

Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и кардиометаболические заболевания

А.П. Каширина, Г.И. Симонова

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

На современном этапе холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности (ХС неЛПВП), интенсивно изучается в качестве предиктора смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение его содержания ассоциировано с инсулинорезистентностью, которая является патогенетическим фактором развития атерогенной (смешанной) дислипидемии, что характерно для лиц с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В настоящем обзоре проанализированы тенденции уровня ХС неЛПВП начиная с 1985 г. в зарубежных странах и в Российской Федерации. Основываясь на результатах международных эпидемиологических исследований, сделаны выводы о возможности прогнозирования риска развития МС и СД2, используя в качестве маркера концентрацию ХС неЛПВП. Показана необходимость проведения проспективных когортных исследований в российской популяции, направленных на оценку роли ХС неЛПВП в ранней диагностике МС и СД2. Выполнен поиск литературных источников в электронных информационных базах данных eLIBRARY.RU и PubMed. В анализ включались исследования, результаты которых опубликованы с 1990 по 2023 г.

Ключевые слова: холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, атерогенная дислипидемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Рег. № 122031700115-7.

Автор для переписки: Симонова Г.И., e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Для цитирования: Каширина А.П., Симонова Г.И. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и кардиометаболические заболевания. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 183–194. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-183-194

Non-high-density lipoproteins cholesterol and cardiometabolic diseases

A.P. Kashirina, G.I. Simonova

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

At the present stage, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) is intensively studied as a predictor of mortality from cardiovascular diseases. An increase in non-HDL-C content is associated with insulin resistance, which is a pathogenetic factor in the development of atherogenic (mixed) dyslipidemia, which is typical for people with metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (TDM2). This review analyzes trends in non-HDL-C level since 1985 in foreign countries and in the Russian Federation. Based on the results of international epidemiological studies, conclusions are substantiated about the possibility of predicting the risk of developing MS and type 2 diabetes using the non-HDL-C. The necessity of conducting prospective cohort studies in the Russian population aimed at assessing the role of non-HDL-C in the early diagnosis of MS and TDM2 is shown. The search for literary sources in the electronic information databases eLIBRARY.RU and PubMed. The analysis included studies published from 1990 to 2023.

Keywords: non-high-density lipoprotein cholesterol, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the budget theme "Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population". Reg. No. 122031700115-7

Correspondence: Simonova G.I., e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Citation: Kashirina A.P., Simonova G.I. Non-high-density lipoproteins cholesterol and cardiometabolic diseases. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 183–194. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-183-194

Введение

Ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2 типа (СД2) имеют высокую распространенность как в России, так и в зарубежных странах [1, 2]. Основной причиной негативных тенденций роста кардиометаболических нарушений является недостаточный контроль ведущих факторов риска, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, несбалансированное питание, малоподвижный образ жизни, которые определяют высокую вероятность развития атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ).

Существует тесная связь между МС, СД2 и атерогенной дислипидемией, основным проявлением которой является увеличение концентрации мелких плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Клинические испытания с использованием новейших гиполипидемических препаратов показали, что уменьшение содержания ХС ЛПНП до целевых значений приводит к снижению смертности у пациентов с установленными АССЗ. Несмотря на это у больных возникают повторные сердечно-сосудистые события и/или прогрессируют АССЗ, что в литературе определяется как «остаточный риск» [3, 4]. Известно, что остаточные риски сердечно-сосудистой смертности связаны с повышением концентрации липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апо В), наряду

с другими факторами риска АССЗ и неудовлетворительным контролем уровня ХС ЛПНП [5]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что апо В и ХС, не входящий в состав ЛПВП (ХС неЛПВП), превосходят ХС ЛПНП в прогнозировании риска АССЗ. Метаанализ 12 эпидемиологических исследований, включающих 233 455 участников, показал, что относительный риск (ОР) фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий наименьший для ХС ЛПНП (1,25), промежуточный по величине для ХС неЛПВП (1,34) и максимальный для апо В (1,43) [6].

В ряде исследований доказана ассоциация увеличения уровня апо В с наличием кардиометаболических заболеваний, в частности с МС и СД2 [5, 7]. Однако определение содержания апо В в практическом здравоохранении ограничено, в этом смысле использование в качестве маркера ХС неЛПВП более перспективно для коррекции дислипидемии при метаболических нарушениях. ХС неЛПВП представляет собой ХС, переносимый всеми потенциально атерогенными частицами липопротеинов, содержащими апо В. Его содержание рассчитывается как разница между концентрацией ХС ЛПВП и общего ХС [8]. В 2019 г. в журнале *The Lancet* опубликованы результаты исследований Международного консорциума ассоциации уровня ХС неЛПВП с АССЗ и разработан инструмент для оценки индивидуальной долгосрочной вероятности развития АССЗ [9]. В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосуди-

стных заболеваний (ESC) и российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена показатель ХС неЛПВП используется в актуализированных шкалах Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2) и Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE2-OP) для прогнозирования 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у людей в возрасте 40–69 лет, а также у лиц 70 лет и старше [10, 11]. Поскольку показатель ХС неЛПВП учитывает уровень ХС ЛПНП и других апо В-содержащих липопротеинов, его изучение при МС и СД2 может более точно характеризовать дислипидотемию (ДЛП), что делает актуальным его изучение при данных патологиях.

Авторами выполнен поиск литературных источников в электронных информационных базах данных eLIBRARY.RU и PubMed. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «атерогенная дислипидемия», «ХС неЛПВП», «ХС неЛПВП и МС», «ХС неЛПВП и СД2». В анализ включались исследования, результаты которых опубликованы с 1990 по 2023 г.

Эпидемиологические аспекты изучения ХС неЛПВП

Изучение содержания ХС неЛПВП и его ассоциаций с факторами риска ССЗ началось в конце прошлого столетия. Ниже приведена динамика уровня ХС неЛПВП, проанализированная в крупных эпидемиологических исследованиях различных популяций. Концентрация ХС неЛПВП в Европе изучалась в рамках проекта AMORIS в Швеции с участием 149 121 лица в возрасте 30–85 лет [12]. В этом проспективном популяционном когортном исследовании с периодом наблюдения с 1985 по 2002 г. проанализированы ассоциации содержания апо В и ХС неЛПВП с риском нефатального и фатального острого инфаркта миокарда (ОИМ). Средний уровень ХС неЛПВП в 1985 г. у мужчин составил 4,60 ммоль/л, у женщин – 4,39 ммоль/л. Авторами получены данные о том, что повышение концентрации ХС неЛПВП является более сильным атерогенным фактором риска развития ОИМ, чем увеличение содержания ХС ЛПНП. Следует отметить, что вклад повышенного уровня ХС неЛПВП в развитие фатальных сердечно-сосудистых событий был ниже у лиц старше 65 лет по сравнению с подгруппами молодого и среднего возраста.

Тренды содержания ХС неЛПВП в США изучены в проекте NHANES у лиц обоего пола старше 20 лет. В трех одномоментных исследованиях, проходивших в период с 1988 по

2010 г., оценивали уровень основных липидных показателей у 37810 участников. Концентрация ХС неЛПВП в исследуемой популяции варьировала от 3,72 до 4,01 ммоль/л [13]. За более чем двадцатилетний период наблюдения отмечено линейное снижение скорректированного по возрасту уровня ХС неЛПВП. Содержание ХС неЛПВП у мужчин было больше, чем у женщин, и на период 2007–2010 гг. составило в среднем 3,8 и 3,6 ммоль/л соответственно.

По данным международного проекта HAPIEE (2002–2005 гг.), при обследовании репрезентативной выборки городского населения Кракова (Польша), шесть центров Чехии и Новосибирска (Россия) была определена концентрация ХС неЛПВП и других липидов [14]. Для польской ($n = 9267$), чешской ($n = 6874$) и российской ($n = 9328$) популяций средний уровень ХС неЛПВП составил 4,40, 4,33 и 4,74 ммоль/л соответственно, в мужских и женских когортах – 4,42 и 4,39 ммоль/л, 4,35 и 4,32 ммоль/л, 4,51 и 4,94 ммоль/л соответственно, таким образом, содержание ХС неЛПВП в женской выборке российской популяции было на 12 % выше, чем в польской и чешской.

Ряд кросс-секционных исследований показал снижение среднепопуляционного уровня ХС неЛПВП за период с 1998 по 2015 г. В Китае ($n = 5142$) в 7 одномоментных исследованиях населения в возрасте ≥ 30 лет он варьировал от 3,71 ммоль/л в 1998 г. до 3,15 ммоль/л в 2015 г., т.е. снизился на 15 % [15]. В Корейском исследовании KNHANES обследованы 73935 лиц в возрасте старше 20 лет. Проект проводился с 2005 по 2015 г. и состоял из шести этапов – KNHANES I (1998 г.), II (2001 г.), III (2005 г.), IV (2007–2009 гг.), V (2010–2012 гг.) и VI (2013–2015 гг.) [16]. Анкетирование включало три компонента: опрос о состоянии здоровья, медицинское обследование и анализ питания. Диапазон среднего содержания ХС неЛПВП в динамике у мужчин варьировал от 4,07 до 3,34 ммоль/л, у женщин – от 3,86 до 3,04 ммоль/л после стандартизации показателей по гиполлипидемической терапии, доля его уменьшения составила 18 и 21 % соответственно. В отсутствие гиполлипидемической терапии концентрация ХС неЛПВП практически не изменилась за 10 лет наблюдения.

В литературе широко представлены данные серии исследований, проведенных Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) – всемирной сетью исследователей в области здравоохранения, целью которой является систематическое документирование мировых тенденций факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Проанализиро-

вано 1127 популяционных исследований, включающих лиц старше 18 лет из 200 стран (за исключением России) [17]. Глобальное стандартизированное по возрасту среднее содержание ХС неЛПВП в 2018 г. составило 3,3 ммоль/л для мужчин и 3,3 ммоль/л для женщин. За 38-летний период наблюдения (с 1980 по 2018 г.) оно оставалось практически неизменным, снизившись лишь на 0,02 ммоль/л у женщин и на 0,01 ммоль/л у мужчин. В развитых странах (Северо-Западная Европа, Центральная Европа, страны Запада) зафиксировано уменьшение средней концентрации ХС неЛПВП на 0,3 ммоль/л, в странах с развивающейся экономикой (в Восточной и Юго-Восточной Азии, некоторых частях Африки) — повышение на 0,2 ммоль/л.

Более детальный анализ возрастных характеристик уровня ОХС и ХС неЛПВП проведен NCD-RisC за период с 1970 по 2018 г. Исследование включало 82 млн участников из 23 стран Запада и Азии с формированием возрастных групп 40–59 и 60–79 лет [18]. Снижение содержания ОХС у лиц 40–59 лет в англоязычных странах с высоким уровнем дохода было обусловлено увеличением уровня ХС ЛПВП и снижением концентрации ХС неЛПВП. Исключение составили мужчины и женщины в Германии и Норвегии, а также мужчины в Чехии и Словакии, где содержание ХС ЛПВП и ХС неЛПВП уменьшилось. Рост уровня ОХС в Японии, Южной Корее был обусловлен увеличением концентрации ХС ЛПВП и снижением уровня ХС неЛПВП. Напротив, рост содержания ОХС в Китае начиная с 2015 г. был связан с увеличением концентрации ХС неЛПВП. Более выраженное уменьшение уровня ХС неЛПВП наблюдалось в странах Северной Европы (Финляндии, Исландии, Норвегии), Западно-Центральной Европы (Бельгии, Швейцарии, Германии) и Восточно-Центральной Европы (Чехии, Литве, Словакии). В англоязычных странах с высоким уровнем дохода (Австралии, Канаде, Новой Зеландии, Великобритании, США) и странах Южной Европы (Италии, Испании, Франции) падение было менее интенсивное, что связано с низким исходным содержанием ХС неЛПВП. В возрастных группах 60–79 лет практически во всех странах средний уровень ОХС, ХС неЛПВП в динамике уменьшился, особенно в Австралии и Великобритании. По мнению авторов, снижение содержания ХС неЛПВП в западных странах, которое началось в 1980-х годах, до начала широкого использования статинов, связано с благоприятными изменениями в рационе питания — заменой насыщенных жиров на ненасыщенные и сокращением содержания трансжиров. В отличие от

западных стран, в Восточной и Юго-Восточной Азии потребление продуктов животного происхождения, рафинированных углеводов и пальмового масла существенно возросло, что объясняет рост содержания ХС неЛПВП.

Изучение многолетних трендов основных липидных параметров крови проводилось в России с 1985 г. на основе двух баз данных, MONICA (1985–1995 г.) и HAPIEE (2002–2005 гг.), у лиц 45–64 лет, $n = 10\,272$ [19]. Содержание ХС неЛПВП у лиц обоего пола варьировало от 4,53 до 4,70 ммоль/л, со значительным снижением в 1995 г. до 4,07 ммоль/л. В мужской выборке концентрация ХС неЛПВП изменялась от 4,34 до 4,50 ммоль/л, в женской — от 4,71 до 4,87 ммоль/л с «провалом» в период социально-экономической перестройки в России. Анализ временных трендов позволил констатировать 15%-й прирост уровня ХС неЛПВП в 2005 г. по сравнению с 1985 г. Динамика смертности от ССЗ в городской сибирской популяции за период с 1985 по 2008 г. сопоставима с изменениями содержания ХС неЛПВП в тот же период [20].

В Российской Федерации по данным многоцентрового проекта ЭССЕ-РФ ($n = 22\,373$), с периодами наблюдения 2012–2014 гг. и 2017 г., проведен анализ уровня ХС неЛПВП у лиц в возрасте 35–64 лет [21]. Его среднее значение составило 4,16 ммоль/л, мужская и женская выборки по величине данного показателя не различались. С увеличением возраста отмечался рост содержания ХС неЛПВП у женщин, тенденция его снижения наблюдалась у мужчин в возрастной подгруппе старше 55 лет. Прирост показателя ассоциировался с наличием артериальной гипертензии и гиперурикемии у лиц обоего пола, ожирения у мужчин и курения у женщин. Выявлена связь концентрации ХС неЛПВП с некоторыми социально-экономическими факторами: у женщины с высшим образованием она была наименьшей, у мужчин не зависела от уровня образования и дохода семьи. Высокий уровень ХС неЛПВП ассоциировался с увеличением смертности от ССЗ.

Ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и АССЗ

Ассоциации уровня ХС неЛПВП со смертностью от всех причин и ССЗ изучены в ряде крупных когортных исследований. В проспективном когортном исследовании WHILA (Швеция, $n = 6\,916$) у женщин в возрасте 50–59 лет с периодом набора участниц с 1995 по 2000 г. при оценке прогностической значимости содержания ХС неЛПВП для определения риска

развития ИБС [22] обнаружена линейная зависимость между показателями после поправки на возраст, физическую нагрузку, курение, соотношение окружность талии / окружность бедра, артериальное давление (АД) и СД; абсолютный риск ИБС через 15 лет составил 10,6 % в 5-м квинтиле.

В когорте лиц старше 18 лет в США ($n = 32\,405$) анализировалась ассоциация уровня ХС неЛПВП с общей и сердечно-сосудистой смертностью у субъектов, изначально не имевших ССЗ [23]. За пятнадцатилетний период наблюдения (с 1999 по 2014 г.) произошло 2859 (8,82%) случаев смерти от всех причин и 551 (1,70%) случай смерти от ССЗ. Пороговые значения ХС неЛПВП для общей смертности и смертности от ССЗ составили 4,23 и 3,54 ммоль/л, ОР (95 % ДИ) при увеличении содержания ХС неЛПВП на 1 ммоль/л — 1,13 (1,00–1,27) и 1,14 (0,98–1,34) соответственно. В когортном исследовании CCLS (Cooper Center Longitudinal Study) (США, $n = 36\,375$) у лиц со средним возрастом 42 года без ССЗ установлено, что уровень ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л ассоциирован с ростом смертности от ИБС [24]. В исследовании NHANES ($n = 12\,169$, средний возраст 57 лет) показано, что ОР (95 % ДИ) для общей смертности и смертности от ССЗ при увеличении содержания ХС неЛПВП на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) и наличии артериальной гипертензии составляет 1,03 (1,01–1,05) и 1,09 (1,05–1,14) соответственно, пороговые значения концентрации ХС неЛПВП для фатальных исходов составляют 4,09 и 4,92 ммоль/л соответственно [25].

В 2019 г. опубликованы результаты исследования многонационального консорциума с использованием ХС неЛПВП для стратификации популяционного риска ССЗ. В скрининге использовались данные обследования 524 444 человек из 44 когорт мира со средним возрастом участников 51 год, период наблюдения составил 43 года (с 1970 по 2013 г.) [9]. В качестве пороговых значений ХС неЛПВП авторы использовали целевой уровень ХС ЛПНП, основываясь на Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г. для когорт по различным категориям сердечно-сосудистого риска, добавив к ним 30 мг/дл (0,77 ммоль/л). Частота ССЗ увеличивалась при возрастании концентрации ХС неЛПВП в диапазоне от 2,6 до 5,7 ммоль/л и составляла от 7,7 до 43,6 % соответственно. При уровне ХС неЛПВП $\geq 5,7$ ммоль/л ОР ССЗ был в 2 раза больше, чем при содержании ХС неЛПВП $< 2,6$ ммоль/л. Авторы заключили, что повышение концентрации ХС неЛПВП связано с долгосрочным прогнозом

сердечно-сосудистого риска. Раннее интенсивное вмешательство на протяжении всей жизни, возможно, приведет к замедлению развития атеросклероза. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом профилактической кардиологии в новой шкале десятилетнего риска фатальных и нефатальных исходов SCORE 2 и SCORE OP вместо уровня ОХС предложено использовать содержание ХС неЛПВП [10]. Целевая терапевтическая концентрация ХС неЛПВП определена на уровне $< 2,2$ ммоль/л для категории очень высокого риска, $< 2,6$ ммоль/л — для категории высокого риска, $< 3,4$ ммоль/л — для категории умеренного риска [26]. Доказанная более сильная прогностическая способность величины показателя в отношении риска развития ССЗ по сравнению с ХС ЛПНП, по мнению экспертов в области атеросклероза, позволяет использовать его в качестве одной из целей терапии дислипидемии [27].

Ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и МС

Как известно, ХС неЛПВП включает не только ХС ЛПНП, но и ХС ТГ-богатых частиц (липопротеины очень низкой и промежуточной плотности), повышение их содержания связано с инсулинорезистентностью, которая является основным патогенетическим фактором развития как ДЛП, так и других компонентов МС и СД2 [28–30]. Основываясь на подтвержденной значимости ХС неЛПВП в лучшем прогнозировании риска развития ССЗ, за счет остаточного ХС, можно предположить возрастание риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при умеренном повышении уровня ХС ЛПНП, но существенном увеличении концентрации ХС неЛПВП, что может быть связано с дополнительным увеличением атерогенности липидного спектра крови при абдоминальном ожирении, МС, предиабете и СД2. Вопрос состоит в том, можно ли прогнозировать риск развития МС и СД2, используя в качестве маркера содержание ХС неЛПВП, например, при наличии одного или двух компонентов МС, как это часто бывает в молодых группах населения, младше 40 лет. Актуальность поставленной задачи очевидна: это реальный путь к примордиальной профилактике не только ССЗ, но и других неинфекционных заболеваний.

Метаанализ, проведенный M. Parham et al, включал 24 исследования ($n = 33\,085$) из США, Ирана, Южной Кореи, Японии, Китая, Турции, Индии и был направлен на оценку ассоциаций между содержанием ХС неЛПВП и МС у взрослых и детей [31]. ОШ наличия МС по крите-

риям NCEP АТР III составило 3,77 (95 % ДИ 2,14–5,39), по критериям IDF – соответственно 2,71 (1,98–3,44). Авторы заключили, что вероятность диагноза МС почти в 3 раза больше у лиц с высоким уровнем ХС неЛПВП и что данный показатель является более надежным параметром прогнозирования МС у взрослых. Кроме того, продемонстрирована связь между содержанием ХС неЛПВП и отдельными компонентами МС: повышенным АД, ожирением, гипертриглицеридемией, нарушением углеводного обмена. В исследовании NHANES (2003–2006 гг.) у лиц старше 20 лет также продемонстрированы ассоциации гиперХС неЛПВП с компонентами МС [32]. Среди лиц с уровнем ТГ в сыворотке $\geq 2,3$ ммоль/л содержание ХС неЛПВП более 3,37 ммоль/л имели 13 % взрослых. В подгруппе 35–64 лет отмечалась повышенная частота гиперХС неЛПВП, которая была ассоциирована с 6-кратным увеличением частоты ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²).

В российской популяции у лиц 45–69 лет, по данным проекта НАРІЕЕ ($n = 9360$), концентрация ХС неЛПВП при МС у мужчин и женщин составила 5,0 и 5,3 ммоль/л соответственно, без МС – 4,2 и 4,5 ммоль/л [33]. При наличии МС частота гиперХС неЛПВП (определяемая по уровню ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л) составила 92,4 % у мужчин и 95,1 % у женщин. Средние значения кардиометаболических показателей (абдоминального ожирения, индекса массы тела, систолического и диастолического АД, содержания глюкозы плазмы крови, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП) у лиц с уровнем ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л, были больше, чем при значении $<3,4$ ммоль/л. Частота МС в квинтильном распределении ХС неЛПВП была выше в последнем квинтиле по сравнению с первым.

Существует и противоположная точка зрения. Так, А. Liu et al. не подтвердили гипотезу о том, что гиперХС неЛПВП является прогностическим критерием наличия МС [34]. В исследовании ($n = 800$) определена отрезная точка содержания ХС неЛПВП 4,14 ммоль/л для диагностики МС, но авторы резюмировали, что низкая чувствительность (Se 46 %, Sp 72 %) данного показателя может упускать часть лиц с МС или неправильно идентифицировать людей, находящихся в группе риска по наличию МС. Тем не менее результаты подтверждают, что нарастание концентрации ХС неЛПВП увеличивает вероятность наличия МС у лиц, находящихся в верхнем тертиле по сравнению с лицами, находящимися в нижнем тертиле, после стандартизации на вмешивающиеся факторы.

Ассоциации уровня ХС неЛПВП с МС дают основание утверждать, что изучение содержа-

ния ХС неЛПВП может способствовать определению наличия и прогнозирования развития МС. При этом встает вопрос о необходимости определения отрезных точек, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью для оценки рисков развития МС. В одномоментном исследовании лиц в возрасте 20–70 лет в Испании ($n = 60799$) с периодом набора участников с 2012 по 2016 г. оценивали риск наличия МС. В среднем концентрация ХС неЛПВП у лиц с наличием и отсутствием МС (по критериям NCEP АТР III) составила 4,61 и 3,60 ммоль/л соответственно [35]. Содержание ХС неЛПВП $\geq 3,05$ ммоль/л было связано с повышенным шансом наличия МС по сравнению с более низким уровнем ХС неЛПВП: ОШ 17,18 (95 % ДИ 14,29–20,65) и ОШ 3,08 (95 % ДИ 2,77–3,42) соответственно. Аналогичные данные получены в иранском исследовании SuRFNCD–2007 ($n = 2125$) [36]: у лиц в возрасте 25–64 года с наличием и отсутствием МС (по критериям NCEP АТР III) концентрация ХС неЛПВП равнялась 4,63 и 3,84 ммоль/л соответственно; уровень ХС неЛПВП, при котором достоверно увеличивался шанс наличия МС, составил $\geq 3,96$ ммоль/л.

В когортном иранском исследовании MASHAD ($n = 4684$) с периодом наблюдения 10 лет изучали ассоциации уровня ХС неЛПВП с новыми случаями МС, определяемого по критерию IDF [37]. Наличие гиперХС неЛПВП определяли при содержании ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л. Средний уровень ХС неЛПВП у здоровых лиц составил 2,96 ммоль/л, у лиц с МС – 3,59 ммоль/л. В возрастной группе 35–65 лет без АССЗ и без приема гипотензивных, сахароснижающих, липидснижающих препаратов ОР развития МС через 10 лет составил 1,42 (95 % ДИ 1,25–1,62). Также был проанализирован вклад отдельных компонентов МС в развитие его новых случаев. Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин вносили наибольший вклад в риск МС – ОР 2,32 (95 % ДИ 1,45–2,9). Величина АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 85 мм рт. ст. повышала риск развития МС – ОР 1,25 (95 % ДИ 1,11–1,41). Лица с уровнем ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л имеют примерно на 42 % больший риск развития метаболических нарушений в течение 10 лет.

Ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и СД2

При коморбидных состояниях ССЗ, АГ, МС, СД2, сопровождающихся атерогенной дислипидемией, происходит кумулятивное увеличение риска смертности от ССЗ [38–40]. Изучение

ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и нарушениями углеводного обмена, его влияния на риски развития новых случаев СД2 представлено результатами ряда эпидемиологических исследований.

В метаанализе 13 исследований ($n = 156\,381$), проводимых в США, Японии, Китае, Израиле, Италии, Нидерландах, со средним возрастом участников старше 45 лет оценивалась связь уровня ХС неЛПВП с риском развития ССЗ у лиц с СД2 и без него за период с 2001 по 2018 г. [41]. Анализ подгрупп выявил независимую ассоциацию между повышением концентрации ХС неЛПВП и увеличением ОР развития ССЗ у лиц с СД2 до 1,99 (95 % ДИ 1,57–2,51) и в общей популяции (ОР 1,59, 95 % ДИ 1,46–1,72). При наличии высокого уровня ХС неЛПВП рекомендовано раннее терапевтическое вмешательство по его коррекции, особенно у лиц с СД2. У лиц с СД 2 типа с максимальным содержанием ХС неЛПВП риск ССЗ увеличивался на 99 %.

В когортном проспективном исследовании NHANES III (1988–1994 гг.) в США ($n = 1122$) оценивали риск смерти от ССЗ в зависимости от уровня ХС неЛПВП у участников старше 20 лет с наличием СД2 [42]. В среднем концентрация ХС неЛПВП в популяции составила 4,51 ммоль/л, у мужчин – 4,28 ммоль/л, у женщин – 4,71 ммоль/л. Более высокий ОР смерти от ССЗ у лиц с СД2, равный 2,25 (95 % ДИ 1,30–3,91), отмечался при уровне ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л, при содержании ХС неЛПВП $< 3,37$ ммоль/л он составил 1,34 (95 % ДИ 0,75–2,39). Одним из уникальных результатов данного исследования стала тесная ассоциация уровня ХС неЛПВП и риска смерти от ишемического инсульта среди взрослых с диагностированным СД2: ОР 2,91 (95 % ДИ 0,89–9,57) при концентрации ХС неЛПВП $< 3,37$ ммоль/л и 5,34 (95 % ДИ 1,88–15,16) при содержании ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л. Авторы предположили, что концентрация ХС неЛПВП в сыворотке крови может являться важной целью в лечении дислипидемии для снижения смертности от ССЗ среди взрослых с СД2.

По данным исследования НАРИЕЕ ($n = 9\,360$), у лиц городской сибирской популяции 45–69 лет средний уровень ХС неЛПВП в подгруппе с СД2 у мужчин составил 5,1 ммоль/л, у женщин – 5,6 ммоль/л, у лиц без СД2 – 4,4 и 4,9 ммоль/л соответственно [33]. Частота гиперХС неЛПВП, определяемой при содержании ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л, при СД2 как у мужчин, так и у женщин была выше, чем при его отсутствии. Отмечалось увеличение частоты СД2 по мере нарастания уровня ХС неЛПВП

при его квинтильном распределении. Распространенность СД2 в 5-м квинтиле концентрации ХС неЛПВП составила 36,8 % у мужчин и 34,2 % у женщин.

В одномоментном исследовании в Китае ($n = 7\,667$) с участниками старше 43 лет изучали прогностическую способность липидных параметров в ранней диагностике нарушений углеводного обмена [43]. Обследованных разделили на три группы согласно критериям ВОЗ 1999 г.: нормальная толерантность к глюкозе ($n = 5884$), нарушение толерантности к глюкозе ($n = 1283$) и СД2 ($n = 500$); средний уровень ХС неЛПВП составил 3,08, 3,49 и 3,72 ммоль/л соответственно. Результаты логистического регрессионного анализа продемонстрировали самую высокую прогностическую способность ХС неЛПВП для диагностики нарушений углеводного обмена по сравнению с другими липидными параметрами (содержание ХС ЛПНП, ОХС, ОХС/ХС ЛПВП, ТГ, ТГ/ХС ЛПВП, ХС ЛПВП). ОШ для выявления предиабета по концентрации ХС неЛПВП равнялось 1,41 (95 % ДИ 1,32–1,51), для СД2 – 1,80 (95 % ДИ 1,63–1,98) после стандартизации на вмешивающиеся факторы. Отрезная точка уровня ХС неЛПВП для диагностики предиабета составила 3,19 ммоль/л (Se 64,9 %; Sp 55,3 %), для СД2 – 3,13 ммоль/л (чувствительность 79,4 %, специфичность 52,6 %). В другом одномоментном китайском исследовании ($n = 2\,680$) среднее содержание ХС неЛПВП для лиц с СД2 ($n = 819$), не принимающих липидснижающую терапию, равнялось 4,1 ммоль/л, для лиц без нарушений углеводного обмена – 3,43 ммоль/л [44], отрезная точка для шанса наличия СД2 – 3,76 ммоль/л (чувствительность 62,1 %, специфичность 52,6 %, площадь под кривой 0,715).

В иранском исследовании SuRFNCD-2007 ($n = 2\,125$) продемонстрировано, что концентрация ХС неЛПВП у субъектов с МС и СД2 в возрасте 25–64 лет, в среднем равнявшаяся 4,59 и 4,08 ммоль/л соответственно, была достоверно выше, чем у лиц без СД2 [36]; отрезная точка для диагностики наличия СД2 составила 4,39 ммоль/л (чувствительность 58,4 %, специфичность 73,9 %). Ассоциация уровня ХС неЛПВП и апо В с риском развития СД2 изучена в ретроспективном исследовании в Корее ($n = 84\,394$) у лиц в возрасте 20–89 лет без нарушений углеводного обмена [45]. Спустя 3,3 года наблюдения у 6584 человек развился СД2 типа. Исходно содержание ХС неЛПВП в подгруппе лиц без развития СД2 составило 3,39 ммоль/л, в подгруппе с новыми случаями СД2 – 3,61 ммоль/л. Концентрация ХС неЛПВП и апо В продемонстрировала более тесную связь с развитием СД2 (ОР 1,27, 95 %

ДИ 1,24–1,29 и ОР 1,27, 95 % ДИ 1,23–1,30 соответственно), чем другие традиционные показатели липидограммы. Повышенный уровень ХС неЛПВП был независимо связан с риском развития СД2 при стандартизации по возрасту, полу, окружности талии, систолическому АД, семейному анамнезу диабета, содержанию глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Авторы сделали вывод, что атерогенная дислипидемия, характеризующаяся увеличением концентрации аро В и ХС неЛПВП в сыворотке крови, может являться предиктором новых случаев СД2.

В когортном проспективном корейском исследовании KoGES ($n = 7608$) у лиц 40–69 лет оценивали связь между уровнем ХС неЛПВП и развитием новых случаев СД2 при его квантильном распределении [46]. В течение тринадцатилетнего периода наблюдения (2001–2014 гг.) впервые возникший СД2 выявлен у 1442 человек (18,9 %), ОР СД2 возрастал со второго квартиля уровня ХС неЛПВП (3,16–3,68 ммоль/л) после стандартизации по вмешивающимся переменным. Был сделан вывод: чем больше содержание ХС неЛПВП, тем выше риск возникновения СД 2 типа, независимо от других факторов риска. В проспективном когортном исследовании NAGALA, Япония ($n = 15464$), у лиц в возрасте 19–79 лет определена отрезная точка концентрации ХС неЛПВП для прогнозирования новых случаев СД2 – 3,80 ммоль/л (чувствительность 67,2 %, специфичность 59,4 %), в среднем содержание ХС неЛПВП у лиц с СД2 составило 4,2 ммоль/л, у лиц без СД2 – 3,59 ммоль/л [47]. Минимальный уровень ХС неЛПВП при наличии СД2 выявлен в Японии, Корее, Китае, Иране, максимальный – в США, РФ. Отрезные точки ХС неЛПВП для диагностики наличия и риска развития СД2 типа существенно варьируют, от 3,13 до 4,39 ммоль/л.

Заключение

В результате крупномасштабных исследований уровень ХС неЛПВП признан независимым предиктором АССЗ и введен в рискометр SCORE2 для лиц ≥ 40 лет и SCORE2-OP для групп населения ≥ 70 лет. Изучение траекторий содержания ХС неЛПВП за длительный период наблюдения в мире показал, что произошло их существенное перераспределение. В географических регионах и странах с низким и средним уровнем дохода населения, где распространенность ДЛП, в частности, частота гиперХС неЛПВП, кардиоваскулярная заболеваемость и смертность в 1980 г. были меньше, чем в экономически развитых странах, к 2018 г. ситуа-

ция изменилась в худшую сторону. Обратная, более благоприятная тенденция констатируется в странах Запада. Ряд исследователей связывают данные изменения с развитием эффективных профилактических программ среди населения этих стран, с более здоровым образом жизни и лучшим контролем концентрации ХС ЛПНП с помощью статинов и комбинированной липидснижающей терапии. С одной стороны, эти факты обосновывают необходимость дальнейшего мониторингирования ДЛП, других факторов риска и эпидемиологической ситуации в отношении АССЗ во всем мире, в том числе в РФ. С другой стороны, необходимы значительные усилия по раннему выявлению и эффективно-му контролю нарушений липидного обмена для профилактики ССЗ и снижения сердечно-сосудистой смертности с учетом географических, региональных, этнических и социально-экономических факторов.

Учитывая высокое распространение и значительное влияние ожирения и МС на развитие СД2 и ССЗ, важно раннее выявление групп риска для более тщательного обследования, интенсивного вмешательства с коррекцией образа жизни и инициацией медикаментозного лечения. Лицам высокого сердечно-сосудистого риска с ожирением, гипертриглицеридемией, МС и СД2 в соответствии с существующими рекомендациями показано определение содержания ХС неЛПВП, так как он также является предиктором остаточного риска ССЗ. Кроме того, дальнейшие исследования в этом направлении помогут обосновать использование повышенного уровня ХС неЛПВП у лиц без МС и СД 2 для прогнозирования их развития и способствовать разработке программ примордиальной профилактики не только ССЗ, но и ряда других хронических неинфекционных заболеваний.

Список литературы / References

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M., Achoki T., AlBuhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anwar P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durrani A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Husseini A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagam-

- be E.K., Khalifa S.E., Kengne A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merri-man T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Nagha-vi M., Naheed A., Nand D., Narayan K.M., Nel-son E.L., Neuhaus M.L., Nisar M.I., Ohkubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Samp-son U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shi-ri R., Shiue I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vij-ver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Me-lendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J., Gaki-dou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Bur-den of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014; 384 (9945): 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических по-казателей по данным Федерального регистра са-харного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахар-ный диабет*, 2023; 26(2): 104–123. doi: 10.14341/DM13035 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulo-va O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazono-va D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological in-dicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*, 2023; 26 (2): 104–123. (In Russ.). doi: 10.14341/DM13035].
3. Sampson U.K., Fazio S., Linton M.F. Residual car-diovascular risk despite optimal LDL cholesterol re-duction with statins: the evidence, etiology, and ther-apeutic challenges. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2012; 14 (1): 1–10. doi: 10.1007/s11883-011-0219-7
4. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular dis-ease risk associated with HDL-cholesterol and tri-glycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2013; 23 (9): 799–807. doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.002
5. Behbodikhah J., Ahmed S., Elyasi A., Kasselmann L.J., de Leon J., Glass A.D., Reiss A.B. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites*, 2021; 11 (10): 690. doi: 10.3390/metabo11100690
6. Sniderman A.D., Williams K., Contois J.H., Mon-roe H.M., McQueen M.J., de Graaf J., Furberg C.D. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipo-protein B as markers of cardiovascular risk. *Circ. Car-diovasc. Qual. Outcomes*, 2011; 4 (3): 337–345. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247
7. Ulloque-Badaracco J.R., Al-Kassab-Córdova A., Hernandez-Bustamante E.A., Alarcon-Braga E.A., Huayta-Cortez M., Carballo-Tello X.L., Seminario-Amez R.A., Herrera-Añazco P., Benites-Zapata V.A. Association of apolipoproteins and lipoprotein(a) with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lipids. Health Dis.*, 2023; 22 (1): 98. doi: 10.1186/s12944-023-01860-w
8. Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., Chapman M.J., Aakre K.M., Baum H., Borén J., Bruckert E., Catapano A., Cobbaert C., Collinson P., Descamps O.S., Duff C.J., von Eckardstein A., Ham-merer-Lercher A., Kamstrup P.R., Kolovou G., Kro-nenberg F., Mora S., Pulkki K., Remaley A.T., Ri-fai N., Ros E., Stankovic S., Stavljenic-Rukavina A., Sypniewska G., Watts G.F., Wiklund O., Laitinen P.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the Eu-ropean Federation of Clinical Chemistry and Labo-ratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020; 58 (4): 496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253
9. Brunner F.J., Waldeyer C., Ojeda F., Salomaa V., Kee F., Sans S., Thorand B., Giampaoli S., Bram-billa P., Tunstall-Pedoe H., Moitry M., Iacoviello L., Veronesi G., Grassi G., Mathiesen E.B., Söder-berg S., Linneberg A., Brenner H., Amouyel P., Fer-rières J., Tamosiunas A., Nikitin Yu.P., Drygas W., Melander O., Jöckel K.H., Leister D.M., Shaw J.E., Panagiotakos D.B., Simons L.A., Kavousi M., Vasan R.S., Dullaart R.P., Wannamethee S.G., Riserus U., Shea S., de Lemos J.A., Omland T., Kuulasmaa K., Landmesser U., Blankenberg S.; Multinational Cardio-vascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardio-vascular Risk Consortium. *Lancet*, 2019; 394 (10215): 2173–2183. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X
10. Visseren F.L., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boav-ida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Fran-co O.H., Halvorsen S., Hobbs F.D., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tok-gozoglu L., Tonstad S., Tsoufakis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease pre-vention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
11. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Али-ева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Ара-бидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмед-жанов Н.М., Балахонova Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Гал-стян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуре-вич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупля-ков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котов-ская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Не-биеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И.,

- Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 250–297. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhinov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (5): 250–297. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471].
12. Holme I., Aastveit A.H., Jungner I., Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J. Intern. Med.*, 2008; 264 (1): 30–38. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01925.x
 13. Carroll M.D., Kit B.K., Lacher D.A., Shero S.T., Mussolino M.E. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988–2010. *JAMA*, 2012; 308 (15): 1545–1554. doi: 10.1001/jama.2012.13260
 14. Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютин С.К., Паяк А., Кубинова Р., Пизи А., Бобак М. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The HAPIEE Study. *Кардиология*, 2015; 55 (5): 34–39. doi: 10.18565/cardio.2015.5.34-39 [Nikitin Yu.P., Makarenkova K.V., Malyutina S.K., Pajak A., Kubinova R., Peasey A., Bobak M. Blood lipid parameters in populations of Russia, Poland and Czech Republic: The HAPIEE study. *Kardiologiia*, 2015; 55 (5): 34–39. (In Russ.). doi: 10.18565/cardio.2015.5.34-39].
 15. Zhou L., Zhao X., Heizhati M., Abulikemu S., Zhang D., Cheng Q., Ouyang W., Yao X., Hong J., Wu T., Xiamili Z., Li N. Trends in lipids and lipoproteins among adults in Northwestern Xinjiang, China, from 1998 through 2015. *J. Epidemiol.*, 2019; 29 (7): 257–263. doi: 10.2188/jea.JE20180018
 16. Kwon Y.J., Lee J.W., Kang H.T. Secular trends in lipid profiles in Korean adults based on the 2005–2015 KNHANES. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2019; 16 (14): 2555. doi: 10.3390/ijerph16142555
 17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*, 2020 ;582 (7810): 73–77. doi: 10.1038/s41586-020-2338-1
 18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *Int. J. Epidemiol.* 2020; 49 (1): 173–192. doi: 10.1093/ije/dyz099
 19. Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютин С.К. Многолетние тренды основных липидных параметров крови в сибирской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2014; 13 (3): 32–35. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-32-35 [Nikitin Yu.P., Malyutina S.K., Makarenkova K.V. Long-term trends of the main blood lipid parameters in siberian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 13 (3): 32–35. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-32-35].
 20. Симонова Г.И., Богатырев С.Н., Опенко Т.Г., Щербак Л.В., Никитин Ю.П. 23-летние тренды смертности в городской сибирской популяции. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2011; 31 (1): 96–101. [Simonova G.I., Bogatyrev S.N., Openko T.G., Shcherbakova L.V., Nikitin Yu.P. 23-years trends of mortality in urban Siberian population. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011; 31 (1): 96–101. (In Russ.)].
 21. Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редько А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2022; 18 (4): 366–375. doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01 [Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., Vilkov V.G., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Duplyakov D.V., Libis R.A., Viktorova I.A., Redko A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V., Drapkina O.M. The non-high density lipoprotein cholesterol: a modern benchmark for assessing lipid metabolism disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2022; 18 (4): 366–375. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01].
 22. Calling S., Johansson S.E., Wolff M., Sundquist J., Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a 17-year follow-up study of women in southern Sweden. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2021; 21 (1): 163. doi: 10.1186/s12872-021-01971-1
 23. Huang Y., Yan M.Q., Zhou D., Chen C.L., Feng Y.Q. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in general adult population. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1065750. doi: 10.3389/fcvm.2023.1065750
 24. Abdullah S.M., Defina L.F., Leonard D., Barlow C.E., Radford N.B., Willis B.L., Rohatgi A., McGuire D.K.,

- de Lemos J.A., Grundy S.M., Berry J.D., Khera A. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*, 2018; 138 (21): 2315–2325. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273
25. Cheng Q., Liu X.C., Chen C.L., Huang Y.Q., Feng Y.Q., Chen J.Y. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol levels with all-cause and cardiovascular mortality among patients with hypertension. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 8: 707701. doi: 10.3389/fcvm.2021.707701
26. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
27. Raja V., Aguiar C., Alsayed N., Chibber Y.S., El-Badawi H., Ezhov M., Hermans M.P., Pandey R.C., Ray K.K., Tokgozoglu L., Zambon A., Berrou J.P., Farnier M. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis*, 2023; 383: 117312. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312
28. Haffner S.M. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27 (1): 68–71. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s68
29. Butnariu L.I., Gorduza E.V., Țarcă E., Pânzaru M.C., Popa S., Stoleriu S., Lupu V.V., Lupu A., Cojocaru E., Trandafir L.M., Moisă Ș.M., Florea A., Stătescu L., Bădescu M.C. Current data and new insights into the genetic factors of atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome. *Diagnostics (Basel)*, 2023; 13 (14): 2348. doi: 10.3390/diagnostics13142348
30. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bouferra Y., Assi H.I. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (2): 786. doi: 10.3390/ijms2302078
31. Mardi P., Abdi F., Ehsani A., Seif E., Djalalinia S., Heshmati J., Shahrestanaki E., Gorabi A.M., Qorbani M. Is non-high-density lipoprotein associated with metabolic syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022; 13: 957136. doi: 10.3389/fendo.2022.957136
32. Tóth P.P., Potter D., Ming E.E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J. Clin. Lipidol.*, 2012; 6 (4): 325–330. doi: 10.1016/j.jacl.2012.05.002
33. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Мalyutina С.К., Шербакова Л.В., Каширина А.П., Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Ассоциации холестерина липопротеинов невысокой плотности с метаболическим синдромом, диабетом и артериальной гипертензией в популяции 45–69 лет. *Артериальная гипертензия*, 2022; 28 (5): 501–517. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517 [Simono-
- va G.I., Mustafina S.V., Ryamar O.D., Malyutina S.K., Shcherbakova L.V., Kashirina A.P., Nikitin Yu.P., Ragino Yu.I. Association of non-high-density lipoprotein hypercholesterol with metabolic syndrome, diabetes and arterial hypertension in the population of 45–69 years adults. *Arterial Hypertension*, 2022; 28 (5): 501–517. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517].
34. Liu A., Reaven G.M. Is measurement of non-HDL cholesterol an effective way to identify the metabolic syndrome? Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: *NMCD*, 2013; 23 (11): 1122–1127. doi:10.1016/j.numecd.2012.12.001
35. Wang S., Tu J., Pan Y. Threshold effects in the relationship between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 2501–2506. doi: 10.2147/DMSO.S232343
36. Ghodsi S., Meysamie A., Abbasi M., Ghalehtaki R., Esteghamati A., Malekzadeh M.M., Asgari F., Gouya M.M. Non-high-density lipoprotein fractions are strongly associated with the presence of metabolic syndrome independent of obesity and diabetes: a population-based study among Iranian adults. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 2017; 16: 25. doi: 10.1186/s40200-017-0306-6
37. Vazirian F., Darroudi S., Rahimi H.R., Latifi M., Shakeri B., Abolbashi S., Mohammadpour A.H., Esmaily H., Mouhebat M., Samadi S., Mobarhan M.G. Non-HDL cholesterol and long-term follow-up outcomes in patients with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.*, 2023; 22 (1): 165. doi: 10.1186/s12944-023-01923-y
38. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *PMЖ*, 2014; 22 (13): 943–958. [Ametov A.S., Kurочкин И.О., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *RMZh*, 2014; 22 (13): 943–958. (In Russ.)].
39. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*, 2014; 57 (8): 1542–1551. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6
40. Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Вавилова Т.В., Панов А.В., Обрезан А.Г., Калашников В.Ю., Арутюнов Г.П., Константинов В.О. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022; 1 (46): 31–38. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003 [Gurevich V.S., Koziołova N.A., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Vavilova T.V., Panov A.V., Obrezan A.G., Kalashnikov V.Yu., Arutyunov G.P., Konstantinov V.O. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. *J. Atherosclerosis Dyslipidemias*, 2022; 1 (46): 31–38. (In Russ.). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003].
41. Cao Y., Yan L., Guo N., Yu N., Wang Y., Cao X., Yang S., Lv F. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes*

- Res. Clin. Pract.*, 2019; 147: 1–8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.11.002
42. Li C., Ford E.S., Tsai J., Zhao G., Balluz L.S., Gidding S.S. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and risk of death from cardiovascular diseases among U.S. adults with diagnosed diabetes: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2011; 10: 46. doi: 10.1186/1475-2840-10-46
 43. Zhou Y., Yang G., Qu C., Chen J., Qian Y., Yuan L., Mao T., Xu Y., Li X., Zhen S., Liu S. Predictive performance of lipid parameters in identifying undiagnosed diabetes and prediabetes: a cross-sectional study in eastern China. *BMC Endocr. Disord.*, 2022; 22 (1): 76. doi: 10.1186/s12902-022-00984-x
 44. Guo W., Qin P., Lu J., Li X., Zhu W., Xu N., Wang J., Zhang Q. Diagnostic values and appropriate cutoff points of lipid ratios in patients with abnormal glucose tolerance status: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.*, 2019; 18 (1): 130. doi: 10.1186/s12944-019-1070-z
 45. Hwang Y.C., Ahn H.Y., Park S.W., Park C.Y. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol are more powerful predictors for incident type 2 diabetes than fasting glucose or glycated hemoglobin in subjects with normal glucose tolerance: a 3.3-year retrospective longitudinal study. *Acta Diabetol.*, 2014; 51 (6): 941–946. doi: 10.1007/s00592-014-0587-x
 46. Seo I.H., Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J. Non-HDL cholesterol as a predictor for incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: longitudinal findings over 12 years. *Transl. Res.*, 2022; 243: 52–59. doi: 10.1016/j.trsl.2021.12.008
 47. Sheng G., Liu D., Kuang M., Zhong Y., Zhang S., Zou Y. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in evaluating incident diabetes risk. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2022; 15: 1677–1686. doi: 10.2147/DMSO.S355980

Сведения об авторах:

Анастасия Петровна Каширина, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000–0002–1968–9712, e-mail: kashrina_a_p_91@mail.ru

Галина Ильинична Симонова, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000–0002–4030–6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia P. Kashirina, junior researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000–0002–1968–9712, e-mail: kashrina_a_p_91@mail.ru

Galina I. Simonova, doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000–0002–4030–6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Статья поступила 10.04.2024

После доработки 12.05.2024

Принята к печати 21.05.2024

Received 10.04.2024

Revision received 12.05.2024

Accepted 21.05.2024

