

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, на смертность и сердечно-сосудистые события у российских мужчин среднего возраста: 40 лет назад и в настоящее время

Шальнова С. А.¹, Имаева А. Э.^{1*}, Баланова Ю. А.¹, Куценко В. А.¹, Капустина А. В.¹, Метельская В. А.¹, Имаева Н. А.¹, Назаров Б. М.², Ивлев О. Е.¹, Яровая Е. Б.^{1,3}, Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²ООО "Здоровая семья", Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Оценить прогностическую способность холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нЛВП) в отношении сердечно-сосудистых (СС) событий и смертности от различных причин у российских мужчин среднего возраста в настоящее время и 40 лет назад.

Материал и методы. В исследовании использованы данные 9507 мужчин в возрасте 35-64 лет без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), не получавших липидснижающую терапию, участников двух популяционных проспективных когортных исследований – 40-летней давности (Russian LRC) и проводимого в настоящее время (ЭССЕ-РФ). Оценивалась смертность от всех причин, злокачественных новообразований (ЗНО) и ССЗ, а также нефатальные ССЗ (инфаркт миокарда и инсульт). Период наблюдения в исследовании LRC составил 10 лет, а в исследовании ЭССЕ-РФ – 7,8 лет.

Результаты. Средний уровень ХС нЛВП у участников исследования Russian LRC был на 0,3 ммоль/л выше, чем у мужчин из когорты ЭССЕ-РФ. Низкий уровень ХС нЛВП ассоциировался с повышенным риском смерти от всех причин. В обеих когортах также была выявлена тесная связь между высоким уровнем ХС нЛВП и развитием фатальных и нефатальных СС событий. У мужчин с уровнем ХС нЛВП $\geq 4,5$ ммоль/л в исследовании Russian LRC и $\geq 4,2$ ммоль/л в исследовании ЭССЕ-РФ выявлен высокий риск развития смертельных и несмертельных ССЗ (63% и 27% соответственно), а также низкий риск смерти от ЗНО (28% и 50%, соответственно).

Закключение. Выявлено снижение общепопуляционного уровня ХС нЛВП, начиная с 70-х годов 20-го века. До настоящего времени сохраняется нелинейная связь между уровнем ХС нЛВП и общей смертностью, которую можно объяснить наличием разнонаправленных ассоциаций между данным показателем, смертностью от ЗНО и развитием фатальных и нефатальных ССЗ.

Ключевые слова: холестерина, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, мужчины, дислипидемия, смертность от всех причин, смертность от злокачественных новообразований, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые события.



Для цитирования: Шальнова С. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Куценко В. А., Капустина А. В., Метельская В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Ивлев О. Е., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. Влияние холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, на смертность и сердечно-сосудистые события у российских мужчин среднего возраста: 40 лет назад и в настоящее время. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):496-505. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3101. EDN CHBGM

Impact of non-high-density lipoprotein cholesterol in mortality and cardiovascular events among middle-aged Russian men: 40 years ago and now

Shalnova S. A.¹, Imaeva A. E.^{1*}, Balanova Y. A.¹, Kutsenko V. A.¹, Kapustina A. V.¹, Metelskaya V. A.¹, Imaeva N. A.¹, Nazarov B. M.², Ivlev O. E.¹, Yarovaya E. B.^{1,3}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²LLC "Healthy Family", Moscow, Russia

³M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predictive ability in relation to cardiovascular events, all-cause and cause-specific mortality and among middle-aged Russian men now and 40- years ago.

Material and methods. For analysis data from 9507 men aged 35-64 without cardiovascular disease (CVD) who did not receive lipid-lowering therapy, participants of two independent population prospective cohort studies – 40-year retrospective (Russian LRC) and conducted at the present time (ESSE-RF) – were used. In the analysis, all-cause mortality, cancer and CVD mortality, and non-fatal CVD (myocardial infarction and STEMI stroke) were assessed. The follow-up period for the LRC study was 10 years, and for the ESSE-RF study, it was 7.8 years.

Results. The mean value of non-HDL-C was 0.3 mmol/L higher among participants from the Russian LRC cohort than among men from the ESSE-RF cohort. Low non-HDL-C levels were associated with an increased risk of all-cause mortality. A strong link between high levels of non-HDL-C and the development of fatal and non-fatal CVD events was also found in both cohorts. Men with non-HDL-C levels ≥ 4.5 mmol/L in the LRC study and ≥ 4.2 mmol/L in the ESSE-RF study had a significantly increased risk of fatal and non-fatal CVDs (63% and 27%, respectively) and decreased risk of cancer mortality (28% and 50%, respectively).

Conclusion. Downwards trends in non-HDL-C levels over the past 40 years were indicated. The study identified a decline of non-HDL-C in the general population level since the 1970s of the 20th century. Up to the present time, there is still a non-linear relationship between the level of non-HDL-C and total mortality, that could be explained by the presence of differently directed associations between this parameter, cancer mortality and the development of fatal and non-fatal CVDs.

Keywords: non-high-density lipoprotein cholesterol, men, dyslipidemia, all-cause mortality, cancer mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular diseases, cardiovascular events.

For citation: Shalnova S.A., Imaeva A.E., Balanova Y.A., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Metelskaya V.A., Imaeva N.A., Nazarov B.M., Ivlev O.E., Yarovaya E.B., Drapkina O.M. Impact of non-high-density lipoprotein cholesterol in mortality and cardiovascular events among middle-aged Russian men: 40 years ago and now. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):496-505. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3101. EDN CHBBGM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): imaevaasiia@yandex.ru

Received/Поступила: 27.08.2024

Review received/Рецензия получена: 12.09.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Дислипидемия — один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом. До недавнего времени уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) считался одним из основных показателей липидного спектра, который использовался для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий [1]. В результате в исследованиях, изучавших исключительно вклад ХС ЛНП, не учитывались другие потенциально атерогенные липопротеины, такие как метаболические остатки ХС ЛНП, липопротеины промежуточной плотности, липопротеин (а) и липопротеины очень низкой плотности. В результате холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП), представляющий собой сумму всех потенциально атерогенных липопротеинов, был предложен в качестве нового показателя риска ССЗ [2].

До настоящего времени потенциальная связь ХС неЛВП с злокачественными новообразованиями (ЗНО) плохо изучена, тогда как целый ряд исследований выявил статистически значимые ассоциации между данным показателем и ССЗ [3, 4]. Более того, по некоторым данным, ХС неЛВП может несколько лучше предсказывать смерть от ССЗ, по сравнению с ХС ЛНП, и может более точно предсказать развитие повторного ишемического инсульта и смерти от всех причин в течение 1 года у пациентов с острым ишемическим инсультом [5, 6]. Р. Liao и соавт. сообщили о том, что уровень ХС неЛВП может использоваться в практике в качестве прогностического показателя в долгосрочном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [7]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике, именно уровень ХС неЛВП должен использоваться в алгоритмах системной оценки сердечно-сосудистого (СС) риска для лиц среднего (Systematic COronary Risk Evaluation 2) и пожилого возраста (SCORE2-Older Persons) [1].

Однако не все результаты были столь однозначными. Метаанализ, оценивающий прогностическую способность ХС ЛНП, ХС неЛВП и аполипопротеина В, не выявил существенных различий в прогностической точности этих трех маркеров [8]. В исследовании, проведенном среди жителей Средиземноморского региона, уровень ХС неЛВП не влиял на смертность от всех причин [9]. По другим данным, не только повышенный, но и пониженный уровень ХС неЛВП предсказывает возникновение неблагоприятных событий. Н. Ни и соавт. показали, что как высокий, так и низкий уровни ХС неЛВП ассоциируются с значительным риском развития инсульта и его подтипов [10]. В другом исследовании сообщалось о U-образной связи ХС неЛВП со смертностью [11]. Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что необходимы дополнительные исследования, посвященные детальному изучению ХС неЛВП.

Пол является важным фактором риска, влияющим на заболеваемость и исходы ССЗ. Профиль факторов риска и их влияние на фатальные и нефатальные события различаются у мужчин и женщин. Дислипидемия является важным фактором СС риска для обоих полов, но у мужчин с повышенным уровнем ХС ЛНП чаще выявляются ассоциации между и ССЗ по сравнению с женщинами [12]. Как правило, ИБС у мужчин возникает в более молодом возрасте, а риск развития ИБС выше, чем у женщин того же возраста. Кроме того, смертность от инсульта и ИБС у мужчин среднего возраста выше, чем у женщин среднего возраста, и эти различия могут сохраняться на протяжении всей жизни [13]. Аналогичные результаты были получены в отношении заболеваемости и смертности от рака. По данным различных метаанализов, показатели заболеваемости и смертности среди мужчин выше, чем среди женщин [14]. В Российской Федерации (РФ) смертность мужчин среднего возраста более чем в 4 раза превышает смертность женщин, поэтому изучение факторов, влияющих на смертность мужчин и заболеваемость ССЗ, является весьма актуальным.

Здоровье часто рассматривается как индивидуальная характеристика, которая меняется с течением времени под влиянием различных факторов, таких как поведенческие, социальные и экологические факторы риска, а также медицинское обслуживание [15]. Предполагается, что состояние здоровья мужчин в настоящее время и 40 лет назад значительно различается, в том числе из-за большей распространенности различных факторов риска и худшей диагностики и лечения ССЗ. Цель настоящего исследования — оценка прогностической способности уровня ХС неЛВП в отношении смертности от всех причин и конкретных патологий, а также заболеваемости ССЗ среди мужчин среднего возраста. Основное преимущество данного исследования — анализ уровня ХС неЛВП проводился для двух репрезентативных мужских когорт, проживавших в РФ 40 лет назад и проживающих в настоящее время.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ПМ" Минздрава России (выписка из протокола 04-08/20 от 02.07.2020). Перед включением в исследование участниками подписывалось информированное согласие.

В настоящем анализе использовались данные двух популяционных проспективных когортных исследований: исследование Липидные Исследовательские Клиники в РФ (Russian Lipid Research Clinics, LRC) и Эпидемиологии ССЗ в РФ (ЭССЕ-РФ-1, ЭССЕ-РФ-2). Дизайн и методы каждого исследования были описаны в предыдущих публикациях [16, 17].

В проспективном когортном исследовании Russian LRC, выполненном в 1975-1977 годах, обследовано 3 809 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет, проживающих в Москве. В исследование ЭССЕ-РФ с 2013 (ЭССЕ-РФ-1) по 2017 год (ЭССЕ-РФ-2) было включено 20232 человека в возрасте от 35 до 64 лет из 15 регионов РФ. В каждом регионе проводили опрос по стандартной анкете, инструментальные измерения, а также взятие образцов крови для лабораторного анализа в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России).

После исключения всех участников женского пола, пациентов, страдающих ССЗ или получающих гиполлипидемическую терапию на момент включения в исследование, не имеющих результатов анализа крови по определению уровня общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП, а также данных, касающихся конечных точек, всего в настоящий анализ было включено 9 507 мужчин в возрасте 35-64 лет.

Все участники были опрошены с помощью стандартных вопросников, содержащих социально-демографические данные, информацию о статусе курения, наличии заболеваний и другие показатели. Физикальное обследование включало измерение артериального давления (АД) по стандартной методике на правой руке. В исследовании Russian LRC АД измерялось четыре раза, сначала с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра, затем с помощью прибора со случайным нулем, с повторением обоих измерений. Уровень АД, использованный в данном исследовании, представлял собой среднее значение измерений АД. В исследовании ЭССЕ-РФ измерение проводилось три раза с интервалом не менее двух минут между измерениями с помощью калиброванного электронного сфигмоманометра, и в расчетах использовалось среднее значение.

Сбор образцов крови производился после 12-14 часов голодания. В ЭССЕ-РФ все образцы были собраны в соответствии с протоколом исследования и подготовлены для отправки в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Анализы выполнялись в центральной лаборатории из свежих образцов крови (Russian LRC) или замороженных сразу после взятия крови и хранившихся при -80°C . Уровень общего холестерина (ОХС), ХС ЛПН, ХС ЛВП и триглицеридов определяли по стандартным методикам на автоанализаторах Technicon AAll (Russian LRC) и Abbott Architect c8000 с наборами "Abbott Diagnostic" (США) (в ЭССЕ-РФ). Уровень ХС неЛВП в сыворотке крови рассчитывали как разницу между ОХС и ХС ЛВП.

Последующее наблюдение проводилось в каждом исследовании. В исследовании Russian LRC первый контакт с участниками или их родственниками для сбора конечных точек состоялся через год после включения в исследование. Для тех, кто сменил место жительства, использовались данные адресного бюро. Для участников, которые умерли, были получены свидетельства о смерти. Если в качестве причины смерти указывались рак или ССЗ, или инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), как нефатальные события, документы собирались в больнице или у родственников. Данные о нефатальных событиях были получены только в течение первых 10 лет наблюдения. Таким образом, мы включили в анализ только записи о смерти в течение первых 10 лет наблюдения. В ЭССЕ-РФ жизненный статус каждого участника проверялся каждые 2 года. Данные собирались в каждом регионе и передавались в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Информация о нефатальных случаях собиралась в поликлиниках, больницах или при личном (телефонном) контакте. Причины смерти определялись по данным официальных учреждений, медицинских центров и при личном (телефонном) контакте с родственниками участников. Медиана периода наблюдения в исследовании ЭССЕ-РФ составила 7,8 лет.

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследований Russian LRC и ЭССЕ-РФ в зависимости от квинтиля ХС неЛВП

Уровень ХС неЛВП	<3,4 ммоль/л	3,4–4,1 ммоль/л	4,2–4,7 ммоль/л	4,8–5,4 ммоль/л	>5,4 ммоль/л	Всего
Russian LRC						
n (%)	527 (16)	798 (24)	669 (20)	657 (20)	663 (20)	3314 (100)
Возраст, лет	48,4±5,2	48,9±5,1	49,0±5,1	49,3±5,2	48,9±5,1	48,9±5,1
Курение, n (%)	321 (60,9)	437 (54,8)	320 (47,8)	311 (47,3)	305 (46,0)	1694 (51,1)
САД, мм рт.ст.	133,7±20,8	131,9±20,0	133,0±20,0	133,7±21,4	135,2±21,2	133,4±20,7
ХС неЛВП, ммоль/л	2,9±0,4	3,8±0,2	4,4±0,2	5,0±0,2	6,1±0,7	4,5±1,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,5±0,6	5,2±0,5	5,7±0,4	6,2±0,4	7,3±0,7	5,8±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6±0,5	1,4±0,4	1,3±0,3	1,3±0,3	1,2±0,3	1,3±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,5	3,3±0,3	3,8±0,3	4,3±0,4	5,2±0,8	3,8±1,0
Триглицериды, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,1]	1,0 [0,8; 1,3]	1,1 [0,9; 1,5]	1,4 [1,0; 1,8]	1,65 [1,3; 2,3]	0,80 [0,6; 1,1]
ЭССЕ-РФ						
N (%)	1430 (23)	1047 (17)	1239 (20)	1251 (20)	1226 (20)	6193 (100)
Возраст, лет	47,9±8,9	49,1±8,4	49,6±8,4	49,8±8,2	49,9±8,0	49,2±8,4
Курение, n (%)	560 (39,2)	337 (32,2)	436 (35,2)	441 (35,3)	450 (36,7)	2224 (35,9)
САД, мм рт.ст.	134,5±18,5	137,2±18,8	138,6±19,2	138,8±18,9	141,2±19,4	138,0±19,1
ХС неЛВП, ммоль/л	2,8±0,4	3,6±0,1	4,1±0,2	4,7±0,2	5,8±0,7	4,2±1,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,2±0,6	4,9±0,3	5,4±0,4	6,0±0,3	7,1±0,8	5,5±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,3±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4±0,5	3,1±0,4	3,5±0,4	4,0±0,4	4,8±0,8	3,5±1,0
Триглицериды, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,6]	0,9 [0,7; 1,1]	1,1 [0,8; 1,5]	1,3 [1,0; 1,8]	1,6 [1,2; 2,1]	2,0 [1,4; 3,0]
Значения представлены в виде %, среднее ± стандартное отклонение или медиана [Q1; Q3]. САД – систолическое артериальное давление, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности						

В настоящем исследовании смертность от всех причин, от конкретных заболеваний (ЗНО или ССЗ), а также нефатальные ССЗ (ИМ и ОНМК) анализировались, как отдельные конечные точки, а смертность от ССЗ, добавленная к несмертельным ССЗ, рассматривалась как комбинированная конечная точка.

Статистический анализ проводился с помощью программы R (версия 4.2). Непрерывные переменные были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные переменные представлены в виде n (%). Для сравнения распределений непрерывных переменных использовался U-тест Манна-Уитни, а для сравнения распределений категориальных переменных – двусторонний точный тест Фишера.

Ассоциации между уровнем ХС неЛВП и конечными точками оценивались с помощью регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса с 95% доверительными интервалами. Анализ проводился в соответствии с перцентилями ХС неЛВП. 1-я точка отсечения соответствовала целевому значению ХС неЛВП (3,4 ммоль/л), согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [9], а 2-я, 3-я, 4-я и 5-я соответствовали 20%, 40%, 60% и 80% перцентилем, соответственно.

Многофакторная регрессия Кокса в качестве ковариата включала возраст, пол, курение в настоящий момент, систолическое АД (САД) и регион проживания.

Анализ только нефатальных конечных точек проводился на выборке, из которой были исключены участники с фатальными конечными точками.

Ассоциации между уровнем ХС неЛВП и конечными точками также оценивались с помощью обобщенной аддитивной регрессии Кокса с thin-plate сплайнами с использованием пакета mgcv [18]. В качестве ковариата модели включали возраст, пол, курение, САД и регион проживания. Результат считался статистически значимым при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики участников исследований Russian LRC и ЭССЕ-РФ

В течение 10-летнего периода наблюдения в исследовании Russian LRC умерли 418 мужчин, в том числе 184 от ССЗ и 156 от ЗНО; было зарегистрировано 225 случаев ИМ и ОНМК. Комбинированная конечная точка была зарегистрирована у 409 участников. За период наблюдения в исследовании ЭССЕ-РФ 278 человек умерли от всех причин, 106 – от ССЗ и 80 – от ЗНО; 217 мужчин перенесли ИМ и ОНМК. Комбинированная конечная точка была зарегистрирована в 623 случаях. Исходные характеристики участников по когортам в зависимости от уровня ХС неЛВП представлены в табл. 1. Средний возраст участников в обоих когортах составил 49 лет. На мо-

Таблица 2. Ассоциации между уровнем ХС неЛВП и смертностью

Уровень ХС неЛВП	Общая смертность RR (95% ДИ)*	Смертность от ЗНО RR (95% ДИ)*	Смертность от ССЗ RR (95% ДИ)*	ИМ + ОНМК RR (95% ДИ)*	Фатальные и нефатальные ССЗ RR (95% ДИ)*
Russian LRC					
3,4-4,1 ммоль/л	0,81 (0,6-1,08)	0,75 (0,48-1,18)	1,00 (0,60-1,67)	2,04 (1,12-3,75)	1,39 (0,95-2,05)
4,2-4,7 ммоль/л	0,78 (0,57-1,06)	0,69 (0,42-1,12)	1,25 (0,75-2,08)	2,67 (1,46-4,86)	1,76 (1,2-2,58)
4,8-5,4 ммоль/л	0,87 (0,65-1,18)	0,73 (0,45-1,17)	1,46 (0,89-2,39)	3,37 (1,88-6,07)	2,18 (1,51-3,16)
>5,4 ммоль/л	0,68 (0,49-0,93)	0,4 (0,23-0,72)	1,34 (0,81-2,20)	3,81 (2,14-6,81)	2,27 (1,57-3,28)
ЭССЕ-РФ					
3,4-4,1 ммоль/л	1,07 (0,75-1,51)	1,36 (0,73-2,52)	1,60 (0,85-2,98)	1,75 (1,04-2,92)	1,73 (1,16-2,57)
4,2-4,7 ммоль/л	0,50 (0,33-0,74)	0,51 (0,24-1,08)	0,95 (0,50-1,82)	1,70 (1,04-2,77)	1,40 (0,95-2,06)
4,8-5,4 ммоль/л	0,66 (0,46-0,95)	0,66 (0,34-1,30)	0,95 (0,50-1,82)	1,66 (1,02-2,70)	1,37 (0,93-2,02)
>5,4 ммоль/л	0,72 (0,50-1,03)	0,53 (0,26-1,09)	1,27 (0,69-2,33)	2,84 (1,80-4,47)	2,19 (1,52-3,14)
*модель после поправки на возраст, пол, курение, образование, САД и регион проживания					
Референсное значение ХС неЛВП < 3,4 ммоль/л					
RR — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЗНО — злокачественные новообразования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения					

Таблица 3. Связь среднего популяционного уровня ХС неЛВП со смертностью от всех причин, ЗНО, ССЗ, развитием нефатальных и фатальных СС событий

Уровень ХС неЛВП	Общая смертность RR (95% ДИ)*	Смертность от ЗНО RR (95% ДИ)*	Смертность от ССЗ RR (95% ДИ)*	ИМ и ОНМК RR (95% ДИ)*	Фатальные и нефатальные ССЗ RR (95% ДИ)*
Russian LRC					
<4,5 ммоль/л	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение
≥4,5 ммоль/л	0,91 (0,75-1,1)	0,72 (0,52-0,99)	1,3 (0,97-1,74)	1,96 (1,49-2,58)	1,63 (1,34-1,99)
ЭССЕ-РФ					
<4,2 ммоль/л	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение
≥4,2 ммоль/л	0,72 (0,56-0,91)	0,50 (0,31-0,79)	1,03 (0,70-1,52)	1,41 (1,07-1,86)	1,27 (1,01-1,58)
*модель после поправки на возраст, пол, курение, образование, САД и регион проживания					
RR — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЗНО — злокачественные новообразования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения					

мент обследования более половины мужчин, включенных в исследование Russian LRC, были курильщиками. Напротив, среднее значение САД было выше у участников исследования ЭССЕ-РФ.

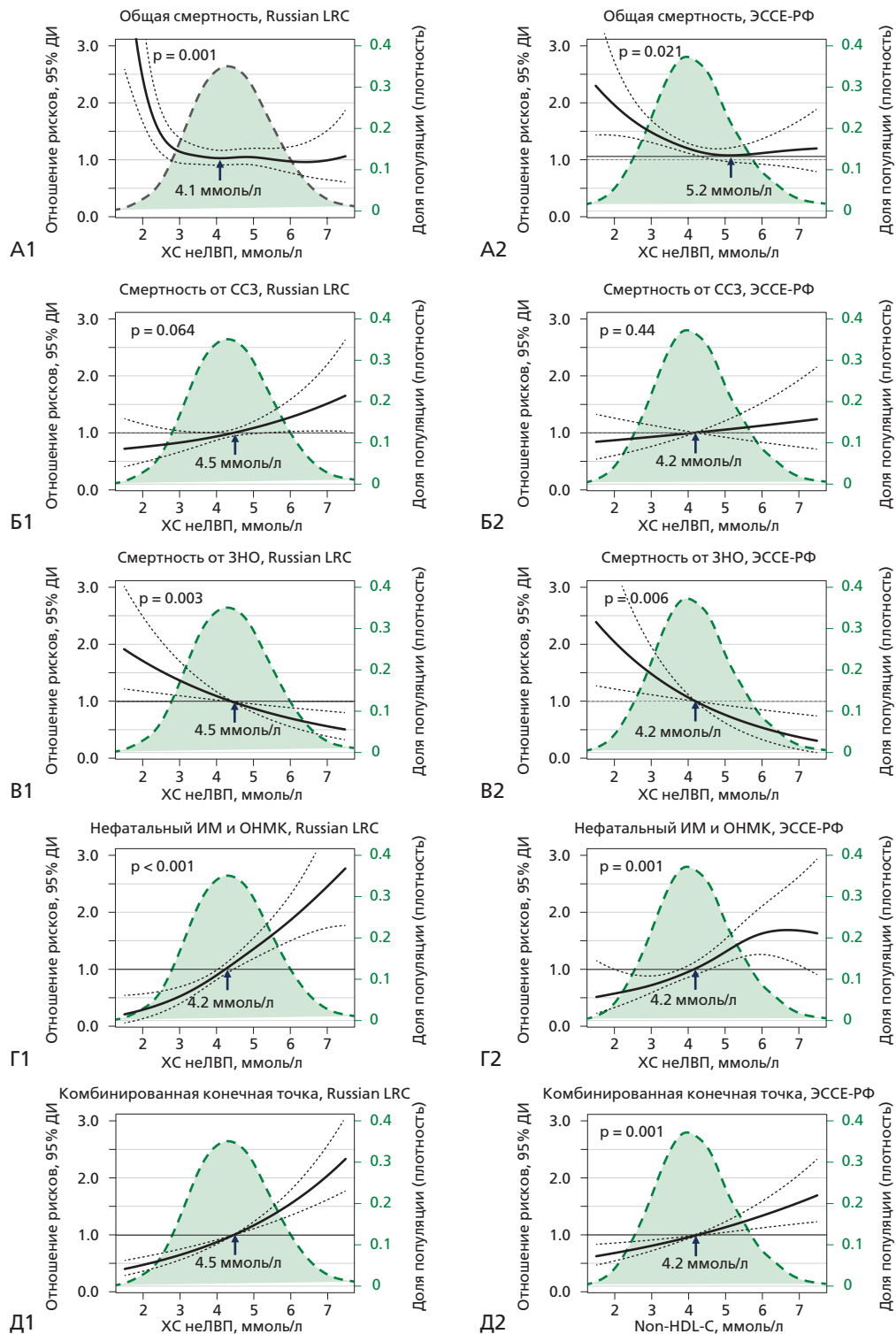
Среднее значение ХС неЛВП у участников когорты Russian LRC было на 0,3 ммоль/л (статистически значимо) выше по сравнению с мужчинами из когорты ЭССЕ-РФ ($p < 0,001$).

Ассоциации между уровнем ХС неЛВП и смертностью

В популяции Russian LRC развитие ССЗ, как ИМ и ОНМК, напрямую зависело от уровня ХС неЛВП (табл. 2). СС риск повышался с увеличением уровня данного показателя. Аналогичный результат был получен для комбинированной конечной точки, которая включала фатальные и нефатальные ССЗ, в то время как повышенный уровень ХС неЛВП не ассоциировался со смертностью от ССЗ. С другой стороны, анализ связи уровня ХС неЛВП со смертностью от всех причин показал противоположный результат. Самые

высокие значения этого параметра были связаны со снижением риска смерти от всех причин и ЗНО на 32% и 60%, соответственно. Аналогичные результаты были получены и в популяции ЭССЕ-РФ, хотя уровень риска несколько различался.

Риск смерти от всех причин, ССЗ, ЗНО, а также риск возникновения нефатальной и комбинированной конечной точки в зависимости от уровня ХС неЛВП (данный показатель оценивался в виде непрерывной переменной) представлены на рис. Ассоциации уровня ХС неЛВП со смертностью от всех причин носили L-образный характер. Следовательно, в обеих когортах только низкие уровни ХС неЛВП статистически значимо ассоциировались с общей смертностью. Значимых ассоциаций между ХС неЛВП и смертностью от ССЗ в обеих когортах выявлено не было. Риск смерти от ЗНО увеличивался при низком уровне ХС неЛВП, в то время как высокий уровень ассоциировался с низким риском в обеих группах. Высокий уровень ХС неЛВП также обладал предсказательной



Рисунки А1-Д1 представляют данные Russian LRC (1977-1979), а рисунки А2-Д2 — данные ЭССЕ-РФ (2013-2017). Черными линиями показаны скорректированный относительный риск (RR), а пунктирными черными линиями — 95% доверительные интервалы. Горизонтальной линией обозначен RR равный 1,0. Пунктирные зеленые кривые показывают долю населения с различными уровнями ХС неЛВП. RR скорректирован на возраст, пол, курение, образование, САД и регион проживания. ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЗНО — злокачественные новообразования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Рисунок. Многофакторный регрессионный анализ ассоциации ХС неЛВП и возникновения различных конечных точек

ценностью в отношении возникновения ИМ и ОНМК у участников обоих исследований. Также были выявлены статистически значимые ассоциации между высоким уровнем ХС неЛВП и фатальными и нефатальными СС событиями.

Проведена оценка вклада в развитие конечных точек ХС неЛВП, как категориальной переменной (табл. 3). В качестве порогового значения использовался средний популяционный уровень для каждой когорты. У мужчин в исследовании ЭССЕ-РФ отмечено снижение риска смерти от всех причин и ЗНО (на 28% и 50% соответственно) при уровне ХС неЛВП $\geq 4,2$ ммоль/л. В исследовании Russian LRC риск смерти от ЗНО был на 28% ниже, когда концентрация ХС неЛВП в крови составляла 4,5 ммоль/л и более. Связи между концентрацией ХС неЛВП и риском смерти от ССЗ в обеих когортах выявлено не было. Повышенный уровень ХС неЛВП увеличивал риск развития ССЗ в 1,96 раза и 1,41 раза для участников Russian LRC и ЭССЕ-РФ, соответственно (см. табл. 3). У мужчин с концентрацией ХС неЛВП в сыворотке крови $\geq 4,5$ ммоль/л в исследовании Russian LRC и $\geq 4,2$ ммоль/л в исследовании ЭССЕ-РФ выявлен повышенный риск развития фатальных и нефатальных СС событий.

Обсуждение

В настоящем исследовании анализ проводился среди мужчин из двух когорт, проживавших в РФ, с разницей в сорок лет. Влияние ХС неЛВП на смертность и заболеваемость ССЗ в исследовании Russian LRC, проведенном в 1977 году, имело такие же ассоциации, что и в исследовании ЭССЕ-РФ, проведенном сорок лет спустя, хотя средние концентрации этого показателя в сыворотке крови были выше у участников исследования Russian LRC. В обеих когортах низкие уровни ХС неЛВП статистически значимо ассоциировались с повышенным риском смерти от всех причин и ЗНО, а высокие уровни — с заболеваемостью ССЗ и сочетанием смертельных и несмертельных ССЗ. Кроме того, было показано, что уровень ХС неЛВП ниже среднего в популяции ассоциируется с самым низким риском смерти от всех причин и ЗНО, но с самым высоким риском заболеваемости ССЗ.

Повышенный уровень ОХС является хорошо известным фактором риска развития ИБС, и до недавнего времени уровень его компонента, ХС ЛНП, считался одной из важнейших мишеней для гиполипидемической терапии. Поэтому U-образная ассоциация ХС ЛНП со смертностью от ИБС у мужчин среднего и пожилого возраста, выявленная в 1988 г. в Russian LRC, поставила вопросы о причинах и последствиях этого вклада в смертность, которые остаются без ответа до настоящего времени [19]. Однако в последние годы в ряде исследований появились сообщения о том, что ХС неЛВП, наряду с другими показателями

липидного спектра, рекомендуется использовать для расчета риска фатальных событий. Таким образом, в настоящем исследовании была проведена оценка роли ХС неЛВП в смертности и заболеваемости ССЗ.

С 1980-х годов наблюдается снижение уровня ХС неЛВП в общей популяции в экономически развитых и развивающихся странах [20]. Публикации результатов исследований, начиная с конца 1990-х годов, доказывающих связь между атеросклерозом и ССЗ, способствовала более частому назначению статинов и осознанию пациентами необходимости соблюдения рациона питания, способствующего снижению уровня холестерина, в частности, замена насыщенных жиров ненасыщенными и уменьшение потребления трансжиров. Исследователи считают, что именно эти лечебно-профилактические мероприятия вносят основной вклад в снижение уровня холестерина [21, 22]. В нашем исследовании также отмечено снижение уровня ХС неЛВП в группе лиц, обследованных в рамках ЭССЕ-РФ в 2010-х годах, по сравнению с участниками исследования Russian LRC. Важно отметить, что из анализа были исключены лица, получающие гиполипидемическую терапию, а также лица с ССЗ. В исследовании Russian LRC данную терапию получали $<1\%$ участников из всей когорты, а в исследовании ЭССЕ-РФ — около 5,2%. Можно предположить, что более низкие средние уровни ХС неЛВП в ЭССЕ-РФ связаны с тем, что лица с повышенным уровнем ОХС ранее получали гиполипидемическую терапию, а на момент исследования прекратили ее, в результате эффект от терапии сохранялся на момент включения в исследование [23]. Однако результаты анализа ассоциации между ХС неЛВП и смертностью в исследовании ЭССЕ-РФ сходны с данными Russian LRC (в котором гиполипидемические препараты назначались крайне редко).

R-X. Zeng и соавт. в недавнем исследовании показали U-образную ассоциацию уровня ХС неЛВП со смертностью от всех причин. Авторы объясняют полученные результаты тем, что высокий уровень ХС неЛВП играет роль в прогрессировании атеросклероза, что приводит к повышению риска смерти [24]. В нашем исследовании обнаружена L-образная связь этого показателя со смертностью от всех причин, которая включает в себя смертность от ЗНО и ССЗ. Полученный результат объясняется наличием L-образной связи ХС неЛВП со смертностью от ЗНО и отсутствием ассоциаций со смертностью от ССЗ.

Связь между уровнем липидов, заболеваемостью и смертностью от ЗНО изучается на протяжении последних 40 лет. Холестерин не только играет важную роль в формировании структуры и функции клеток, но и участвует в синтезе желчных кислот, служит предшественником синтеза витамина D и стероидных гормонов. Есть данные, свидетельствующие о том, что низкий уровень ОХС может быть индикатором некоторых видов ЗНО, в том числе рака молочной железы [25]. Исследователи предполагают, что эти резуль-

таты могут быть связаны с тем, что метаболизм холестерина повышен в злокачественных клетках, а также с большим использованием клетками холестерина для биогенеза новых клеточных мембран в раковых тканях [26]. Следует отметить, что метаболизм ХС неЛВП при ЗНО аналогичен, так как данный показатель входит в состав ОХС. Тем не менее остается неясным, является ли низкий уровень ХС неЛВП прогностическим неблагоприятным маркером именно для ЗНО или для его осложнений. С одной стороны, как это было показано выше, ЗНО само по себе может изменять холестериновый обмен, и опухолевые клетки, экспрессирующие рецепторы, привлекают холестериновые метаболиты для поддержания роста опухоли, что приводит к снижению уровня циркулирующего холестерина [27]. При этом экспериментальные исследования показали, что высокий уровень холестерина в сыворотке крови, наоборот ассоциируется с противоопухолевыми функциями естественных клеток-киллеров и тем самым влияет на уменьшение роста опухоли печени у мышей [28]. С другой стороны, было показано, что недостаточное питание может быть причиной парадоксальной взаимосвязи между уровнем низким уровнем ХС неЛВП и смертностью от всех причин, а также известно, что зачастую недостаточное питание сопровождается развитием опухолевого процесса и влияет на неблагоприятный исход у онкологических больных [29, 30]. Кроме того, авторы, выявившие ассоциации между низким уровнем ХС неЛВП и неполноценным питанием у пациентов с ИБС, рекомендуют оценивать и улучшать статус питания до начала гиполипидемической терапии [30].

В представленном исследовании низкий уровень ХС неЛВП статистически значимо ассоциировался с увеличением риска смерти от ЗНО, но с уменьшением риска заболеваемости ССЗ. В исследовании X-M. Guan и соавт., проведенном ранее, были получены аналогичные результаты: высокий уровень ХС неЛВП был обратно связан с риском развития ЗНО всех локализаций, а также с риском развития хронической сердечной недостаточности [31]. Полученные результаты можно объяснить тем, что дислипидемия, характеризующаяся высоким уровнем ХС неЛВП, считается фактором риска атеросклероза и ССЗ, включая ИБС и инсульт [32]. Действительно, ХС неЛВП включает в себя все аполипопротеины, в том числе потенциально атерогенные частицы ХС ЛНП (в большинстве случаев небольшие плотные) и богатые триглицеридами остатки, повышенный уровень которых ассоциируется с ИБС [33]. Таким образом, уровень ХС неЛВП может рассматриваться в качестве предиктора высокой смертности от ССЗ. S. M. Abdullah и соавт. установили, что высокий уровень ХС ЛНП и ХС неЛВП независимо ассоциируется с повышением риска смерти от ССЗ на 50-80%. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты важны для разработки новых подходов к коррекции нарушений липидного обмена [34]. В то же время в представленном ис-

следовании наблюдалась лишь тенденция к повышению риска смерти при наличии повышенного уровня ХС неЛВП. Для объяснения полученных данных необходимо проведение дополнительных исследований. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике, уровень ХС неЛВП является альтернативной целью при назначении лечения пациентам с ССЗ. Эта рекомендация основана на том, что повышенный уровень ХС неЛВП значительно увеличивает риск фатальных и нефатальных ССЗ [1, 32]. Максимально допустимое целевое значение для данного показателя при назначении гиполипидемической терапии составляет 3,4 ммоль/л [1].

Хотя результаты, полученные в настоящем исследовании, соответствуют рекомендациям Европейского общества кардиологов для мужской когорты, в качестве референсного значения и первого перцентиля в регрессионном анализе мы использовали указанное целевое значение (<3,4 ммоль/л). Это было связано с тем, что средний уровень ХС неЛВП был выше, по сравнению с уровнем, который использовался в алгоритмах оценки 10-летнего риска ССЗ в Европе [1], а доля участников со значениями ниже целевого уровня в исследовании Russian LRC составила менее 20%. Кроме того, вместо целевых уровней ХС неЛВП в качестве отрезной точки для регрессионного анализа в двух категориях (выше или ниже) использовались средние популяционные значения этого показателя для каждой когорты. Риск фатальных и нефатальных ССЗ увеличивался в 1,6 раза и 1,3 раза среди мужчин со средним уровнем ХС неЛВП $\geq 4,5$ ммоль/л в исследовании Russian LRC и $\geq 4,2$ ммоль/л в исследовании ЭССЕ-РФ, соответственно.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, в анализ были включены только мужчины. Во-вторых, когорты различались по месту жительства: участники исследования Russian LRC жили в Москве, а участники ЭССЕ-РФ — в 15 других регионах РФ. Однако следует отметить, что при проведении регрессионного анализа была включена поправка на место жительства.

Заключение

По результатам проведенного исследования было выявлено снижение общепопуляционного уровня ХС неЛВП, начиная с 70-х годов XX века. Уровень ХС неЛВП был связан со смертностью от всех причин. Нелинейная связь ХС неЛВП с общей смертностью сохраняется до настоящего времени, и может объясняться наличием разнонаправленных ассоциаций между данным показателем, смертностью от ЗНО и развитием фатальных и нефатальных ССЗ. Повышенный уровень ХС неЛВП ассоциировался с повышенным риском фатальных и нефатальных ССЗ.

событий, а пониженный уровень данного показателя — со смертностью от ЗНО.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Национального медицинского исследова-

тельского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России, в рамках государственного задания (рег. номер: 124013100902-3).

Funding: The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, within the government assignment (reg. number: 124013100902-3).

References / Литература

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
3. Mahajan N, Ference BA, Arora N, et al. Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in predicting cerebrovascular events in patients following myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1694-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.02.010.
4. Liu H, Deng X, Peng Y, et al. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population. *Clin Chim Acta*. 2017;471:23-8. DOI:10.1016/j.cca.2017.05.006.
5. Wang G, Jing J, Wang A, et al; China National Stroke Registry II Investigators. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Adverse Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52(6):203542. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030783.
6. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001;161(11):1413-9. DOI:10.1001/archinte.161.11.1413.
7. Liao P, Zeng R, Zhao X, et al. Prognostic value of non-high-density lipoprotein cholesterol for mortality in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:950-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.10.106.
8. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000. DOI:10.1001/jama.2009.1619.
9. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia*. 2006;49(5):937-44. DOI:10.1007/s00125-006-0195-6.
10. Hu H, Fukunaga A, Yokoya T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease: the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(9):1295-306. DOI:10.5551/jat.63118.
11. Huang Y, Yan MQ, Zhou D, et al. 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.
12. Swiger KJ, Martin SS, Blaha MJ, et al. Narrowing sex differences in lipoprotein cholesterol subclasses following mid-life: the very large database of lipids (VLDL-10B). *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000851. DOI:10.1161/JAHA.114.000851.
13. Bots SH, Peters SA, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob Health*. 2017;2(2): e000298. DOI:10.1136/bmjgh-2017-000298.
14. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018;26(4):335-42. DOI:10.4062/biomolther.2018.103.
15. Silberberg M, Martinez-Bianchi V, Lyn MJ. What Is Population Health? *Prim Care*. 2019;46(4):475-84. DOI:10.1016/j.pop.2019.07.001.
16. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3246.
17. Zadoya AA. Organization and conduction of complex population surveillance for the study of prevalence of various cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 1979;51(8):93-8 (In Russ.) [Задоя А.А. Опыт организации и проведения комплексных популяционных исследований по изучению распространенности некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 1979;51(8):93-8].
18. Wood SN. Generalized Additive Models: An Introduction with R. Second Edition. New York: CRC press; 2019. DOI:10.1201/9781315370279.
19. Shestov DB, Deev AD, Klimov AN, et al. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation*. 1993;88(3):846-53. DOI:10.1161/01.cir.88.3.846.
20. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, et al. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA*. 2012;308(15):1545-54. DOI:10.1001/jama.2012.13260.
21. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(5):543-51. DOI:10.1111/j.1365-2125.2005.02478.x.
22. Vartiainen E, Laatikainen T, Tapanainen H, Puska P. Changes in serum cholesterol and diet in North Karelia and all Finland. *Glob Heart*. 2016;11(2):179-84. DOI:10.1016/j.jgheart.2016.04.006.
23. Shalnova SA, Deev AD. High-risk patient characteristics. Results of the OSCAR Study: epidemiological part. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(5):58-63 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):58-63].
24. Zeng RX, Xu JP, Kong YJ, et al. U-Shaped Relationship of Non-HDL Cholesterol With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Men Without Statin Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:903481. DOI:10.3389/fcvm.2022.903481.
25. Mayengbam SS, Singh A, Pillai AD, Bhat MK. Influence of cholesterol on cancer progression and therapy. *Transl Oncol*. 2021;14(6):101043. DOI:10.1016/j.tranon.2021.101043.
26. His M, Zelek L, Deschases M, et al. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(2):119-32. DOI:10.1007/s10654-014-9884-5.
27. Gabitova L, Gorin A, Astsaturov I. Molecular pathways: Sterols and receptor signaling in cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(1):28-34. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0122.
28. Qin WH, Yang ZS, Li M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1713-27. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.028.
29. Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(9):1255-9. DOI:10.1038/s41430-018-0245-4.
30. Wang B, Guo Z, Li H, et al. Non-HDL cholesterol paradox and effect of underlying malnutrition in patients with coronary artery disease: A 41,182 cohort study. *Clin Nutr*. 2022;41(3):723-30. DOI:10.1016/j.clnu.2022.01.027.
31. Guan XM, Wu SL, Yang XL, et al. Association of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and non-high-density lipoprotein cholesterol with atherosclerotic cardiovascular disease and cancer in a Chinese male population. *Int J Cancer*. 2018;142(6):1209-17. DOI:10.1002/ijc.31149.
32. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110(2):121-61. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060388.
33. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-36. DOI:10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
34. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease: results from the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2018;138(21):2315-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]

eLibrary SPIN-код 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483

Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Imaeva]

eLibrary SPIN-код 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]

eLibrary SPIN-код 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]

eLibrary SPIN-код 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]

eLibrary SPIN-код 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]

eLibrary SPIN-код 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129

Имаева Наталия Александровна [Natalia A. Imaeva]

eLibrary SPIN-код 4643-7230, ORCID 0000-0002-8058-1081

Назаров Бадриддин Мухиддинович [Badriddin M. Nazarov]

eLibrary SPIN-код 2354-3729, ORCID 0000-0003-2145-1284

Ивлев Олег Евгеньевич [Oleg E. Ivlev]

eLibrary SPIN-код 8257-0252, ORCID 0000-0002-3663-6305

Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]

eLibrary SPIN-код 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN-код 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430