

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН – ПАЦИЕНТОК АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА ЛИПИДОЛОГА

**КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4240-3329, канд.мед.наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, Россия; главный внештатный кардиолог МЗ РТ, e-mail: profz@yandex.ru

**ГАЛЯВИЧ АЛЬБЕРТ САРВАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197, докт.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; главный внештатный кардиолог МЗ РФ в ПФО, e-mail: agalyavich@mail.ru

**САДЫКОВА ДИНАРА ИЛЬГИЗАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6662-3548, докт.мед.наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, врач детский кардиолог, главный внештатный специалист детский кардиолог МЗ РФ в ПФО и РТ, e-mail: sadykovadi@mail.ru

**НУРИЕВА ЛУИЗА МАНСУРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1762-9492, врач-кардиолог кардиологического отделения №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г.Казани, Россия, e-mail: nurievaluiza@list.ru

**Реферат. Введение.** Нарушения липидного обмена – один из наиболее важных факторов, вносящих существенный вклад в вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от ишемической болезни сердца и смертности населения. **Цель.** Выявить особенности анамнестических, клинических и лабораторных показателей у женщин – пациенток липидного кабинета и определить частоту выявления у них семейной гиперхолестеринемии. **Материалы и методы** исследования. В исследование было включено 777 женщин – пациенток амбулаторного приема врача липидного кабинета. Обследование пациенток с дислипидемией включало осмотр врача-кардиолога-липидолога (с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, вероятности семейной гиперхолестеринемии по британской шкале S.Broom и критериям голландских липидных клиник DLCN). **Результаты и их обсуждение.** Общая численность группы 777 пациенток (63% от общего количества пациентов липидного кабинета); 19-90 лет, средний возраст 58,49±9,48. Средний уровень общего холестерина составил 7,74±1,98 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности 4,84±1,4 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности 1,46±0,44 ммоль/л, триглицеридов 1,61±1,42 ммоль/л. У 23% пациенток нарушения липидного обмена носят характер вторичных. Атеросклероз брахиоцефальных артерий диагностирован у 68,4% пациенток, гипертоническая болезнь встречается у 41,4%. У 15,1% пациенток диагностировано сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротической природы. **Выводы.** Наиболее значимыми для развития сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического происхождения у женщин с нарушениями липидного обмена оказались индекс массы тела, отягощенный семейный анамнез, длительность менопаузы и уровень физической активности. Курение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, внешние признаки дислипидемии с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием не ассоциированы.

**Ключевые слова:** нарушения липидного обмена, дислипидемия, семейная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз.

**Для ссылки:** Ким З.Ф., Галявич А.С., Садыкова Д. И., Нуриева Л.М. Клинико-лабораторные характеристики женщин – пациенток амбулаторного приема липидолога // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.27-36. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).27-36.

## CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF FEMALE PATIENTS OF OUTPATIENT LIPIDOLOGIST

**KIM ZULFIYA F.**, ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; C. Med. Sci., Deputy Head physician on medical affairs of City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia; Chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan; associate professor of the Department of internal medicine No 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: profz@yandex.ru

**GALYVICH ALBERT S.**, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; Chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District, e-mail: agalyavich@mail.ru

**SADYKOVA DINARA I.**, ORCID ID: 0000-0002-6662-3548, D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of hospital pediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; pediatric cardiologist; chief freelance pediatric specialist cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District and RT, e-mail: sadykovadi@mail.ru

**NURIEVA LUIZA M.**, ORCID ID: 0000-0002-1762-9492; cardiologist of the cardiology department No. 1 of City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia, e-mail: nurievaluiza@list.ru

**Abstract. Introduction.** Lipid metabolism disorders are one of the most important factors contributing significantly to the probability of developing cardiovascular diseases, death from coronary heart disease and mortality of the population. **Aim.** To identify the features of anamnestic, clinical and laboratory parameters in female patients of the lipid cabinet and to determine the frequency of detection of familial hypercholesterolemia in them. **Material and methods.** The study included 777 female patients of the outpatient appointment of a doctor of the lipid cabinet. The examination of patients with dyslipidemia included an examination by a cardiologist-lipidologist (with the calculation of the risk of cardiovascular complications on the Systemic COronary Risk Evaluation scale, the probability of familial hypercholesterolemia on the British Simon Broom scale and the criteria of the Dutch lipid clinics). **Results and discussion.** The total number of 777 patients were 63% of the total number of patients in the lipid cabinet; aged 19-90 years old, average age 58.49±9.48. The average level of total cholesterol was 7.74±1.98 mmol/l, low-density lipoprotein cholesterol 4.84±1.4 mmol/l, high-density lipoprotein cholesterol 1.46±0.44 mmol/l, triglycerides 1.61±1.42 mmol/l, non-high-density lipoprotein cholesterol 6.32±1.97 mmol/l. In 23% of patients, lipid metabolism disorders are secondary. Atherosclerosis

of brachiocephalic arteries was diagnosed in 68.4% of patients, hypertension was in 41.4%. 15.1% of patients were diagnosed with atherosclerotic cardiovascular disease. **Conclusions.** The most significant for the development of atherosclerotic cardiovascular disease in women with lipid metabolism disorders were body mass index, burdened family history, duration of menopause and level of physical activity. Smoking, diabetes mellitus, hypertension, external signs of dyslipidemia were not associated with atherosclerotic cardiovascular diseases.

**Keywords:** lipid metabolism disorders, dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

**For reference:** Kim ZF, Galyavich AS, Sadykova DI, Nurieva LM. Clinical and laboratory characteristics of female patients of outpatient lipidologist. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 27-36.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).27-36.

**Актуальность.** Нарушения липидного обмена – один из наиболее важных факторов, вносящих существенный вклад в вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности населения. Распространенность нарушений липидного обмена в России, по данным ЭССЕ РФ, высока: так, гиперхолестеринемия (ГХС) диагностирована у 58,4% пациентов, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — у 59,7%, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — у 19,5% [1]. Для своевременной диагностики и коррекции сложных, в том числе наследуемых, вариантов нарушений липидного обмена, с 2014 года начато создание липидных кабинетов или липидных центров. По данным наших коллег, 61,5% пациентов липидных клиник составляют женщины [2].

**Цель:** выявить особенности анамнестических, клинических и лабораторных показателей у женщин – пациенток липидного кабинета и определить частоту выявления у них семейной гиперхолестеринемии (СГХ).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 777 женщин – пациенток амбулаторного приема врача липидного кабинета.

Показания к направлению в Центр Липидологии для взрослых (ЦЛВ): семейная история внезапной сердечной смерти или раннего ССЗ, индивидуальное ранее ССЗ, выраженные (общий холестерин (ОХС) более 7,5 ммоль/л, ХС-ЛПНП более 4,9 ммоль/л) или рефрактерные к лечению нарушения липидного обмена.

Обследование пациенток с дислипидемией включало осмотр врача-кардиолога-липидолога (с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, вероятности семейной гиперхолестеринемии (СГХ) по британской шкале S.Broom и критериям голландских липидных клиник Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [3]). Из числа факторов риска при расспросе пациентов учитывали наличие наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца (ИБС) и/или острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК), курение с расчетом индекса «пачко-лет», употребление алкоголя (редко, мало, умеренно ( $\leq 84$  г этанола в неделю) и много ( $\geq 84$  г этанола в неделю), уровень физической нагрузки (низкая – ниже 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной аэробной физической нагрузки в неделю) [4].

Также оценивали наличие внешних признаков гиперхолестеринемии (туберозные или эруптивные

ксантомы – кисти, локтевые суставы, коленные суставы, ахиллово сухожилие; периорбитальные ксантелазмы, липоидные дуги роговицы). Всем пациентам проводили биохимический анализ крови, оценку тиреоидного статуса, гликозилированного гемоглобина, экстракраниальное дуплексное сканирование (ЭКДС), по показаниям – эхокардиографию. Коррекцию дислипидемии проводили согласно действующим клиническим рекомендациям [5, 6].

Исследование проведено в рамках реализации проекта «Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у пациентов трудоспособного возраста и членов их семей с целью снижения смертности от болезней системы кровообращения». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета №2 от 9 декабря 2019 года.

Образцы биоматериала 218 пациенток с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing (NGS)) для выявления носительства изоформ гена APOE, а также генов, ассоциированных с СГХ (LDLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9) [7]. Исследование проведено в лаборатории ИФМИБ КФУ. Биоинформатический анализ данных проводился в лаборатории Health in Code, Испания. Генетические варианты описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) [8], при интерпретации результатов использовали данные базы ClinVar [9].

Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики. При непараметрическом распределении данные были выражены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – 25% квартиль, Q3 – 75% квартиль. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При проведении статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп по одному количественному признаку, при сравнении качественных данных применяли  $\chi^2$  и точный критерий Фишера, отношения шансов и относительный риск). За критерий значимости была взята  $p < 0,05$ . Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании

определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

**Результаты и обсуждение.** Общая численность группы 777 пациенток (63% от общего количества

пациентов липидного кабинета); 19-90 лет, средний возраст  $58,49 \pm 9,48$ . Средний уровень общего холестерина составил  $7,74 \pm 1,98$  ммоль/л, ХС-ЛП-НП  $4,84 \pm 1,4$  ммоль/л, ХС-ЛПВП  $1,46 \pm 0,44$  ммоль/л, триглицериды (ТГ)  $1,61 \pm 1,42$  ммоль/л, ХС-нелПВП  $6,32 \pm 1,97$  ммоль/л. Клинические характеристики и данные анамнеза пациенток представлены в таблице 1.

Клинико-anamnestические характеристики пациенток

Таблица 1

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатели	Количество (Абс.)	%	95% ДИ
Клинические данные			
ГБ	322	41,4	38,0 – 45,0
ИБС			
В т.ч. ОИМ в анамнезе	96	12,4	10,1 – 14,9
Стентирование коронарных артерий	35	4,5	3,2 – 6,2
КШ	21	2,7	1,7 – 4,1
	11	1,4	0,7 – 2,5
ОНМК	21	2,7	1,7 – 4,1
АС БЦА	530	68,4	65,0 – 71,6
СД	70	9,0	7,1 – 11,2
Гипотиреоз	68	8,8	6,9 – 11,0
Заболевания ЖКТ	16	2,1	1,2 – 3,3
Онкопатология	15	1,9	1,1 – 3,2
Аутоиммунные заболевания	9	1,2	0,5 – 2,2
Семейный анамнез			
ИБС	256	33,1	29,8 – 36,5
ОНМК	191	24,6	21,6 – 27,8
Внешние проявления ДЛП			
Ксантомы	12	1,5	0,8 – 2,7
Ксантелазмы	29	3,7	2,5 – 5,3
Липоидные дуги	150	19,3	16,6 – 22,3
Факторы риска ССЗ			
ИМТ			
Норма	300	38,6	35,2 – 42,1
Избыточная масса тела	356	45,8	42,3 – 49,4
Ожирение I степени	95	12,2	10,0 – 14,7
Ожирение II степени	22	2,8	1,8 – 4,3
Ожирение III степени	4	0,5	0,1 – 1,3
Употребление алкоголя			
Нет/никогда	377	48,7	45,1 – 52,3
Да	397	51,3	47,7 – 54,9
Курение			
Нет	717	92,3	90,2 – 94,1
Курит/курил	60	7,7	5,9 – 9,8
Физическая активность			
Низкая	144	18,5	15,9 – 21,4
Умеренная	562	72,4	69,1 – 75,5
Высокая	68	8,8	6,9 – 11,0
Репродуктивная функция			
Менопауза	535	68,9	65,5 – 72,1
Менструирует	242	31,1	27,9 – 34,5

У 15,1% пациенток диагностировано сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротической природы (ИБС и атеротромботический мозговой инсульт), у большей половины – атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА). Из наиболее значимых для прогноза и формирования вторичной дислипидемии сопутствующих заболеваний мы выделили сахарный диабет (СД), гипотиреоз, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), онкопатологию с химиотерапией, а также аутоиммунные заболевания (с приемом иммуносупрессоров). На наличие перечисленных заболеваний указали 23% пациенток.

У 57,7% женщин семейный анамнез отягощен ранними сердечно-сосудистыми заболеваниями у родственников первой линии родства. Внешние признаки длительной дислипидемии выявлены у

24,5% пациенток, наиболее часто (19,3%) – липоидные дуги роговиц. Масса тела большинства пациенток (61,4%) превышала нормальные показатели, в 15,5% случаев – достигающей степени ожирения. Употребление различных объемов алкоголя подтвердили 51,3%, курение в настоящее время или в анамнезе – 7,7% пациенток (средний индекс пачко-лет  $9,68 \pm 7,23$ ). Подавляющее большинство пациенток охарактеризовало свою ежедневную физическую активность как умеренную. В качестве дополнительного, значимого фактора риска развития ССЗ мы выделили наступление менопаузы, на которое указало 68,9% женщин (средняя продолжительность менопаузы составила  $12,57 \pm 7,31$  лет).

Нами была проведена оценка вероятной связи выявления атеросклероза БЦА с факторами риска ССЗ у пациенток исследуемой группы (табл.2).

Анализ выявления АС БЦА и факторов риска ССЗ у пациенток исследуемой группы

Таблица 2

Analysis of the detection of AS BCA and CVD risk factors in patients of the study group

Table 2

Показатель	АС БЦА		p
	Отсутствие АС БЦА	Наличие АС БЦА	
Возраст, г (M ± SD, 95% ДИ)	49 ± 13 (47 – 50)	60 ± 10 (59 – 61)	< 0,001*
Показатели липидного профиля Me (Q1 – Q3): ОХ	8 (7-9)	8 (7-9)	0,265
ХС-ЛПНП	5 (4-6)	5 (4-6)	0,897
Триглицериды	1 (1-2)	1 (1-2)	0,192
ХС-ЛПВП	1 (1-2)	1 (1-2)	0,230
ХС-нЛВП	6 (5-7)	6 (5-7)	0,166
ИМТ: Норма Избыточная масса тела Ожирение I степени Ожирение II степени Ожирение III степени	129 (52,7%) 85 (34,7%) 25 (10,2%) 5 (2,0%) 1 (0,4%)	170 (32,1%) 271 (51,1%) 69 (13,0%) 17 (3,2%) 3 (0,6%)	< 0,001*
ГБ	69 (28,2%)	252 (47,5%)	< 0,001*
СД	10 (4,1%)	60 (11,3%)	0,001*
Гипотиреоз	24 (9,8%)	44 (8,3%)	0,494
ИБС в семейном анамнезе	79 (32,2%)	176 (33,4%)	0,751
ОНМК в семейном анамнезе	65 (26,5%)	126 (23,8%)	0,408
Ксантомы	3 (1,2%)	9 (1,7%)	0,762
Ксантелазмы	5 (2,0%)	24 (4,5%)	0,090
Липоидные дуги	15 (6,1%)	134 (25,3%)	< 0,001*
Употребление алкоголя	136 (56,2%)	259 (48,9%)	0,059
Курение	12 (4,9%)	47 (8,9%)	0,053
Физическая активность:			
Низкая	40 (16,3%)	104 (19,6%)	0,273
Умеренная	168 (68,6%)	393 (74,3%)	0,097
Высокая	34 (13,9%)	33 (6,2%)	< 0,001*
Менопауза	107 (43,7%)	426 (80,4%)	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

АС БЦА чаще диагностирован у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (p < 0,001), у пациенток с гипертонической болезнью (p < 0,001),

отношение шансов АС в группе ГБ = 2,312, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,668 – 3,205). Частота выявления АС БЦА у

группе пациенток с СД и без него достоверно различалась ( $p = 0,001$ ); ОШ = 3,000, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,508 – 5,966). Доля пациенток с АС БЦА с эутиреозом или гипотиреозом статистически не различались ( $p = 0,494$ ), при гипотиреозе (вторичный вариант дислипидемии) АС БЦА диагностирован реже в 1,2 раза, однако, без достижения статистической достоверности (ОШ = 0,834; 95% ДИ: 0,495 – 1,405). Также не было выявлено статистически значимых различий по диагностике АС БЦА в группах пациенток с отягощенным семейным анамнезом (ИБС или ОНМК) или без него ( $p = 0,751$  и  $p = 0,408$  соответственно); не достигнуто статистической достоверности и в различии шансов АС БЦА: при наличии в сем анамнезе ИБС шансы АС БЦА были выше в 1,054 раза (95% ДИ: 0,763 – 1,456), при наличии в анамнезе ОНМК шансы в группе АС были ниже в 1,158 раза, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,864; 95% ДИ: 0,610 – 1,222).

Внешние признаки длительной дислипидемии (ксантомы и ксантелазмы) встречались одинаково часто в группе пациенток с АС БЦА и без него ( $p > 0,05$ ). Увеличение шансов АС БЦА статистически

недостоверно (ксантомы - в 1,393 раза (95% ДИ: 0,374 – 5,193), ксантелазмы – в 2,277 раза (95% ДИ: 0,858 – 6,040). Согласно полученным данным, были выявлены статистически значимые различия обеих групп в частоте диагностики липоидных дуг роговицы ( $p < 0,001$ ), ОШ=5,189 раза (95% ДИ: 2,970 – 9,064).

При анализе распространенности факторов риска в группах пациенток с АС БЦА и без него статистически значимыми оказались курение (в анамнезе, не в настоящее время, причем не зависимо от количества пачко-лет,  $p = 0,040$ ) и уровень физической активности ( $p < 0,001$ ). Так, были выявлены существенные различия в доле пациенток, куривших ранее, с АС БЦА и без него; шансы АС были выше среди куривших ранее в 2,223 раза (95% ДИ: 1,019 – 4,849). Высокий уровень физической активности уменьшают вероятность АС БЦА в 2,427 раза (ОШ = 0,412; 95% ДИ: 0,249 – 0,683). АС БЦА достоверно чаще диагностирован у пациенток в менопаузе ( $p < 0,001$ ), шансы АС БЦА увеличиваются в 5,283 раза (ОШ = 0,189; 95% ДИ: 0,136 – 0,264). При увеличении длительности менопаузы на 1 год шансы АС БЦА увеличивались в 1,037 раза.

Таблица 3

**Взаимосвязь длительности менопаузы с вероятностью возникновения АС БЦА**

Table 3

**The relationship of the duration of menopause with the probability of occurrence of AS BCA**

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
длительность менопаузы, годы	1,008; 0,990 – 1,025	0,395	1,037; 1,005 – 1,069	0,021*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Согласно представленной таблице (табл.3), группы пациенток с АС БЦА и без него статистически значимо различались по возрасту ( $p < 0,001$ ) и индекс массы тела (ИМТ) ( $p < 0,001$ ). Группы не различались по уровню ОХ ( $p = 0,265$ ), ХС-ЛПНП ( $p = 0,897$ ), триглицеридов ( $p = 0,192$ ), ХС-ЛПВП ( $p = 0,230$ ), ХСВ-нелПВП ( $p = 0,166$ ), то есть взаимосвязи между АС БЦА и показателями липидного спектра в данной группе пациенток не выявлено.

Диагноз гипертоническая болезнь (ГБ) установлен 28,2% пациенток без АС БЦА и у 47,5% пациенток с АС БЦА,  $p < 0,001$ . Учитывая такие различия, мы проанализировали взаимосвязь ГБ от других известных нам параметров – модифицируемых факторов риска развития ГБ. Результаты представлены в таблице 4.

Ожидаемо, ГБ встречается чаще в группе пациенток с избыточной массой тела или ожирением (71,7% против 54,06%,  $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий в доле курящих или куривших ранее пациенток среди тех, кто страдает ГБ и нет, не выявлено. Т.о. курение не оказалось значимым фактором риска ГБ. Низкая физическая активность достоверно чаще отмечалась в группе пациенток с ГБ (24,53% против 14,28%,  $p < 0,001$ ),

что увеличивало шансы ГБ в 1,951 раза (95% ДИ: 1,354 – 2,811). Соответственно, на высокую физическую активность указали 3,42% пациенток, страдающих ГБ и 12,52% пациенток с нормотонией ( $p < 0,001$ ). Высокая физическая активность в повседневной жизни снижала в 4,049 раза шансы диагностики ГБ (ОШ = 0,247; 95% ДИ: 0,127 – 0,479).

На наличие ССЗ атеросклеротического происхождения (ИБС и ОНМК по атеротромботическому типу) указали 117 пациенток (15,06%), тогда как клинически значимого атеросклероза не диагностировано у 660 (84,94%,  $p < 0,001$ ). Достоверны различия среднего возраста обеих групп пациенток: 63 (Q1 – Q3: 57 – 70) и 57 (Q1 – Q3: 48 – 64) соответственно,  $p < 0,001$ . Пациентки с ССЗ старше, больше весят (пациенток с повышенной массой тела в группе с ССЗ 75%, тогда как в группе без ССЗ – 59,5%,  $p = 0,006$ ; средний ИМТ 28 (Q1 – Q3: 25-30) против 26 кг/м<sup>2</sup> (Q1 – Q3: 23-28),  $p < 0,001$ ) - табл. 5.

При сопоставлении уровней ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-нелПВП у пациенток с ССЗ и без них достоверных различий выявлено не было (табл.5). Возможно, это связано с тем, что у всех пациенток дислипидемия.

**Анализ частоты выявления ГБ и значимых модифицируемых факторов риска**

Table 4

**Analysis of the frequency of detection of hypertension and significant modifiable risk factor**

Показатель	Нет ГБ (n=455)	ГБ (n=322)	p
ИМТ:			
Норма	209 (69,7%)	91 (30,3%)	< 0,001* rнорма – избыточная масса тела = 0,002 rнорма – ожирение I ст < 0,001 rнорма – ожирение II ст = 0,002 rнорма – ожирение III ст < 0,001
Избыточная масса тела	197 (55,3%)	159 (44,7%)	
Ожирение I степени	40 (42,1%)	55 (57,9%)	
Ожирение II степени	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Ожирение III степени	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Курение	34 (7,5%)	26 (8,1%)	0,757
Физическая активность:			
низкая	65 (14,3%)	79 (24,5%)	< 0,001*
умеренная	332 (73,0%)	230 (71,7%)	0,686
высокая	57 (12,5%)	11 (3,4%)	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таблица 5

**Анализ показателя зависимости ССЗ атеросклеротического генеза, факторов риска и сопутствующих заболеваний**

Table 5

**Analysis of the indicator of dependence of CVD of atherosclerotic genesis, risk factors and concomitant diseases**

Показатель	ССЗ атеросклеротического генеза		p
	нет ССЗ (n=660)	ССЗ (n=117)	
Возраст, г (M ± SD, 95% ДИ)	63 (Q1 – Q3: 57 – 70)	57 (Q1 – Q3: 48 – 64)	< 0,001*
Показатели липидного профиля Me (Q1 – Q3): ОХ, ммоль/л	8 (7 – 9)	8 (6 – 9)	0,540
ХС-ЛПНП, ммоль/л	5 (4 – 6)	5 (3 – 6)	0,135
ТГ, ммоль/л	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,311
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,197
ХС-нЛПВП, ммоль/л	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	0,678
ИМТ:			
Норма	276 (40,5%)	24 (25,0%)	0,006*
Избыточная масса тела	309 (45,4%)	47 (49,0%)	
Ожирение I степени	74 (10,9%)	21 (21,9%)	
Ожирение II степени	19 (2,8%)	3 (3,1%)	
Ожирение III степени	3 (0,4%)	1 (1,0%)	
ГБ	275 (40,4%)	47 (49,0%)	0,110
СД	56 (8,2%)	14 (14,6%)	0,042*
Гипотиреоз	63 (9,3%)	5 (5,2%)	0,189
ИБС в семейном анамнезе	213 (31,4%)	43 (44,8%)	0,009*
ОНМК в семейном анамнезе	162 (23,8%)	29 (30,2%)	0,171
Ксантомы	9 (1,3%)	3 (3,1%)	0,180
Ксантелазмы	26 (3,8%)	3 (3,1%)	0,737
Липоидные дуги	130 (19,1%)	20 (20,8%)	0,685
Употребление алкоголя	358 (52,8%)	39 (40,6%)	0,025*
Курение	54 (7,9%)	6 (6,2%)	0,564
Физическая активность:			
низкая	126 (18,5%)	18 (18,8%)	0,953
умеренная	485 (71,3%)	77 (80,2%)	0,068
высокая	67 (9,8%)	1 (1,0%)	0,004*
Менопауза	451 (66,2%)	84 (87,5%)	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

ГБ встречается примерно одинаково часто как среди пациенток с ССЗ (40,17%), так и без ССЗ (41,67%), группы достоверно не различаются. Наиболее значимыми оказались различия в доле пациенток с СД: 8,49% без ССЗ и 11,97% с ССЗ ( $p = 0,042$ ). Шансы СД и ССЗ выше в 1,905 раза, по сравнению с группой без ССЗ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,016 – 3,575). Доля пациенток с патологией щитовидной железы, онкопатологией, аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями ЖКТ с ССЗ и без ССЗ достоверно не различались (табл.5).

Семейный анамнез отягощен по ИБС у 32,27% пациенток без ССЗ и 36,75% с ССЗ ( $p = 0,009$ ). Шансы ССЗ у пациенток с ИБС в семейном анамнезе были выше в 1,771 раза (95% ДИ: 1,148 – 2,733). По доле пациенток с ОНМК в семейном анамнезе обе группы достоверно не различались ( $p = 0,171$ ). Внешние признаки дислипидемии (ксантомы, ксантелазмы, липоидные дуги роговицы) встречались одинаково часто среди пациенток с ССЗ и без ССЗ; достоверных различий между обеими группами выявлено не было (табл.5). Возможно, это связано с тем, что все пациентки были с изначально повышенным уровнем показателей липидного спектра.

Согласно таблице 5, выявлены статистически достоверные различия в доле пациенток с менопаузой среди тех, у кого зарегистрировано ССЗ (71,79%) и без ССЗ (68,33%) ( $p < 0,001$ ). Шансы ССЗ в группе менструирующих женщин были ниже в 3,570 раза (ОШ = 0,280; 95% ДИ: 0,150 – 0,524). Также были выявлены статистически значимые

различия в длительности менопаузы (годы) в обеих группах пациенток ( $p < 0,001$ ).

Из поведенческих факторов риска ССЗ статистически значимые различия выявлены среди пациенток, употребляющих алкоголь ( $p = 0,025$ ), и пациенток с высокой физической активностью в обычной жизни ( $p = 0,004$ ). Так, на употребление алкоголя (от одного раза в неделю до редкого употребления) указали 33,33% пациенток с ССЗ и 54,2% без ССЗ. В нашем исследовании употребление алкоголя встречалось в группе ССЗ в 1,635 раз реже (по сравнению с группой женщин без ССЗ), различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,612; 95% ДИ: 0,396 – 0,944). Высокая повседневная физическая активность в группе ССЗ была ниже в 10,366 раза, по сравнению с группой без ССЗ (ОШ = 0,096; 95% ДИ: 0,013 – 0,703). По курению табака, независимо от индекса пачко-лет, обе группы пациенток не различались (табл.5).

Для определения вероятности ССЗ атеросклеротического происхождения нами была разработана прогностическая модель (табл.6). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

При увеличении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> шансы ССЗ увеличивались в 1,064 раза. При наличии в семейном анамнезе ИБС шансы ССЗ увеличивались в 2,580 раза, при наличии ОНМК - в 1,768 раза. Увеличение длительности менопаузы на 1 год увеличивало шансы ССЗ в 1,070 раза. Умеренная физическая активность увеличивала шансы ССЗ в 1,958 раза.

Таблица 6

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ССЗ атеросклеротического происхождения

Table 6

Analysis of the indicator of dependence of CVD of atherosclerotic genesis, risk factors and concomitant diseases

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ	1,085; 1,034 – 1,138	0,001*	1,064; 1,009 – 1,122	0,022*
Семейный анамнез - ИБС	1,773; 1,148 – 2,735	0,010*	2,580; 1,603 – 4,150	< 0,001*
Семейный анамнез - ОНМК	1,397; 0,872 – 2,237	0,164	1,768; 1,068 – 2,924	0,026*
Длительность менопаузы, годы	1,064; 1,039 – 1,090	< 0,001*	1,070; 1,043 – 1,099	< 0,001*
Физическая активность: умеренная	1,633; 0,962 – 2,773	0,069	1,958; 1,122 – 3,414	0,018*

Примечание: \* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

При оценке зависимости вероятности ССЗ от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была проведена оценка специфичности и чувствительности модели. Площадь под ROC-кривой составила  $0,716 \pm 0,031$  с 95% ДИ: 0,655 – 0,776. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность модели составили 61,5% и 73,2%, соответственно.

Различные мутации в гене АРОЕ были обнаружены у 74 пациенток, в том числе у 62 (83,78%) - увеличивающие риск развития сердечно-сосуди-

стых заболеваний, у 16 (21,62%) - снижающие его, и 1 не описанный ранее вариант.

Фенотип определенной СГХ (больше 8 баллов по DLCN) выявлен у 48 пациенток, вероятной (6-8 баллов) – у 71 пациентки, возможной (3-5 баллов) – у 259 пациенток; меньшее количество баллов (1-2 балла) – у 135 пациенток, 0 баллов - у 264 пациенток.

По результатам генетического тестирования носительство СГХ верифицировано у 53 пациенток, в том числе у 4 пациенток с СД и 5 – с гипотиреозом. Наиболее важные клинические, лабораторные и анамнестические характеристики женщин-носи-

тельниц патогенной мутации, ассоциированной с СГХ, представлены в таблице 7. Обращает на себя внимание возможно более «агрессивное» течение атеросклероза у пациенток с СГХ, ассоциированной с мутацией в LDLR – тенденция к большей частоте АС БЦА, острого инфаркта миокарда и коронарного шунтирования. Интересно, что из внешних

признаков дислипидемий (ДЛП) наиболее часто выявлены липоидные дуги, ксантомы и ксантелазмы у носителей других вариантов мутаций не выявлены вовсе. Возможно, это связано с небольшой численностью выборки и различия в клинических и лабораторных показателях носителей разных мутаций требуют дальнейшего изучения.

Характеристики пациенток - носителей мутаций генов, ассоциированных с СГХ

Таблица 7

Table 7

Characteristics of patients with familial hypercholesterolemia

Показатель	LDLR	APOB	PCSK9
Количество пациентов	37 (69,81%)	14 (26,42%)	2 (3,77%)
Средний возраст, лет	49,01±13,53	53,088±10,93	39,23±18,47
ОХ, ммоль/л	9,98±2,72	9,34±2,31	8,90±0,85
ТГ, ммоль/л	1,28±0,47	1,33±0,73	1,13±0,38
ХС-ЛПНП, ммоль/л	6,47±1,65	6,35±1,83	5,73±0,32
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,35	1,58±0,55	1,63±0,33
ХС-нЛПВП, ммоль/л	8,54±2,63	7,76±2,13	7,27±1,17
Атеросклероз БЦА	25 (67,57%)	9 (64,29%)	1 (50%)
ИБС, в т.ч.			
ОИМ в анамнезе	5 (13,51%)	1 (7,14%)	0
Стентирование	1 (2,7%)	0	0
КШ	4 (10,81%)	1 (7,14%)	0
ОНМК	1 (2,70%)	0	0
Семейный анамнез:			
ИБС	25 (67,57%)	9 (64,29%)	1 (50%)
ОНМК	8 (21,62%)	6 (42,86%)	1 (50%)
Внешние признаки:			
Ксантомы	2 (5,41%)	0	0
Ксантелазмы	1 (2,7%)	0	0
Липоидные дуги	5 (13,5%)	3 (21,43%)	0
Менопауза	19 (51,35%)	8 (57,14%)	0
СД	4	0	0
Гипотиреоз	1	4	0

**Обсуждение.** Доля пациенток в общем количестве пациентов липидного центра оказалась сопоставимой с литературными данными [2]. Вторичные варианты ДЛП в нашей группе пациенток диагностированы реже, чем в популяции пациентов обоих полов липидных центров наших коллег (23% против 57,4%) [2]. При наличии СД у пациенток увеличивался риск развития АС БЦА (ОШ=3), атеросклеротического ССЗ (ОШ=1,905), тогда как гипотиреоз (в неоптимальной компенсации, как причина гиперхолестеринемии) напротив уменьшал риск ССЗ, однако без достижения степени статистической достоверности. Не стоит исключать вероятность носительства наследуемой формы ДЛП у пациенток с заболеваниями эндокринной системы – так среди пациенток с СД СГХ верифицирована в 4, при гипотиреозе – в 5 случаях.

Уровни показателей липидного профиля пациенток липидного кабинета не влияли на развитие АС БЦА или атеросклеротического заболевания ССС.

Возраст – значимый фактор риска для АС БЦА, ГБ, ИБС или ОНМК по атеротромботическому типу. По данным наших коллег, с увеличением возраста достоверно возрастала и распространенность ГХС (с 36,4±4,8% в возрастной группе 25–34 лет до 72,9±4,2% у лиц 55–64 лет) ( $p<0,001$ ), ГТГ, однако не ХС-ЛВП [10]. Согласно литературным источникам, распространенность ГТГ у женщин (22,8±2,1%) [4, 5, 6, 7, 8]. В нашем исследовании ГТГ (ТГ более 1,7 ммоль/л) диагностирована у 200 пациенток (25,74%), низкий уровень ХС-ЛВП – у 216 пациенток (27,79%).

У подавляющего большинства (61,4%) женщин с ДЛП повышенная масса тела. ИМТ ассоциирован с АС БЦА, ГБ, ССЗ атеросклеротического происхождения (при увеличении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> шансы увеличивались в 2,58 раз).

По данным исследования ЭССЕ, 73,2% населения РФ употребляет алкоголь (72,1% мужчин и 74,1% женщин), преимущественно в умеренных количествах, распространенность избыточного по-



ребления алкоголя составила всего 3,8%, в том числе 6,3% у мужчин и 2,2% у женщин [4]. На употребление алкоголя указало 51,3% пациенток липидного кабинета; этот факт ассоциирован с ССЗ АС-происхождения: в группе употребляющих алкоголь (независимо от его количества и кратности употребления) ИБС и/или ОНМК по атеротромботическому типу встречались реже в 1,635 раз.

Распространенность курения в среднем по России 25,7% - 27,7%, [4, 11]: среди мужчин в 2011 г. - 47,6%, среди женщин — 9,5%, что в целом соответствует таковым показателям и в других эпидемиологических исследованиях [4, 12, 13, 14, 15]. Среди пациенток липидного кабинета на курение в настоящее время или в прошлом указали 7,7% женщин. По нашим данным, курение в анамнезе (но не в настоящее время) ассоциировано с повышенным риском АС БЦА (ОШ=2,223) и никак не ассоциировано с ГБ или ССЗ АС генеза.

Еще одним значимым фактором риска ССЗ является низкая физическая активность [16, 17, 18]. По данным исследования ЭССЕ [4, 19], низкая физическая активность присуща 38,8% россиян (40,8% женщин и 36,1% мужчин), тогда как в мире средняя ее распространенность в 2011 г. составила 31% [4]. Большая часть пациенток (72,4%) расценили свою регулярную физическую активность как умеренную или высокую, низкая физическая активность – у 18,5%. Высокая физическая активность ассоциирована с меньшей долей АС БЦА (ОШ=0,412), снижением в 4,049 шансов ГБ. Низкая физическая активность увеличивала вероятность ГБ в 1,951 раз. Высокая физическая активность в группе ССЗ ниже в 10,366 раз – однако, однозначно трактовать этот факт как прямую причинно-следственную связь сложно; возможно, физическая активность снижена вследствие перенесенного заболевания. Умеренная физическая активность оказалась прогностически значимой для ССЗ (рост шансов в 1,958 раз).

Более половины пациенток (68,9%) находились в менопаузе - с увеличением ОШ АС БЦА (ОШ=5,283); при увеличении длительности менопаузы на 1 год шансы АС БЦА увеличивались в 1,037 раза. Риск ССЗ с наступлением менопаузы также выше в 3,57 раз, увеличение ее продолжительности на 1 год увеличивало риск ССЗ в 1,07 раз [20].

Из внешних признаков ДЛП чаще всего выявлены липоидные дуги роговицы, реже - ксантелазмы и ксантомы. С АС БЦА ассоциированы лишь липоидные дуги роговицы (ОШ 5,189); с ССЗ атеросклеротического происхождения ксантомы, ксантелазмы или липоидные дуги не ассоциированы.

Наследственная отягощенность не оказалась значимым фактором риска АС БЦА, ГБ, но значима для предположения о ССЗ атеросклеротического происхождения (ИБС в семейном анамнезе, ОШ=1,771).

Распространенность ГБ в целом соответствует таковой в популяции женщин (ЭССЕ-РФ); ГБ не явился значимым фактором риска для ССЗ.

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, выявленное у подавляющего

большинства женщин с ДЛП, не имеет прогностической значимости в отношении ИБС и/или ОНМК.

#### **Выводы.**

1. У 23% пациенток нарушения липидного обмена носят характер вторичных, в 68,4% случаев у пациенток диагностирован АС БЦА, в 41,4% - ГБ, в 15,1% - ССЗ атеросклеротического происхождения (ИБС и/или атеротромботическое ОНМК).
2. Наиболее значимыми для развития ССЗ атеросклеротического происхождения у женщин с нарушениями липидного обмена оказались ИМТ, отягощенный семейный анамнез, длительность менопаузы и уровень физической активности. Курение, СД, ГБ, внешние признаки дислипидемии с атеросклеротическим ССЗ не ассоциированы.
3. 15,32% пациенток выставлен диагноз вероятной или определенной СГХ, 33,33% –возможной (по шкале DLCN). СГХ верифицирована в 16,06% случаев вероятного и определенного фенотипа, наиболее частыми причинами явились мутации LDLR.

***Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепций, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая Медицина. – 2016. – No 19(1). – С.15-23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analiz rasprostranennosti pokazatelej, harakterizuyushchih aterogennost' spektra lipoproteinov, u zhitelej Rossijskoj Federacii (po dannym issledovaniya ESSE-RF) [Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study)]. Profilakticheskaya Meditsina [Preventive Medicine]. 2016;19(1):15-23. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23
2. Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. –No.17(1). – С.4-10. [Blokhnina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipidnaya klinika kak effektivnaya model' profilakticheskoy mediciny [Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine]. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2021;17(1):4-10. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-01-02
3. Huang Y, Gao L, Xie X, Tan SC. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: metaanalysis of prevalence, awareness, treatment, and control. Popul Health Metr. 2014;12(1):28. DOI: 10.1186/s12963-014-0028-7

4. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. – 2014. – No. 17(5). – С.42-52. [Balanova JuA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, et al. Rasprostranennost' povedencheskih faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populyacii po rezul'tatam issledovaniya ESSE-RF [Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study]. Profilakticheskaya Meditsina [Preventive Medicine]. 2014;17(5):42-52. (In Russ.)].
5. Tóth PP, Potter D, Ming EE. 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
6. Huang Y, Gao L, Xie X, Tan SC. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: metaanalysis of prevalence, awareness, treatment, and control. *Popul Health Metr.* 2014;12(1):28. DOI: 10.1186/s12963-014-0028-7
7. Gupta R, Rao RS, Misra A, Sharma SK. Recent trends in epidemiology of dyslipidemias in India. *Indian Heart J.* 2017;69(3):382-392. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.02.020
8. The Human Genome Variation Society. <https://www.hgvs.org>
9. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
10. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., и др. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами. Профилактическая медицина. – 2018. – No. 21(5). – С.63-69. [Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, Petrova MM, et al. Rasprostranennost' dislipidemii sredi naseleniya krupnogo regiona Vostochnoj Sibiri i vzaimosvyaz' s sociodemograficheskimi i povedencheskimi faktorami [Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and its association with sociodemographic and behavioral factors]. Profilakticheskaya Meditsina [Preventive Medicine]. 2018;21(5):63-69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20182105163
11. Комплексное наблюдение условий жизни населения проводится во исполнение постановления Правительства Российской Федерации от 27 ноября 2010 года № 946 «Об организации в Российской Федерации системы федеральных статистических наблюдений по социально-демографическим проблемам и мониторинга экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» [Комплексное nablyudenie uslovij zhizni naseleniya provoditsya vo ispolnenie postanovleniya Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 27 noyabrya 2010 goda № 946 «Ob organizacii v Rossijskoj Federacii sistemy federal'nyh statisticheskikh nablyudenij po social'no-demograficheskim problemam i monitoringa ekonomicheskikh poter' ot smertnosti, zabolevaemosti i invalidizacii naseleniya»] [Comprehensive monitoring of the living conditions of the population is carried out pursuant to the Decree of the Government of the Russian Federation № 946 of November 27, 2010 «On the organization in the Russian Federation of a system of federal statistical observations on socio-demographic problems and monitoring of economic losses from mortality, morbidity and disability of the population»]. (In Russ.). ([https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/KOUZ/survey0/index.html](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html))
12. Cifková R, Skodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis.* 2010 Aug;211(2):676-81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.007
13. Unal B, Sözmen K, Arık H, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health.* 2013 Dec 5;13:1135. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1135
14. Kaleta D, Makowiec-Dąbrowska T, Dzikowska-Zaborszczyk E, Fronczak A. Prevalence and socio-demographic correlates of daily cigarette smoking in Poland: results from the Global Adult Tobacco Survey (2009-2010). *Int J Occup Med Environ Health.* 2012 Jun;25(2):126-36. DOI: 10.2478/S13382-012-0016-8
15. Nagelhout GE, de Korte-de Boer D, Kunst AE, et al. Trends in socioeconomic inequalities in smoking prevalence, consumption, initiation, and cessation between 2001 and 2008 in the Netherlands. Findings from a national population survey. *BMC Public Health.* 2012 May 18;12:303. DOI: 10.1186/1471-2458-12-303
16. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet.* 2012 Jul 21;380(9838):247-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1
17. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2224-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
18. Prevalence of insufficient physical activity, age 15+, age-standardized: both sexes. Geneva: World Health Organization 2008. [http://gamapserver.who.int/gho/interactive\\_charts/ncd/risk\\_factors/physical\\_inactivity/atlas.html](http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/physical_inactivity/atlas.html)
19. World Health Organization. Global health observatory data repository, 2011. <http://apps.who.int/ghodata/>
20. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-61