение доли потребления углеводов до 45-55% СК, за счет снижения потребления моно- и дисахаридов до 5-10% СК и. Также важна замена в рационе насыщенных жирных кислот на моно- и полиненасыщенные.

5. В тактике лечебных воздействий при гиперлипопротеидемии ПБ типа необходимо проведение мероприятий, назначаемых и при гиперлипопротеидемии ПА типа и гиперлипопротеидемии IV типа.

6. С целью повышения эффективности лечения, улучшения его качества целесообразно дополнительное применение СПП и БАД гиполипидемической направленности.

7. Диетотерапия пациентов с гиперлипопротеидемией должна осуществляться дифференцированно в зависимости от ее типа на всех этапах оказания медицинской помощи (амбулаторно, стационарно и др.).

8. При планировании и реализации диетологической помощи пациентам с гиперлипопротеидемией целесообразно использовать предложенную схему персонализированной гиполипидемической диетотерапии, учитывающую тип нарушения липидного обмена и выраженность атеросклеротического процесса, установленную на основании расчета риска развития осложнений заболеваний ССС и смертности от них в ближайшие 10 лет.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЗЗ – алиментарно-зависимые заболевания  
АЗФР – алиментарно-зависимые факторы риска  
АК – арахидоновая кислота  
АКШ – аорто-коронарное шунтирование  
АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АО – антиоксиданты  
АОЗ – антиоксидантная защита  
Апо (Аpo) – апопротеин  
АСБ – атеросклеротическая болезнь  
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
БАВ – биологически активные вещества  
БАД – биологически активные добавки к пище  
ВЖД – высокожировая диета  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГЛП – гиперлипопротеидемия  
ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А  
ГП – глутатионпероксидаза  
ГС – группа сравнения  
ГТГ – гипертриглицеридемия  
ГХС – гиперхолестеринемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДГК – докозагексаеновая кислота  
ДЛП – дислипидемия  
ДПК – докозапентаеновая кислота  
ДТ - диетотерапия  
ЖК – жирные кислоты  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖМ – жировая масса  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда



ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФТ – индекс формы тела  
КА – коэффициент атерогенности  
ЛК – линолевая кислота  
ЛНК – линоленовая кислота  
ЛП – липопротеиды  
ЛП(а) – липопротеиды(а)  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПК – липоевая кислота  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛТ – лейкотриены  
МДА (MDA) – малоновый диальдегид  
ММ – мышечная масса  
МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты  
МС – метаболический синдром  
МТ – масса тела  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НЖД – низкожировая диета  
НЖК – насыщенные жирные кислоты  
НКД – низкокалорийная диета  
НЛП - нормолипидемия  
НМТ – нормальная масса тела  
НПВ – нерастворимые ПВ  
НУД – низкоуглеводная диета  
ОБ – объем бедер  
ОГ – основная группа  
Ож - ожирение  
ОЖ – общая жидкость  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОМ – оливковое масло  
ОО - основной обмен  
ОТ – объем талии  
ОХС – общий холестерин

ОШ – окружность шеи  
окЛПНП – окисленные ЛПНП  
ПВ – пищевые волокна  
ПГ – простагландины  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПО – пуриновый обмен  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
РКИ – рандомизированные клинические испытания  
РКО – Российское кардиологическое общество  
РПВ – растворимые ПВ  
САД – систолическое артериальное давление  
СГ – сосудистый генез  
СД – сахарный диабет  
СОБ – скорость окисления белка  
СОЖ- скорость окисления жиров  
СОУ – скорость окисления углеводов  
СОД – супероксиддисмутаза  
СПП – специализированный пищевой продукт  
СС – сердечно-сосудистый  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ССР - сердечно-сосудистый риск  
ССС – сердечно-сосудистая смертность  
ТГ – триглицериды  
ТЖК – трансизомеры жирных кислот  
ТИМ – толщина интима-медиа  
ТМ – тощая масса  
УО- углеводный обмен  
ФЛ – фосфолипиды  
ФР – факторы риска  
ФС – фитостерины  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС – холестерин  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХС ЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦОГ– циклооксигеназа  
ЭП – энерготраты покоя  
ЭПК – эйкозапентаеновая кислота  
ЭЦ – энергетическая ценность  
АСС – Американский колледж кардиологов  
АНА – Американская кардиологическая ассоциация  
СЕТР – белок – переносчик эфиров ХС  
СЕР – керамид  
DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – диета, блокирующая гипертонию  
ЕАС – Европейское общество по атеросклерозу  
ЕFSA (European Food Safety Authority) – Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов  
ЕСС – Европейское общество кардиологов  
FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США  
IЛЕР – Международная группа экспертов по липидам  
IL – интерлейкины  
MedDiet – средиземноморская диета  
NO – оксид азота  
SCORE - SystemicCoronaryRiskEvaluation  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
Tx – тромбоксан

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова, Ю.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, С. А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 5. – С. 42-52.
2. Баланова, Ю.А. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 123-130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
3. Баланова, Ю.А. Экономический ущерб, ассоциированный с избыточным потреблением соли в Российской Федерации в 2016 году / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 62-68. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-62-68>.
4. Батулин, А. К. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий / А. К. Батулин, А. Н. Мартинчик, А. О. Камбаров // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 4. С. 60-70. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10042>.
5. Богданов, А.Р. Эффективность диеты, содержащей ПНЖК, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в сочетании с ожирением / А.Р. Богданов, С.А. Дербенева, А.А. Голубева [и др. ] // Вопросы диетологии. – 2012. – Т.2. – №4. – С. 6-11.
6. Богданов, А.Р. Оценка эффективности диетотерапии у пациентов с различной степенью выраженности ожирения / А.Р. Богданов, А.В. Погожева, С.А. Дербенева, Т.Б. Сенцова // Вопросы питания. – 2014. – Том 83. – №6. – С. 32-39.
7. Бойцов, С.А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2020. – Том. 92.– №1. – С. 49. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
8. Всемирная Организация Здравоохранения. [Электронный ресурс]. – Ожирение и избыточный вес. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Дата обращения: 03.08.2021).
9. Всемирная Организация Здравоохранения. [Электронный ресурс]. – Здоровое питание, 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Дата обращения: 03.08.2021).
10. Дербенева, С.А. Новые возможности диетической коррекции резидуальных нарушений липидного обмена у больных ИБС и ожирением / С.А. Дербенева, В.Е.

Нестерова, Т.С. Залетова, Т.Б. Феофанова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 8. – № 27. – С. 29-37.

11. Дербенева, С.А., А.В. Погожева, В.М. Воробьева, Т.С. Залетова, Е.А.Котенкова, А.А.Кочеткова, А.В.Стародубова, И.М. Применение специализированных пищевых продуктов в диетотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией: монография – СПб.: Научно-технологические, 2021. – 187 с. ISBN 978-5-6045558-6-6.

12. Дербенева, С.А. Изучение клинической эффективности применения специализированного пищевого продукта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нуждающихся в оперативном лечении / С.А. Дербенева, А.В. Погожева // Вопросы диетологии. – 2022. – № 12(3). – С. 11-19. doi: 10.20953/2224-5448-2022-3-11-19.

13. Ежов, М.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Д.М. Аронов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – Том. 4 – № 9. – С. 4-52.

14. Ежов, М.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. / М.В. Ежов, В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Том. 28. – №5. – 5471 с. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.

15. Карамнова, Н.С. Гендерные различия в характере питания взрослого населения Российской Федерации. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Н. С. Карамнова, С. А. Шальнова, В. И. Тарасов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №6. – С. 66-72. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-66-72>.

16. Кухарчук, В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. / В.В. Кухарчук, Г.Г. Арабидзе, Т.В. Балахонова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемия. – 2020. – Том. 1. – № 38. – С. 7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.

17. Кухарчук, В.В. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/ Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2020. – №2. – С. 6-29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.

18. Метельская, В.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В.А. Метельская, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Том. 19. – №. 1. – С. 15-23.

19. Мешков, А. Н. Распределение показателей липидного спектра у мужчин женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования эссе-РФ за 2012-2014 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Том. 16. – №4. – С. 62-67.
20. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации.—М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 72 с. ISBN 978–5–7508–1862–4.
21. Нагаева, Г.А. Индекс массы тела – с позиции оценки состояния больных ишемической болезнью сердца / Г.А. Нагаева, М.Ж. Журалиев, Н.П. Юлдошев [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – №1. – С. 66-76. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-66-76>.
22. Погожева, А.В. Изучение ассоциации питания с риском сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 17-24.
23. Погожева, А.В. К здоровью нации через многоуровневые образовательные программы для населения в области оптимального питания / А.В. Погожева, Е.А. Смирнова // Вопросы питания. – 2020. – Том. 89. – № 4. – С.262-272. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10060.
24. Погожева, А.В.. Питание в коррекции дислипидемии: монография / А.В.Погожева, С.А. Дербенева. – СПб., Научное издание, 2022. – 208 с. ISBN: 978-5-6048123-4-1.
25. Сукиасян, А.А. Пища и пищевые ингредиенты в борьбе с дислипидемией: глава в монографии: Роль инноваций в трансформации и устойчивом развитии современной науки: монография. Выпуск 66 [под ред.] /С.А. Дербенева, А.В. Стародубова. – Уфа, Аэтерна, 2022. – 232 с. ISBN 978-5-00177-418-1.
26. Сергиенко, И.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность / И. В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук // Издание четвертое, переработанное и дополненное. – Москва. – 220, 302 с. ISBN 978–5–90363–366–1.
27. Сметнева, Н.С. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Н.С. Сметнева, А.В. Погожева, Ю.Л. Васильев [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Том. 89. – № 3. – С. 114-124. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10035.
28. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания. Методические рекомендации. – М.: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2016. – 36 с.

29. Тутельян, В. А. Качество жизни. Здоровье и питание. Атлас / В. А. Тутельян, Д. Б. Никитюк, Д. А. Буряк [и др.]. – Москва: ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, 2018. – 696 с. ISBN: 978-5-225-10039-1.
30. Тутельян, В. А. Фактическое питание человека. Сбор, обработка и анализ данных (Анализ состояния питания человека) / В. А. Тутельян, А. К. Батурин, А. В. Погожева [и др.]. Программа ЭВМ. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2004610397. – Дата регистрации: 09.02.2004.
31. Тутельян, В. А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник / В. А. Тутельян. – М.: ДеЛи плюс, 2012. – 284 с. ISBN 978- 5-905170-20.
32. Тутельян, В.А. Здоровое питание: роль БАД / В.А. Тутельян, Г.Г. Онищенко, К.Г.Гуревич, А.В. Погожева. – Москва, 2020. – 284 с. 480. ISBN: 978-5-9704-5543-2.
33. Устойчивое здоровое питание – Руководящие принципы. – Рим, ФАО и ВОЗ, 2020. – 44 с. – ISBN 978-92-5-132628-2 [ФАО], ISBN 978-92-4-151664-8 [ВОЗ].
34. Шальнова, С. А. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16. – № 4. – С. 4-10.
35. Шальнова, С. А. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения / С. А. Шальнова, С. А. Максимов, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 2452. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2452>.
36. Aburasayn H. Targeting ceramide metabolism in obesity / H. Aburasayn, R. Al Batran, J.R.Ussher // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 311. – № 2. – P. 423-35. doi: 10.1152/ajpendo.00133.2016 .
37. Acosta-Navarro, J. C. Consumption of animal-based and processed food associated with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis biomarkers in men / J.C. Acosta-Navarro, A. Oki, L. Antoniazzi [et al.] // *RevistadaAssociaçãoMédicaBrasileira.* – 2019. – Vol. 65. – P. 43–50. doi: 10.1590/1806-9282.65.1.43.
38. Adorni, M. P. Naturally Occurring PCSK9 Inhibitors / M. P. Adorni, F. Zimetti, M. G. Lupo [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – №5. – P. 1440. doi:10.3390/nu12051440.
39. Alexander, D.D. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk / D.D. Alexander, P.E. Miller, M.E. Van Elswyk [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2017. – Vol.92. – №1. – P. 15-29. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.018.

40. Alfaddagh, A. Effect of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Added to Statin Therapy on Coronary Artery Plaque in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial / A. Alfaddagh, T.K. Elajami, H. Ashfaque [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6 – №12. – P. e006981. doi: 10.1161/JAHA.117.006981.
41. Al-Hassan, Y. Prevalence and Determinants of Dyslipidemia: Data from a Saudi University Clinic / Y. Al-Hassan, E. Fabella, E. Estrella [et al.] // *Open Public Health J.* – 2018. – Vol. 11. – P. 416–424. doi:10.2174/1874944501811010416.
42. Ali Chehrei, S.S. Correlation of dyslipidemia with waist to height ratio, waist circumference, and body mass index in Iranian adults / S.S. Ali Chehrei, A.H. Keshteli, M.A. Daneshmand [et al.] // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 16. – P. 248-53.
43. Allaire, J. Comparing the serum TAG response to high-dose supplementation of either DHA or EPA among individuals with increased cardiovascular risk: The ComparED study / J. Allaire, C. Vors, W.S. Harris [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2019. – Vol. 121. – P. 1223-1234. doi: 10.1017/S0007114519000552.
44. Allaire, J. High-Dose DHAH as More Profound Effects on LDL-Related Features Than High-Dose EPA: The ComparED Study / J. Allaire, C. Vors, A.J. Tremblay [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103. – P. 2909-2917. doi: 10.1210/jc.2017-02745.
45. Al Mamun, A. Effect of dietary n-3 fatty acids supplementation on fatty acid metabolism in atorvastatin-administered SHR. Cg-Leprcp/NDmcr rats, a metabolic syndrome model / A. Al Mamun, M. Hashimoto, M. Katakura [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 85. – P. 372-379. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.038.
46. Anderson, T.J. Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia or the prevention of cardiovascular disease in the adult / T.J. Anderson, J. Grégoire, G.J. Pearson [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 1263-1282. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510.
47. Anderson, J.W. Health benefits of dietary fiber / J.W. Anderson, P. Baird, R.H.J. Davis [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2009. – Vol. 67. № 4. – P. 188-205.
48. Appel, L.J. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group / L.J. Appel, T.J. Moore, O.E. Barzanek [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1117–1124.
49. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus / L. Bowman, M. Mafham, K. Wallendszus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 1540-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1804989.
50. Bach, R.G. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a



randomized clinical trial / R.G. Bach, C.P. Cannon, R.P. Giugliano [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 846-854. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2306. PMID: PMC6647004.

51. Back, M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease / M. Back // *Future Sci OA.* – 2017. – Vol.3. – №4. – P. FSO236. doi: 10.4155/fsoa-2017-0067.

52. Baigent, C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1670-1681.

53. Baik, I. Dietary and modifiable factors contributing to hyper-LDL-cholesterolemia prevalence in nationwide time series data and the implications for primary prevention strategies / I. Baik // *Nutr Res Pract.* – 2020. – Vol.1. – P. 62-69. doi: 10.4162/nrp.2020.14.1.62.

54. Ballantyne, C.M. Effects of icosapent ethyl on lipoprotein particle concentration and size in statin-treated patients with persistent high triglycerides (the ANCHOR Study) / C.M. Ballantyne, R.A. Braeckman, H.E. Bays [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2015. – Vol. 9. – P. 377-383.

55. Balling, M. VLDL-cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins / M. Balling, S. Afzal, A. Varbo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 2725-2735. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.610.

56. Banach, M. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? / M. Banach, P.E. Penson // *Cardiovasc Res.* – 2019. – Vol. 115(3). – P. e26-31. doi: 10.1093/cvr/cvy301.

57. Banach, M. Lipid-lowering therapies: Better together / M. Banach, P.E. Penson // *Atherosclerosis.* – 2021. – Vol. 320. – P. 86-88. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.009.

58. Banach, M. Statins and ldl-c in secondary prevention-so much progress, so far to go / M. Banach, P.E. Penson // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3(11). – P. e2025675. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25675.

59. Banach, M. The international lipid expert panel (ilep)-the role of 'optimal' collaboration in the effective diagnosis and treatment of lipid disorders / M. Banach // *Eur Heart J.* – 202. – Vol. 42(37) . – P. 3817-3820. doi: 10.1093/eurheartj/ehab204.

60. Banach, M. Statin intolerance: Some practical hints / Banach M., Mikhailidis D.P. // *Cardiol. Clin.* – 2018. – Vol. 36. – P. 225-231. doi: 10.1016/j.ccl.2017.12.004.

61. Banach, M. Drucebo effect-the challenge we should all definitely face! / M. Banach, P.E. Penson // *Arch. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 17. – P. 542-543. doi: 10.5114/aoms/132304. PMID: PMC7959055.

62. Banach, M. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations-A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials / M. Banach, C. Serban, S. Ursoniu [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2015. – Vol. 99. – P. 329-336. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.008.

63. Bartelt, A. Quantification of bone fatty acid metabolism and its regulation by adipocyte lipoprotein lipase / A. Bartelt, T. Koehne, K. Tödter [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1264. doi: 10.3390/ijms18061264. PMID: PMC5486086.
64. Benjamin, E.J. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A report from the American heart association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137. – P. e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
65. Berberich, A.J. A Modern Approach to Dyslipidemia / A.J. Berberich, R.A. Hegele // *Endocr Rev.* – 2022. – Vol. 43(4). – P. 611-653. doi: 10.1210/edrv/bnab037.
66. Bernasconi, A.A. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials / A.A. Bernasconi, M.M. Wiest, C.J. Lavie [et al.] // *MayoClinicProceedings.* – 2021. – Vol. 96(2). – P. 304-313. doi:10.1016/j.mayocp.2020.08.034.
67. Bhatt, D.L. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: From reduce-it / D.L. Bhatt, P.G. Steg, M. Miller [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 2791-2802. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.032.
68. Bhatt, D.L. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia / D.L. Bhatt, P.G. Steg, M. Miller [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2019. – Vol. 380(1) . – P. 11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
69. Bhowmik, B. Anthropometric indicators of obesity for identifying cardiometabolic risk factors in a rural Bangladeshi population / B. Bhowmik, S.B. Munir, L.M. Diep [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2013. – Vol. 4. – P. 361-368.
70. Bibiloni, M.M. Prevalence of dyslipidaemia and associated risk factors among Balearic Islands' adolescents, a Mediterranean region / M.M. Bibiloni, R. Salas, A. Pons [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2015. – Vol. 69. – P. 722-728. doi: 10.1038/ejcn.2014.236.
71. Bird, J.K. The Role of *n*-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins / J.K. Bird, P.C. Calder, M. Eggersdorfer // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10(6) . – P. 775. doi: 10.3390/nu10060775.
72. Blom, W.A. A low-fat spread with added plant sterols and fish omega-3 fatty acids lowers serum triglyceride and LDL-cholesterol concentrations in individuals with modest hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia / W.A. Blom, W.P. Koppenol, H. Hiemstra [et al.] // *A Eur. J. Nutr.* – 2019. – Vol. 58. – P. 1615-1624. doi: 10.1007/s00394-018-1706-1. PMID: PMC6561982.
73. Boekholdt, S.M. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials / S.M. Boekholdt, G.K. Hovingh, S. Mora [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 485-494.

74. Boren, J. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / J. Boren, M.J. Chapman, R.M. Krauss [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962. PMID: PMC7308544.
75. Brown, L. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis / L. Brown, B. Rosner, W.W. Willett [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1999. – Vol. 69(1). – P. 30-42.
76. Budoff, M.J. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: Final results of the evaporate trial / M.J. Budoff, D.L. Bhatt, A. Kinninger [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 3925-3932. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa652. PMID: PMC7654934.
77. Burke, M.F. Review of cardiometabolic effects of prescription Omega-3 fatty acids. / M.F. Burke, F.M. Burke, D.E. Soffer // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19. – P. 6. doi: 10.1007/s11883-017-0700-z.
78. Burnett, J.R. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease risk / J.R. Burnett, A.J. Hooper, R.A. Hegele // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 2736-2779. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.029.
79. Cabra, C.E. Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases / C.E. Cabra, M.R. Simas-TorresKlein // *Arq. Brasil. Cardiol.* – 2017. – Vol. 109. – P. 475-482. doi: 10.5935/abc.20170158.
80. Caggiula, A.W. The multiple risk intervention trial (MRFIT). IV. Intervention on blood lipids / A.W. Caggiula, G. Christakis, M. Farrand [et al.] // *Prev Med.* – 1981. – Vol. 4. – P. 443-75. doi: 10.1016/0091-7435(81)90060-8.
81. Cannon, CP. Ezetimib added to statin therapy after acute coronary syndromes / C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372(25). – P. 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
82. Cardiovascular diseases (CVDs). Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed on 29 June 2020).
83. Carresi, C. The Effect of Natural Antioxidants in the Development of Metabolic Syndrome: Focus on Bergamot Polyphenolic Fraction / C. Carresi, M. Gliozzi, V. Musolino [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1504. doi: 10.3390/nu12051504. PMID: PMC7284500.
84. Casas, R. Nutrition and Cardiovascular Health / R. Casas, S. Castro-Barquero, R. Estruch [et al.] // *IntJMolSci.* – 2018. – Vol. (12) . – P. 3988. doi: 10.3390 / ijms19123988.

85. Castanier, O. Remnant Cholesterol, not LDL Cholesterol, Is Associated with Incident Cardiovascular Disease / O. Castanier, X. Pintó, I. Subirana [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 2712-2724. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.008.
86. Castelli, W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham / W.P. Castelli // *AmDCardiol.* – 1992. – Vol. 70(19) . – P. H3-H9. doi:10.1016/0002-9149(92)91083-g.
87. Cawood, A.L. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability / A.L. Cawood, R. Ding, F.L. Napper [et al.] // *Atherosclerosis.* 2010. – Vol. 212. – P. 252-259. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.022.
88. Chahoud, G. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: do we have the ideal diet yet? / G. Chahoud, Y.W. Aude, J.L. Mehta // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 15. – № 94(10). – P. 1260-1267.
89. Chan, D.C. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on arterial elasticity in patients with familial hypercholesterolaemia on statin therapy / D.C. Chan, J. Pang, P.H. Barrett [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 26. – P. 1140-1145. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.012.
90. Chen, S.C. Phytosterol intake and dietary fat reduction are independent and additive in their ability to reduce plasma LDL cholesterol / S.C. Chen, J.T. Judd, M. Kramer [et al.] // *N Lipids.* – 2009. – Vol. 44. – P. 273-281.
91. Chiavaroli, L. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials / L. Chiavaroli, S.K. Nishi, T.A. Khan [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 61. – P. 43-53. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.004.
92. Chistiakov, D.A. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis / D.A. Chistiakov, A.A. Melnichenko, V.A. Myasoedova [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2017. – Vol. 95. – P. 1153-1165. doi: 10.1007/s00109-017-1575-8.
93. Cicero, A.F. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel / A.F. Cicero, A. Colletti, G. Bajraktari [et al.] // *Nutrition reviews.* – 2017. – Vol. 75(9). – P. 731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
94. Cicero, A.F.G. Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults / A.F.G. Cicero, M. Landolfo, F. Ventura [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2019. – Vol. 20(10) . – P. 1277-1288. doi: 10.1080/14656566.2019.1604687.
95. Cicero, A.F.G. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar / A.F.G. Cicero, F., Fogacci A. Zambon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77. – P. 620-628. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.

96. Cicero, A.F. Nutraceutical support in heart failure: A position paper of the international lipid expert panel (ilep) / A.F. Cicero, A. Colletti, S. Von Haehling [et al.] // *Nutr.Res.Rev.* – 2020. – Vol. 33. – P. 155-179. doi: 10.1017/S0954422420000049.
97. Collins, R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy / R. Collins, C. Reith, J. Emberson [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
98. Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41(2). – P. 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
99. Cuenoud, B. Monoacylglycerol Form of Omega-3s Improves Its Bioavailability in Humans Compared to Other Forms / B. Cuenoud, I. Rochat, M. Gosoni [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1014. doi: 10.3390/nu12041014. PMID: PMC7230359.
100. Cybulska, B. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? / B. Cybulska, L. Kłosiewicz-Latoszek, P.E. Penson [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 63. – P. 219-227. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.004.
101. Cybulska, B. International Lipid Expert. How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of pcsk9 inhibitors / B. Cybulska, L. Kłosiewicz-Latoszek, P.E. Penson [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 67. – P. 65-74. doi: 10.1016/j.pcad.2020.12.008.
102. Cziraky, M.J. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting / M.J. Cziraky, K.E. Watson, R.L. Talbert // *J Manag Care Pharm.* – 2008. – Vol. 14(8 Suppl) . – P. S3-28; quiz S30-1.
103. Dalen, J.-E. Diets to Prevent Coronary Heart Disease 1957–2013: What Have We Learned? / J.-E. Dalen, S. Devries // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127. – P. 364-369.
104. Dehghan, M. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study / M. Dehghan; A. Mente, X. Zhang [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – №. 10107. – P. 2050-2062. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
105. Demonty, I. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake / I. Demonty, R.T. Ras, H.C. van der Knaap [et al.] // *J. Nutr.* – 2009. – Vol. 139. – P. 271-284. doi: 10.3945/jn.108.095125.
106. De Smet, E. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present / E. De Smet, R.P. Mensink, J. Plat // *Mol Nutr Food Res.* – 2012. – Vol. 56(7) . – P. 1058-1072. doi: 10.1002/mnfr.201100722.

107. De Smet, E. Acute intake of plant stanol esters induces changes in lipid and lipoprotein metabolism-related gene expression in the liver and intestines of mice / E. De Smet, R.P. Mensink, M. Konings [et al.] // *Lipids*. – 2015. – Vol. 50. – P. 529-541.
108. Devaraj, S. Effect of orange juice and beverage with phytosterols on cytokines and PAI1 activity / S. Devaraj, I. Jialal J., Rockwood [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 30. – P. 668-671. doi: 10.1016/j.clnu.2011.03.009.
109. Dudina, A. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators / A. Dudina, M.T. Cooney, D.D. Bacquer // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2011. – Vol. 18(5). – P. 731-742. doi: 10.1177/1741826711412039.
110. Dyrbus, K. Inclisiran-new hope in the management of lipid disorders? / K. Dyrbus, M. Gasior, P. Penson [et al.] // *J Clin Lipidol.* – 2020. – Vol. 14(1). – P. 16-27. doi: 10.1016/j.jacl.2019.11.001.
111. Enani, S. The Association between Dyslipidemia, Dietary Habits and Other Lifestyle Indicators among Non-Diabetic Attendees of Primary Health Care Centers in Jeddah, Saudi Arabia / S. Enani, S. Bahijri, M. Malibary [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – P. 2441, doi: 10.3390/nu12082441.
112. Erguson, J.J. High molecular weight oat beta-glucan enhances lipid-lowering effects of phytosterols. A randomised controlled trial / J.J. Erguson, E. Stojanovski, L. MacDonald-Wicks [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 39. – P. 80-89. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.007.
113. Evans, C.E.L. Dietary fibre and cardiovascular health: A review of current evidence and policy / C.E.L. Evans // *Proc. Nutr. Soc.* – 2020. – Vol. 79. – P. 61-67. doi: 10.1017/S0029665119000673.
114. European Heart Network. European cardiovascular disease statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html> (2017).
115. European Union. Public health in the EU: state-of-play and key policy challenges. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2014/536286/IPOL\\_IDA\(2014\)536286\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2014/536286/IPOL_IDA(2014)536286_EN.pdf).
116. Ference, B.A. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – P. 2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: PMC5837225.
117. Fernández-Martínez, E. Dietary chia seeds (*Salvia hispanica*) improve acute dyslipidemia and steatohepatitis in rats / E. Fernández-Martínez, I.G. Lira-Islas, R. Cariño-Cortés [et al.] // *J. Food Biochem.* – 2019. – Vol. 43. – P. e12986. doi: 10.1111/jfbc.12986.

118.Ferri, N. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and metabolic syndrome: insights on insulin resistance, inflammation, and atherogenic dyslipidemia / N. Ferri, M. Ruscica // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 54(3). – P. 588-601. doi: 10.1007/s12020-016-0939-0.

119.Ferri, N. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and high-density lipoprotein metabolism: experimental animal models and clinical evidence / N. Ferri, A. Corsini, C. Macchi [et al.] // *Transl Res*. – 2016. – Vol. 173. – P. 19-29. doi: 10.1016/j.trsl.2015.10.004.

120.Field, B.C. The Role of Ceramides in Diabetes and Cardiovascular Disease Regulation of Ceramides by Adipokines / B.C. Field, R. Gordillo, P.E. Scherer // *Front. Endocrinol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 763. doi: 10.3389/fendo.2020.569250.

121. Fiolet, A.T. Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A.T. Fiolet, T.S. Opstal, A. Mosterd [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – №. 28. – P. 2765-2775. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115>

122. Fogacci, F. Diets, Foods and Food Components' Effect on Dyslipidemia / F. Fogacci, C. Borghi, A.F.G. Cicero // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(3). – P. 741. doi: 10.3390/nu13030741. PMID: PMC7996961.

123. Fox, K.A.A. The myth of 'stable' coronary artery disease / K.A.A. Fox, M. Metra, J. Morais [et al.] // *Nat Rev Cardiol*. – 2020. – Vol. 17(1). – P. 9-21. doi: 10.1038/s41569-019-0233-y.

124. Franquesa, M. Mediterranean diet and cardiometabolic risk: a systematic review through evidence-based answers to key clinical questions / Franquesa M., G. Pujol-Busquets, E. García-Fernández [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – №. 3. – P. 655. doi: 10.3390/nu11030655. PMID: PMC6471908.

125. Fredrickson, D. Loosely based on Fredrickson DS, Lees RS. Editorial: A system of phenotyping hyperlipoproteinemia / D. Fredrickson // *Circulation*. – 1965. – Vol. 31. – P. 321-27.

126. García, O.P. Simple anthropometric measurements to predict dyslipidemias in Mexican schoolage children: a cross-sectional study / O.P. García, Arellano M. del Rocío, K. de la Torre-Carbot [et al.] // *Open J PrevMed*. – 2011. – Vol. 1. – P. 171-181.

127.Gardner, C.D. Effect of low-fat vs. low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS randomized clinical trial / C.D. Gardner, J.F. Trepanowski, L.C. Del Gobbo [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319. – P. 667-679. doi: 10.1001/jama.2018.0245. PMID: PMC5839290.

128.Gaudet, D. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamineconjugatedantisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia / D. Gaudet, E. Karwatowska-Prokopczuk, S.J. Baum

[et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 3936-3945. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa689. PMID: PMC7750927.

129. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – № 10184. – P. 1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. PMID: PMC6899507.

130. Ghaedi, E. Phytosterol Supplementation Could Improve Atherogenic and Anti-Atherogenic Apolipoproteins: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / E. Ghaedi, H. Kord-Varkaneh, H. Mohammadi [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2020. – Vol. 39. – P. 82-92. doi: 10.1080/07315724.2019.1605313.

131. Ghebreyesus, T.A. REPLACE: a roadmap to make the world trans fat free by 2023 / T.A. Ghebreyesus, T.R. Frieden // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391(10134). – P. 1978-1980. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31083-3.

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

133. Global Health Data Exchange. GBD Results Tool. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021. Available online: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (accessed on 21 February 2023).

134. Global Health Data Exchange. GBD results tool. Institute for Health Metrics and Evaluation <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (2021).

135. Globalization, Diets and Non communicable Diseases. – Geneva: World Health Organization, 2002. – 185 p. – ISBN 92 4 159041 6.

136. Gomes, G.B. A Randomized Open-Label Trial to Assess the Effect of Plant Sterols Associated with Ezetimibe in Low-Density Lipoprotein Levels in Patients with Coronary Artery Disease on Statin Therapy / G.B. Gomes, A.D. Zazula, L.S. Shigueoka [et al.] // *J. Med. Food.* – 2017. – Vol. 20. – P. 30-36. doi: 10.1089/jmf.2016.0042.

137. Gomez-Delgado, F. Dietary habits, lipoprotein metabolism and cardiovascular disease: From individual foods to dietary patterns / F. Gomez-Delgado, N. Katsiki, J. Lopez-Miranda [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2021. – Vol. 61. – P. 1651-1669. doi: 10.1080/10408398.2020.1764487.

138. Graversen, C.B. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids lower plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels in pre- and postmenopausal women: A randomised study / C.B. Graversen, S. Lundbye-Christensen, B. Thomsen [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2016. – Vol. 76. – P. 37-41. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.001.



139. Greene, S.J. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Postdischarge Outcomes After Acute Myocardial Infarction / S.J. Greene, P.L. Temporelli, U. Campia [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 117. – P. 340-346. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.050.

140. Grundy, S.M. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA /ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines / S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 3168-209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>

141. Grundy, S.M. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA /ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139(25) . – P. e1082-e1143 doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. PMID: PMC7403606.

142. Grundy, S.M. Primary prevention of cardiovascular disease with statins: Assessing the evidence based behind clinical guidance / S.M. Grundy // *Clin. Pharm.* – 2016. – Vol. 8. – P. 57.

143. Gylling, H. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease / H. Gylling, J. Plat, S. Turley [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 232. – P. 346-360.

144. Han, S. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: Systematic review and meta-analysis / S. Han, J. Jiao, J. Xu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 31337. doi: 10.1038/srep31337. PMID: PMC4990897.

145. Handelsman, Y. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm–2020 executive summary / Y. Handelsman [et al.] // *Endocrine practice.* – 2020. – Vol. 26. – №. 10. – P. 1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490.

146. Harley, L. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease / L. Harley, M.D. May, E. Loveman [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 1. – P. CD011472.

147. Hayley, E.B. Dietary Fats and Chronic Noncommunicable Diseases / E.B. Hayley, S. Carbone, C.J. Lavie // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – P. 1385, doi: 10.3390/nu10101385.

148. He, F. J. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes / F. J. He, G. A. MacGregor // *Journal of Human Hypertension.* – 2009. – Vol. 23. – № 6. – P. 363-384.

149. Healthy diet [Электронный ресурс] / World Health Organization, 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.

150. Hegele, R.A. Lipid-lowering agents / R.A. Hegele, S. Tsimikas // *Circ. Res.* –2019. – Vol. 124. – № 3. – P. 386-404. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313171.
151. Heggen, E. Effects of margarine enriched with plant sterol esters from rapeseed and tall oils on markers of endothelial function, inflammation and hemostasis / E. Heggen, B. Kirkhus, J.I. Pedersen [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* – 2015. – Vol. 75. – P. 189-192. doi: 10.3109/00365513.2014.992040.
152. Heidenreich, P.A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2022. – Vol. 79(17). – P. e263-421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012 .
153. Hilborn, R. Effective fisheries management instrumental in improving fish stock status / R. Hilborn, R.O. Amoroso, C.M. Anderson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117. – P. 2218-2224. doi: 10.1073/pnas.1909726116. PMID: PMC6995010.
154. Hodun, K. Antioxidants Supplementation Reduces Ceramide Synthesis Improving the Cardiac Insulin Transduction Pathway in a Rodent Model of Obesity / K. Hodun, K. Sztolsztener, A. Chabowski // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13(10). – P. 3413. doi: 10.3390/nu13103413.
155. Hong, K.N. How low to go with glucose, cholesterol, and blood pressure in primary prevention of CVD / K.N. Hong, V. Fuster, R.S. Rosenson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 2171-2185. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.001.
156. Hooper, L. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease / L. Hooper, N. Martin, O. F. Jimoh [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2020. – Vol. 8. – № 8. – P. CD011737. doi: 10.1002/14651858.CD011737.
157. Horton, J.D. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes / J.D. Horton, N.A. Shah, J.A. Warrington [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 12027-12032.
158. Howard, B.V. A low-fat dietary pattern and diabetes: A secondary analysis from the women's health initiative dietary modification trial / B.V. Howard, A.K. Aragaki, L.F., Tinker [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – P. 680-687. doi: 10.2337/dc17-0534. PMID: PMC5860839.
159. Hu, F.B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology / F.B. Hu // *Current opinion in lipidology.* – 2002. – Vol. 13. – №. 1. – P. 3-9.
160. Hur, K.Y. Clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean Diabetes Association / K.Y. Hur, M.K. Moon, J.S. Park [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2021. – Vol. 45. – P. 461-481. doi: 10.4093/dmj.2021.0156. PMID: PMC8369224.

161. Innes, J. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020 / J. Innes, P.C. Calder // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1362. doi: 10.3390/ijms21041362. PMID: PMC7072971.
162. Innes, J.K. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review/ J. Innes, P.C. Calder // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol.19(2). – P. 532. doi: 10.3390/ijms19020532.
163. Ipsen, D.H. Dyslipidemia: Obese or Not Obese-That Is Not the Question / D.H. Ipsen, P. Tveden-Nyborg, J. Lykkesfeldt // *Curr Obes Rep.* – 2016. – Vol. 5(4) . – P. 405-412. doi: 10.1007/s13679-016-0232-9. PMID: 27687811.
164. Jaceldo-Siegl, K. Variation in dietary intake and plasma concentration of plant sterols across plant-based diets among north American adults / K. Jaceldo-Siegl, D. Lutchmann, R. Sirirat [et al.] // *Mol Nutr Food Res.* – 2017. – Vol.61(8). – P. 10.1002/mnfr.201600828. doi: 10.1002/mnfr.201600828.
165. Jamieson, K.L. Cytochrome P450-derived eicosanoids and heart function / K.L. Jamieson, T. Endo, A.M. Darwesh [et al.] // *Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 179. – P. 47-83. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.005.
166. Janssen, I. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat / I. Janssen, S.B. Heymsfield, D.B. Allison [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2002. – Vol. 75. – P. 683-688.
167. Jenkins, D.J. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants / D.J. Jenkins, C.W. Kendall, A. Marchie [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 380-387.
168. Khadke, S. Synergistic Effect of Omega-3 Fatty Acids and Oral-Hypoglycemic Drug on Lipid Normalization through Modulation of Hepatic Gene Expression in High Fat Diet with Low Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / S. Khadke, P. Mandave, A. Kuvalekar [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 3652. doi: 10.3390/nu12123652.
169. Khan, S.U. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis / S.U. Khan, A.N. Lone, M.S. Khan [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 38. – P. 100997. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
170. Kiage, J.N. Intake of polyunsaturated fat in relation to mortality among statin users and non-users in the Southern Community Cohort Study / J.N. Kiage, U.K. Sampson, L. Lipworth [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 25. – P. 1016-1024.
171. Kim, D. Delayed Meal Timing, a Breakfast Skipping Model, Increased Hepatic Lipid Accumulation and Adipose Tissue Weight by Disintegrating Circadian Oscillation in Rats Fed a

High-Cholesterol Diet / D. Kim, F. Hanzawa, S. Sun [et al.] // *Front. Nutr.* 2021. – Vol. 8. – P. 681436. doi: 10.3389/fnut.2021.681436. PMID: PMC8280346.

172. Kim, Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies / Y. Kim, Y. Je // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 109(1). – P. 39-54. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.005.

173. Kopf, J.C. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial / J.C. Kopf, M.J. Suhr, J. Clarke [et al.] // *Nutr J.* – 2018. – Vol. 17(1). – P.72. doi: 10.1186/s12937-018-0381-7.

174. Koskinas, K.C. Evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) / K.C. Koskinas, S. Windecker, G. Pedrazzini // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74. – № (20). – P. 2452-246. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.

175. Kovilakath, A. Sphingolipids in the Heart: From Cradle to Grave / A. Kovilakath, M. Jamil, L.A. Cowart // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 652. doi: 10.3389/fendo.2020.00652.

176. Lacroix, S. Contemporary issues regarding nutrition in cardiovascular rehabilitation / S. Lacroix, J. Cantin, A. Nigam // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2017. – Vol. 60(1). – P. 36-42. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.262.

177. Langsted, A. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk / A. Langsted, C.M. Madsen, B.G. Nordestgaard // *J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 288. – P. 116-127. doi: 10.1111/joim.13059.

178. Lawton, J.S. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / J.S. Lawton, J.E. Tamis-Holland, S. Bangalore [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145(3). – P. e18-e114. doi: 10.1161/CIR.0000000000001038.

179. Lee, J. Association Between Dietary Patterns and Dyslipidemia in Korean Women / J. Lee, T. Hoang, S. Lee [et al.] // *Frontiers in Nutrition.* – 2022. – Vol. 8. – P. 1269. doi: 10.3389/fnut.2021.756257. PMID: PMC8797145.

180. Leslie, M.A. A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals / M.A. Leslie, D.J.A. Cohen, D.M. Liddle [et al.] // *LipidsHealthDis.* – 2015. – Vol. 14.53. doi: 10.1186/s12944-015-0049-7.

181. Li, J.T. Association between Three Low-Carbohydrate Diet Scores and Lipid Metabolism among Chinese Adults / J.T. Li, S-Ah Kim, S. Shin // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1307. doi: 10.3390/nu12051307.
182. Li, Y. Saturated Fats Compared with Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study / Y. Li, A. Hruby, A. M. Bernstein [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66. – № 14. – P. 1538-1548.
183. Libby, P. Atherosclerosis / P. Libby, J.E. Buring, L. Badimon [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2019. – Vol. 16. – № 5(1). – P. 56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z.
184. Lim, T. Protective Effects of Black Raspberry (*Rubus occidentalis*) Extract against Hypercholesterolemia and Hepatic Inflammation in Rats Fed High-Fat and High-Choline Diets / T. Lim, J. Ryu, K. Lee [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – P. 2448. doi: 10.3390/nu12082448. PMID: PMC7468928.
185. Lin, L.Y. Dietary patterns in relation to components of dyslipidemia and fasting plasma glucose in adults with dyslipidemia and elevated fasting plasma glucose in Taiwan / L.Y. Lin, C.Y. Hsu, H.A. Lee [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – №. 4. – P. 845. doi: 10.3390/nu11040845. PMID: PMC6520691.
186. Lloyd-Jones, D.M. Focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways / D.M. Lloyd-Jones, P.B. Morris, C.M. Ballantyne [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70. – № 14. – P. 1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
187. Ma, Y. Relationship between carbohydrate intake and risk factors for cardiovascular disease in Chinese adults: data from the China Health and Nutrition Survey (CHNS) / Y. Ma, C. Su, H. Wang [et al.] // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2019. – Vol. 28. – № 3. – P. 520-532. doi: 10.6133/apjcn.201909\_28(3).0011.
188. Macchi, C. Changes in circulating pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 levels - experimental and clinical approaches with lipid-lowering agents / C. Macchi, M. Banach, A. Corsini [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2019. – Vol. 26. – № 9. – P. 930-949. doi: 10.1177/2047487319831500.
189. Mach, F. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

190. Mach, F. ARN : du prix Nobel au traitement, la cardiologie au devant de la scène / Mach F., Müller O. // *Rev Med Suisse*. – 2021. – Vol. 17. – №740. – P. 1007-1008. PMID: 34042334.
191. Maki, K.C. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps / K.C. Maki, O.M. Palacios, M. Bell [et al.] // *J Clin Lipidol*. – 2017. – Vol. 11. – № 5. – P. 1152-1160.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2017.07.010.
192. Mancini. A. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health / A. Mancini, E. Imperlini, E. Nigro [et al.] // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 17339-17361.
193. Manson, J.E. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer / J.E. Manson, N.R. Cook, I.-M. Lee [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2019. – Vol. 380. – P. 23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403. PMID: PMC6392053.
194. Mareev, Y.V. Cardiovascular effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: position of omega-3 polyunsaturated fatty acids in Russian and international guidelines. Council of Experts]. / Y.V. Mareev, M.V. Ezhov, S.V. Villevalde [et al.] // *Kardiologiya*. – 2023. – Vol. 63. – № 2. – P. 11-18. doi: 10.18087/cardio.2023.2.n2388.
195. Marklund, M. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality / M. Marklund, J.H. Wu, F. Imamura [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 2422-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908.
196. Martínez-González, M.A. Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: A longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial / M.A. Martínez-González, C.I. Fernandez-Lazaro, E. Toledo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2019. – Vol. 111. – P. 291-306. doi: 10.1093/ajcn/nqz298.
197. Marušić, M. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2 / M. Marušić, M. Paic, M. Knobloch [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2021. – Article ID 6613827. <https://doi.org/10.1155/2021/6613827>.
198. Mason, R.P. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease / R.P. Mason // *Curr. Atheroscler. Rep*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 2. doi: 10.1007/s11883-019-0762-1. PMID: PMC6330561.
199. Mason, R.P. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid / R.P. Mason, P. Libby, D.L. Bhatt // *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. – 2020. – Vol. 40. – P. 1135-1147. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313286.
200. Mazidi. M. Omega-3 fatty acids and risk of cardiovascular disease: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials with 127,447 individuals and mendelian

randomization study / M. Mazidi, D.P. Mikhailidis, M. Banach // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – P. e965-e101. doi:10.1161/CIR.0000000000000742.

201. McRae, M.P. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: An umbrella review of Meta-analyses / M.P. McRae // *J. Chiropr. Med.* – 2017. – Vol. 16. – P. 289-299. doi: 10.1016/j.jcm.2017.05.005.

202. Mendonça, M.A.A.d. Red Propolis and Its Dyslipidemic Regulator Formononetin: Evaluation of Antioxidant Activity and Gastroprotective Effects in Rat Model of Gastric Ulcer / M.A.A.d. Mendonça, A.R.S. Ribeiro, A.K.d. Lima [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – P. 2951. doi: 10.3390/nu12102951. PMID: PMC7600383.

203. Menzin, J. Ezetimibe use and LDL-C goal achievement: a retrospective database analysis of patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease or probable heterozygous familial hypercholesterolemia / J. Menzin, J. Aggarwal, B. Boatman [et al.] // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2017. – Vol. 23. – № 12. – P. 1270-1276. doi: 10.18553/jmcp.2017.16414.

204. Meshkov, A.N. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the esse-rf study for the years 2012-2014 / A.N. Meshkov, A.I. Ershova, A.D. Deev [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2017. – Vol. 16. – № 4. – P. 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>.

205. Micha, R. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States / R. Micha, J.L. Peñalvo, F. Cudhea [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317. – № 9. – P. 912-924. doi: 10.1001/jama.2017.0947.

206. Miettinen, T.A. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population / T.A. Miettinen, P. Puska, H. Gylling [et al.] // *N Engl J Med*. – 1995. – Vol. 333. – № 20. – P. 1308-1312.

207. Miller, M. American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Council on Cardiovascular Nursing, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association / M. Miller, N.J. Stone, C. Ballantyne [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – № 20. – P. 2292–2333.

208. Momtazi, A.A. Regulation of PCSK9 by nutraceuticals / A.A. Momtazi, M. Banach, M. Pirro [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2017. – Vol. 120. – P. 157–169. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.023.

209. Mortensen, M.B. 2019 vs. 2016 ESC/EAS statin guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease / M.B. Mortensen, B.G. Nordestgaard // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41. – № 31. – P. 3005-3015. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa150.

210. Mota dos Santos, C. Lipid and glucose profiles in outpatients and their correlation with anthropometric indices / C. Mota dos Santos, C. Sa Silva, E. C. de Araujo [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 35–41. doi: 10.1016/j.repc.2012.05.017.
211. Mozaffarian, D. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events / D. Mozaffarian, J. H. Wu // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2011. – Vol. 58. – № 20. – P. 2047-2067.
212. Nanashima, N. Blackcurrant (*Ribes nigrum*) Extract Prevents Dyslipidemia and Hepatic Steatosis in Ovariectomized Rats / N. Nanashima, K. Horie, K. Yamanouchi, [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1541. doi: 10.3390/nu12051541. PMID: PMC7284623.
213. Naska, A. Dietary patterns and their socio-demographic determinants in 10 European countries: data from the DAFNE databank / A. Naska, D. Fouskakis, E. Oikonomou [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2006. – Vol. 60. – № 2. – P. 181-190.
214. Neuhouser, M.L. The importance of healthy dietary patterns in chronic disease prevention / M.L. Neuhouser // *Nutrition Research.* – 2019. – Vol. 70. – P. 3-6.
215. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol // *Nature.* – 2020. – Vol. 582. – № 7810. – P. 73-77. doi: 10.1038/s41586-020-2338-1.
216. Newby, P. K. Associations of empirically derived eating patterns with plasma lipid biomarkers: a comparison of factor and cluster analysis methods / P. K. Newby, D. Muller, K. L. Tucker // *The American journal of clinical nutrition.* – 2004. – Vol. 80. – № 3. – P. 759-767.
217. Nicholls, S.J. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The strength randomized clinical trial / S.J. Nicholls, A.M. Lincoff, M. Garcia [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324. – P. 2268-2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258. PMID: PMC7667577.
218. Nishikido, T. High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and MDA-LDL: The Standard versus high-dose therapy with Rosuvastatin for lipid lowering (SARD) trial / T. Nishikido, J. Oyama, T. Keida [et al.] // *J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 340-346.
219. Nordestgaard, BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology / BG. Nordestgaard // *CircRes.* – 2016. – Vol. 118. – № 4. – P. 547-563.
220. Nosaka, K. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study / K. Nosaka, T. Miyoshi, M. Iwamoto [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 228. – P. 173-179. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.105.



221. Nozue, T. Statin treatment alters serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio in patients with dyslipidemia / T. Nozue, I. Michishita // *Lipids Health Dis.* – 2015. – Vol. 14. – P. 67.
222. Opoku, S. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: Findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP) / S. Opoku, Y. Gan, W. Fu [et al.] // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19. – P. 1500. doi: 10.1186/s12889-019-7827-5. PMID: PMC6849283.
223. Partula, V. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort / V. Partula, M. Deschasaux, N. Druesne-Pecollo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 112. – P. 195-207. doi: 10.1093/ajcn/nqaa063.
224. Patwardhan, V. Dyslipidemia and Fat Distribution in Normal Weight Insulin Resistant Men / V. Patwardhan., A. Khadilkar, S. Chiplonkar [et al.] // *J. Assoc. Phys. India.* – 2019. – Vol. 67. – P. 26-29.
225. Pearson, G.J. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults / G.J. Pearson, G. Thanassoulis, T.J. Anderson [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2021. – Vol. 37. – №. 8. – P. 1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
226. Penson, P.E. Nutraceuticals for the Control of Dyslipidaemias in Clinical Practice / P.E. Penson, M. Banach // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – №. 9. – P. 2957. doi: 10.3390/nu13092957.
227. Penson, P.E. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia / P.E. Penson, M. McGowan, M. Banach // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2017. – Vol. 26. – №. 2. – P. 251-259.
228. Penson, P.E. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations / P.E. Penson, M. Banach // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – №. 47. – P. 4787-4788. doi: 10.1093/eurheartj/ehab358.
229. Penson, P. Associations between very low concentrations of low density lipoprotein cholesterol, high sensitivity c-reactive protein, and health outcomes in the reasons for geographical and racial differences in stroke (REGARDS) study / P. Penson, D.L. Long, G. Howard [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3641-3653. doi: 10.1093/eurheartj/ehy533.
230. Penson, P.E. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk / P.E. Penson, M. Pirro, M. Banach // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18. – №. 1. – P. 320. doi: 10.1186/s12916-020-01792-7.
231. Penson, P. P705 step by step diagnosis and management of statin intolerance: Position paper from an international lipid expert panel / P. Penson, P. Toth, D. Mikhailidis [et al.] // *Eur.*

Heart J. – 2019. – Vol. 40. – №. 1. – P. ehz747.0310.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0310>.

232. Penson, P.E. Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions / P.E. Penson, G.B.J. Mancini, P.P. Toth [et al.] & Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP) // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2018. – Vol. 9. – №. 6. – P. 1023-1033. doi: 10.1002/jcsm.12344.

233. Pett, K.D. The seven countries study / K.D. Pett, W.C. Willett, E. Vartiainen [et al.] // Eur. HeartJ. – 2017. – Vol. 38. – P. 3119-3121.

234. Piepoli, M.F. Authors Task Force, M. 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). / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // Eur. HeartJ. – 2016. – Vol. 37. – P. 2315-2381.

235. Pizzini, A. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review / A. Pizzini, L. Lunger, E. Demetz [et al.] // Nutrients. – 2017. – Vol. 9. – P. 1099.

236. Plat, J. Progress and prospective of plant sterol and plant stanol research: Report of the Maastricht meeting / J. Plat, D. Mackay, S. Baumgartner [et al.] Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 225. – P. 521-533.

237. Poli, A. LDL-cholesterol control in the primary prevention of cardiovascular diseases: An expert opinion for clinicians and health professionals / A. Poli, A.L. Catapano, A. Corsini [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2023. – Vol. 33. – P. 245-257. doi: 10.1016/j.numecd.2022.10.001.

238. Poli, A. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper / A. Poli, C.M. Barbagallo, A. Cicero [et al.] // Pharm. Res. – 2018. – Vol. 134. – P. 51-60. doi: 10.1016/j.phrs.2018.05.015.

239. Pouliot, M.C. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women / M.C. Pouliot, J.P. Despres, S. Lemieux [et al.] // Am J Cardiol. – 1994. – Vol. 73. – P. 460-468.

240. Prentice, R.L. Low-fat dietary pattern and cardiovascular disease: Results from the women's health initiative randomized controlled trial / R.L. Prentice, A.K. Aragaki, L. Horn [et al.]

// The American Journal of Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 106. – №. 1. – P. 35-43. doi: 10.3945/ajcn.117.153270. PMID: PMC5486201.

241. Pu, S. Dietary high oleic canola oil supplemented with docosahexaenoic acid attenuates plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels in participants with cardiovascular disease risk: A randomized control trial / S. Pu, C. Rodriguez-Perez, V.R. Ramprasath [et al.] // *Vasc. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 87. – P. 60-65.

242. Pulipati, V.P. Recent advances and emerging therapies in management of dyslipidemias / V.P. Pulipati, M.H. Davidson // *Trends in Cardiovascular Medicine.* – 2021. – Vol. 31. № 7. – P. 419-424. doi: 10.1016/j.tcm.2020.08.007.

243. PURE Study Protocol [Электронный ресурс]. – PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study). – Режим доступа: <https://www2.phri.ca/pure/purestudy-protocol/>.

244. Ras, R.T. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European prospective investigation into cancer and nutrition-the Netherlands (epic-nl) population / R.T. Ras, Y.T. van der Schouw, E.A. Trautwein [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1067-1075.

245. Ras, R.T. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies / R.T. Ras, J.M. Geleijnse, E.A. Trautwein // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 112. – P. 214-219. doi: 10.1017/S0007114514000750.

246. Ras, R.T. Effect of a plant sterol-enriched spread on biomarkers of endothelial dysfunction and low grade inflammation in hypercholesterolaemic subjects / R.T. Ras, D. Fuchs, W.P. Koppenol [et al.] // *J. Nutr. Sci.* – 2016. – Vol. 5. – P. e44. doi: 10.1017/jns.2016.40.

247. Ray, K.K. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options / K.K. Ray, P. Corral, E. Morales [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 24. – №. 394(10199). – P. 697-708. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31950-6.

248. Ray, K.K. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study / K.K. Ray, B. Molemans, W.M. Schoonen [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2021. – Vol. 28. – №. 11. – P. 1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.

249. Ricci, C. Type of dietary fat intakes in relation to all-cause and cause-specific mortality in US adults: An iso-energetic substitution analysis from the American National Health and Nutrition Examination Survey linked to the US mortality registry / C. Ricci, J. Baumgartner, M. Zec [et al.] // *British Journal of Nutrition.* – 2018. – Vol. 119. – № 4. – P. 456-463. doi: 10.1017/S0007114517003889.

250.Rocha, V.Z. Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis / V.Z. Rocha, R.T. Ras, A.C. Gagliardi [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 48. – P. 76-83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.035.

251. Roh, E. Prevalence and management of dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010 / E. Roh, S.H. Ko, H.S. Kwon [et al.] // *Diabetes Metab J*. – 2013. – Vol. 37. – P. 433-49.

252. Ruscica, M. Impact of nutraceuticals on markers of systemic inflammation: Potential relevance to cardiovascular diseases-a position paper from the international lipid expert panel (ilep) / M. Ruscica, P.E. Penson, N. Ferri [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis*. – 2021. – Vol. 67. – P. 40-52. doi: 10.1016/j.pcad.2021.06.010.

253.Ruscica, M. Plasma PCSK9 levels and lipoprotein distribution are preserved in carriers of genetic HDL disorders. / M. Ruscica, S. Simonelli, M. Botta [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Boil. Lipids*. – 2018. – Vol. 1863. – P. 991-997. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbailip.2018.05.015>.

254.Ryan, A.S. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors / A.S. Ryan, M.A. Keske, J.P. Hoffman [et al.] // *Am J Ther*. – 2009. – Vol. 16. – № 2. – P. 183-92. doi: 10.1097/MJT.0b013e31817fe2be.

255.Saber, H. Omega-3 Fatty Acids and Incident Ischemic Stroke and Its Atherothrombotic and Cardioembolic Subtypes in 3 US Cohorts / H. Saber, M.Y. Yakoob, P. Shi [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – P. 2678-2685.

256. Sacks, F.M. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet / F.M. Sacks, L.P. Svetkey, W.M. Vollmer [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 344. – №. 1. – P. 3-10.

257. Saeed, A.A. Anthropometric predictors of dyslipidemia among adults in Saudi Arabia / A.A. Saeed // *Epidemiol Biostat Public Health*. – 2013. – Vol. 10. – P. e8733-1-11. doi: 10.2427/8733.

258. Sampson, U.K. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges / U.K. Sampson, S. Fazio, M.F. Linton // *CurrAtheroscler Rep*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1-10.

259.Samuel, V.T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Ceramides / V.T. Samuel, G.I. Shulman // *N. Engl. J. Med*. – 2019. – Vol. 381. – P. 1866–1869. doi: 10.1056/NEJMcibr1910023.

260.Santos, H.O. Beyond Fish Oil Supplementation: The Effects of Alternative Plant Sources of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids upon Lipid Indexes and Cardiometabolic

Biomarkers-An Overview / H.O. Santos, J.C. Price, A.A. Bueno // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – №. 10. – P. 3159. doi: 10.3390/nu12103159. PMCID: PMC7602731.

261.Santos, H.O. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies / H.O. Santos, C.P. Earnest, G.M. Tinsley [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2020. – Vol. 63. – №. 4. – P. 503-509. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.009.

262.Santos, H.O. Cherry intake as a dietary strategy in sport and diseases: A review of clinical applicability and mechanisms of action / H.O. Santos, R. Genario, G.K. Gomes [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. – 2021. – Vol. 61. – №. 3. – P. 417-430. doi: 10.1080/10408398.2020.1734912.

263.Santos, H.O. Lipoprotein(a): Current Evidence for a Physiologic Role and the Effects of Nutraceutical Strategies / H.O. Santos, R. Kones, U. Rumana [et al.] // *Clin Ther*. – 2019. – Vol. 41. – №. 9. – P. 1780-1797. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.06.002.

264. Schmidt, E. B. N-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implications for public health / E.B. Schmidt, H.A. Skou, J.H. Christensen [et al.] // *Public Health Nutrition*. – 2000. – Vol. 3. – № 1. – P. 91-98.

265.Schunck, W.H. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases / W.H. Schunck, A. Konkel, R. Fischer [et al.] // *Pharmacol Ther*. – 2018. – Vol. 183. – P. 177-204. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.016.

266.Scolaro, B. Statin dose reduction with complementary diet therapy: A pilot study of personalized medicine / B. Scolaro, M.S. Nogueira, A. Paiva [et al.] // *Mol. Metab*. – 2018. – Vol. 11. – P. 137-144. doi: 10.1016/j.molmet.2018.02.005.

267.Scorletti, E. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action / E. Scorletti, C.D. Byrne // *Mol. Asp. Med*. – 2018. – Vol. 64. – P. 135-146. doi: 10.1016/j.mam.2018.03.001

268.Seidah, N.G. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation / N.G. Seidah, S. Benjannet, L. Wickham [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – Vol. 100. – № 3. – P. 928-933. doi: 10.1073/pnas.0335507100. PMCID: PMC298703.

269.Sethi, A. Statin Use Mitigate the Benefit of Omega-3 Fatty Acids Supplementation-A Meta-Regression of Randomized Trials / A. Sethi, A. Bajaj, S. Khosla [et al.] // *Am. J. Ther*. – 2016. – Vol. 23. – P. e737-e748.

270.Shih, C.W. Changes in blood lipid concentrations associated with changes in intake of dietary saturated fat in the context of a healthy low-carbohydrate weight-loss diet: A secondary analysis of the Diet Intervention Examining the Factors Interacting with Treatment Success

(DIETFITS) trial / C.W. Shih, M. Hauser, L. Aronica [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 109. – P. 433-441. doi: 10.1093/ajcn/nqy305.

271. Shirai, N. Effect of docosahexaenoic acid on brain 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity in male ICR mice / N. Shirai, H. Suzuki // *J Nutr Biochem.* – 2007. – Vol. 18. – № 7. – P. 488-94. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.10.001.

272. Shon, J.C. Plasma Lipidomics Reveals Insights into Anti-Obesity Effect of *Chrysanthemum morifolium* Ramat Leaves and Its Constituent Luteolin in High-Fat Diet-Induced Dyslipidemic Mice / J.C. Shon, W.C. Kim, R. Ryu [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – №10. – P. 2973. doi: 10.3390/nu12102973.

273. Shrestha, S. A combination therapy including psyllium and plant sterols lowers LDL cholesterol by modifying lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic individuals / S. Shrestha, J.S. Volek, J. Udani [et al.] // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 2492-2497.

274. Simonen, P. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentration is not increased by plant stanol ester consumption in normo- to moderately hypercholesterolaemic non-obese subjects. The BLOOD FLOW intervention study / P. Simonen, U.-H. Stenman, H. Gylling // *Clin. Sci.* – 2015. – Vol. 129. – P. 439-446.

275. Soliman, G.A. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease / G.A. Soliman // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – №5. – P.1155. doi: 10.3390/nu11051155.

276. Sorokin, A.V. Addition of aspirin to a fish oil-rich diet decreases inflammation and atherosclerosis in ApoE-null mice / A.V. Sorokin, Z.-H. Yang, B. Vaisman [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2016. – Vol. 35. – P. 58-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.05.012.

277. Souto, E.B. In Vitro Characterization, Modelling, and Antioxidant Properties of Polyphenon-60 from Green Tea in Eudragit S100-2 Chitosan Microspheres / E.B. Souto, R. da Ana, S.B. Souto [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 967. <https://doi.org/10.3390/nu12040967>.

278. Stark, K.D. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults / K.D. Stark, M.E. Van Elswyk, M.R. Higgins [et al.] // *Prog Lipid Res.* – 2016. – Vol. 63. – P. 132-52. doi: 10.1016/j.plipres.2016.05.001.

279. Stark, K.D. Translating plasma and whole blood fatty acid compositional data into the sum of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid in erythrocytes / K.D. Stark, J.J. Aristizabal Henao, A.H. Metherel [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2016. – Vol. 104. – P. 1-10. doi: 10.1016/j.plefa.2015.11.002.

280. Stephen, A.M. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health / A.M. Stephen, M.M. Champ, S.J.

Cloran [et al.] // *Nutr. Res. Rev.* – 2017. – Vol. 30. – P. 149-190. doi: 10.1017/S095442241700004X.

281. Takahashi, M. The ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids is associated with diabetes mellitus in patients with prior myocardial infarction: a multicenter cross-sectional study / M. Takahashi, J. Ando, K. Shimada [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 41. doi: 10.1186/s12872-017-0479-4.

282. Tavori, H. PCSK9 Association with Lipoprotein(a) / H. Tavori, D.C. Christian, J. Minnier [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119. – P. 29-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308811>.

283. Tereshchenko, S.N. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure / S.N. Tereshchenko, A.S. Galyavich, T.M. Uskach [et al.] // *Russian Journal of Cardiology.* – 2020. – Vol. 25. – № 11. – P. 311-374. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

284. Tobias, D.K. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis / D.K. Tobias, M. Chen, J.E. Manson [et al.] // *Lancet. Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 968-979.

285. Toth, P.P. Therapeutic practice patterns related to statin potency and ezetimibe/simvastatin combination therapies in lowering LDL-C in patients with high-risk cardiovascular disease / P.P. Toth, J.M. Foody, J.E. Tomassini [et al.] // *J Clin Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – № 1. – P. 107-116.

286. Trautwein, E.A. LDL-Cholesterol Lowering of Plant Sterols and Stanols-Which Factors Influence Their Efficacy? / E.A. Trautwein, M.A. Vermeer, H. Hiemstra [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – № 9. – P. 1262. doi: 10.3390/nu10091262.

287. Trautwein, E.A. Plant sterols lower LDL-cholesterol and triglycerides in dyslipidemic individuals with or at risk of developing type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study / E.A. Trautwein, W.P. Koppenol, A. de Jong [et al.] // *Nutr Diabetes.* – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 30. doi: 10.1038/s41387-018-0039-8.

288. Trautwein, E.A. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk / E.A. Trautwein, S. McKay // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – № 9. – P. 2671. doi: 10.3390/nu12092671.

289. Vekich, E. Obesity and dyslipidemia / E. Vekich, A. Zelkovich, A. Stefanovich [et al.] // *Metabolism.* – 2019. – Vol. 92. – P. 71-81. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.005.

290. Veronese, N. Dietary fiber and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / N. Veronese, M. Solmi, M.G. Caruso [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 107. – P. 436-444. doi: 10.1093/ajcn/nqx082.

291. Visseren, F.L.J. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

292. Wali, J.A. Cardio-Metabolic Effects of High-Fat Diets and Their Underlying Mechanisms-A Narrative Review / J.A. Wali, N. Jarzebska, D. Raubenheimer [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 1505. doi: 10.3390/nu12051505.

293. Wang, D.D. Dietary fat and risk of cardiovascular disease: Recent controversies and advances / D.D. Wang, F.B. Hu // *Annu. Rev. Nutr.* – 2017. – Vol. 37. – P. 423-446. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064614.

294. Wang, P. The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review / P. Wang, Q. Zhang, H. Hou [et al.] // *Complement. Ther. Med.* – 2020. – Vol. 49. – P. 102358. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102358.

295. Watanabe, T. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins / T. Watanabe, K. Ando, H. Daidoji [et al.] // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 537-544. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.07.007.

296. Weintraub, H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options / H. Weintraub // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 230. – P. 381-389.

297. Willett, W. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems / W. Willett, J. Rockstrom, B. Loken [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – № 10170. – P. 447-492. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4.

298. Wong, N.D. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / N.D. Wong, Y. Zhao, R.G. Quek [et al.] // *J Clin Lipidol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 1223-1233. doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.015.

299. World Health Organization. [Электронный ресурс]. – Non communicable Diseases: Risk Factors. The Global Health Observatory. 2021. Available online: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (accessed on 21 February 2023).

300. World Heart Federation. [Электронный ресурс]. – Cardiovascular Risk Factors. Available online: <https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/> (accessed on 17 June 2020).



301. Yagi, S. Effects of Docosahexaenoic Acid on the Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease / S. Yagi, K.I. Aihara, D. Fukuda [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2015. – Vol. 22. – P. 447-454. doi: 10.5551/jat.26914.

302. Yu, E. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification. *JACC Health Promotion Series* / E. Yu, V.S. Malik, F.B. Hu // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. – P. 914-926. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.085. PMID: PMC6100800.

303. Yuan, F. Fish oil alleviated high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids metabolism and metaflammation: a transcriptomic study / F. Yuan, H. Wang, Y. Tian [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2016. – Vol. 15. – P. 20. doi: 10.1186/s12944-016-0190-y.

304. Zhao, J. Fatty Acid Composition in Different Animal Products / J. Zhao, Q. Xing // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2018. – Vol. 47. – P. 254-259.

305. Zhubi-Bakija, F. The impact of type of dietary protein, animal versus vegetable, in modifying cardiometabolic risk factors: A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP) / F. Zhubi-Bakija, G. Bajraktari, I. Bytyçi [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2021. – Vol. 40. – P. 255-276. doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.017.