



Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004

© М.В. Ежов¹, Т.И. Батлук², Д.С. Токмин³, Е.Ф. Цыплухина⁴, А.Г. Арутюнов^{2,5}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

² Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», г. Москва

³ Аналитическое агентство AlphaStat (Альфастат), г. Москва

⁴ Сеть лабораторий NovaScreen (Новаскрин), г. Москва

⁵ Национальный институт здравоохранения им. академика С. Авдалбекяна, г. Ереван

Для цитирования: Марат Владиславович Ежов – ORCID 0000-0002-1518-6552; Татьяна Ивановна Батлук – ORCID 0000-0002-0210-2321; Данил Сергеевич Токмин – ORCID 0000-0003-1959-5940; Елена Фаритовна Цыплухина – ORCID 0000-0002-1021-0365; Александр Григорьевич Арутюнов – ORCID 0000-0003-1180-3549. Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):31-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004.

Абстракт

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики липидного профиля в разных возрастных группах на основе анализа больших массивов данных частных лабораторий, расположенных на территории РФ, до и на фоне пандемии COVID-19.

Материал и методы. Выполнен поперечный анализ базы данных крупных частных российских лабораторий, в который включили 31 519 пациентов старше 18 лет в двух срезах – за 2019 и 2021 гг. Проводилось наблюдение параметров, отражающих липидный профиль пациентов, в том числе триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС-нЛВП). Помимо этого учитывались и другие показатели биохимического анализа крови: мочевиная кислота, креатинин, гликированный гемоглобин, глюкоза и др. Все пациенты были разделены на 5 групп по уровню ТГ как маркера остаточного риска ($<1,7$ ммоль/л, $\geq 1,7$ и $< 2,3$ ммоль/л, $\geq 2,3$ и $< 5,6$ ммоль/л, $\geq 5,6$ и < 10 ммоль/л, ≥ 10 ммоль/л).

Результаты. В 2021 году когорта лиц стала более молодой, увеличилась доля женщин. Общее количество лиц с гипертриглицеридемией снизилось с 26,2% в 2019 г. до 21,5% в 2021 г. При анализе отдельных возрастных групп с шагом в 10 лет (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+ лет) в динамике с 2019 по 2021 гг. уменьшилось количество пациентов с более высокими значениями ТГ, кроме возрастных групп 18-29, 60-69 и 70+ лет. Триглицерид-глюкозный индекс в 2021 г. стал ниже, чем в 2019 г., значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст ($p < 0,001$). Для соотношения ТГ и ХС-ЛВП наблюдались аналогичные изменения: в 2021 г. средний уровень индекса снизился, значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов ($p < 0,001$). В 2021 г. средний уровень ХС-ЛВП стал выше, значимость различия сохранилась после поправки. Также значимо возросли и уровни ХС-ЛНП ($p < 0,001$). Повысилось количество пациентов с уровнем ХС-ЛНП, превышающим 3 ммоль/л.

Заключение. Данное исследование показывает достаточно интересные и пока труднообъяснимые тенденции в изменении липидного профиля пациентов, посещающих частные медицинские лаборатории. Несмотря на положительную динамику в уровнях ХС-ЛВП и ТГ, показатели ХС-ЛНП увеличились, а число лиц с выявленной гипертриглицеридемией превышает 20%, что требует дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: дислипидемия, COVID-19, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды.

The significance of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a big laboratory dataset

M.V. Ezhov¹, T.I. Batluk², D.S. Tokmin³, E.F. Tsyplukhina⁴, A.G. Arutyunov^{2,5}

¹ National Medical Research Center of Cardiology n.a. acad. E.I. Chazov, Moscow, Russia

² Association " Eurasian Association of Internal Medicine", Moscow, Russia

³ AlphaStat Statistical Agency, Moscow, Russia

⁴ Novascreen Medical Labs, Moscow, Russia

⁵ National Institute of Health named after S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia

Abstract

The aim of this study was to investigate the changes of lipid profile in different age groups based on the analysis of large data series. The data were collected by private laboratories in the Russian Federation before and during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. The cross-sectional analysis of a database from large private Russian laboratories included 31,519 patients over 18 years of age in two sections – for 2019 and 2021. The patients' lipid profile was monitored by levels of triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and non-HDL-C. Other biochemical parameters were also considered: Uric acid, creatinine, glycated hemoglobin, serum glucose, etc. All patients were divided into 5 groups according to the level of TG as a marker of residual risk (<1.7 mmol/l, ≥ 1.7 и < 2.3 mmol/l, ≥ 2.3 и < 5.6 mmol/l, ≥ 5.6 и < 10 mmol/l, ≥ 10 mmol/l).

Results. In 2021, the cohort became younger, and the proportion of women increased. The total prevalence of hypertriglyceridemia decreased from 26.2% in 2019 to 21.5% in 2021. Analysis of the changes from 2019 to 2021 in individual age groups with a step of 10 years (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+ years) showed that the number of patients with higher TG levels decreased, except for the groups of 18-29, 60-69 and 70+ years. The triglyceride-glucose index lowered by 2021, and the difference remained significant after adjustment for sex and age ($p<0,001$). Similarly, the average TG to HDL-C ratio decreased by 2021, and the difference remained significant after adjustment for patient sex and age ($p<0,001$). The average HDL-C level increased through 2021, and the difference remained significant after the adjustment. LDL-C levels also increased significantly ($p<0,001$). The number of patients with LDL-C cholesterol levels above 3 mmol/l increased.

Conclusion. This study shows quite interesting and yet difficult to explain trends in the lipid profile of patients who use private medical laboratories. LDL-C levels have increased, however, despite the improvement in HDL-C and TG levels, and the number of individuals with hypertriglyceridemia exceeds 20%, which requires further monitoring.

Keywords: dyslipidemia, COVID-19, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides.

Введение

Болезни системы кровообращения – ведущая причина смертности в России и большинстве стран мира. Одним из ключевых факторов патогенеза кардиоваскулярной патологии является нарушение липидного обмена [1]. Согласно заявлению Европейского общества кардиологов, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) считается основной причиной развития атеросклероза, а достижение его целевого уровня и есть критерий эффективности гиполипидемической терапии [2]. Кроме того, целый ряд исследований свидетельствует о значимости гипертриглицеридемии как распространенного нарушения липидного обмена (встречается, по разным источникам, у 10-20% взрослого населения) [3, 4], ответственного за

формирование остаточного или резидуального риска сердечно-сосудистых осложнений даже при успешном контроле уровня ХС-ЛНП. Так, метаанализ 61 исследования с включением 726 300 человек показал, что повышение уровня триглицеридов (ТГ) в диапазоне 1,7-2,25 ммоль/л увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти на 15%, а при значениях более 2,3 ммоль/л – на 25%. При этом риск смерти от любых причин повышался на 9 и 20% соответственно [5].

Единственным доступным на сегодняшний день путем снижения сердечно-сосудистого риска является своевременное выявление дислипидемии и/или других факторов риска и их рациональная персонифицированная коррекция. Имеющиеся программы диспансеризации с целью скрининга на

наличие дислипидемии несовершенно, выявление липидных нарушений часто несвоевременное, маршрутизация отработана не полностью, следовательно, большая часть пациентов находится в зоне повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обеспечивая ежегодный прирост преждевременной смертности и заболеваемости вследствие атеросклеротического процесса любой локализации. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) лишь усугубила имеющуюся неблагоприятную ситуацию. Соблюдение режима самоизоляции привело к более редкой обращаемости за медицинской помощью, а инфицирование вирусом SARS-COV-2 существенно и негативно влияло как на течение атеросклероза и связанных с ним заболеваний, так и на уровни липидов крови [6]. В этой связи Национальное общество атеросклероза (НОА), Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ), а также Лаборатория «ДНКМ» и Лаборатория «Новаскрин», объединились в консорциум по изучению динамики липидного профиля на территории Евразии на фоне пандемии.

Данная работа является первой частью серии исследований в этой области. Анализ была подвергнута анонимизированная база данных биохимических параметров общей численностью более 30 000 лиц. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики липидного профиля в разных возрастных группах на основе анализа больших массивов данных частных лабораторий, расположенных на территории РФ, до и на фоне пандемии COVID-19.

Материал и методы

Выполнен поперечный анализ объединенной базы данных крупных частных лабораторий, расположенных на территории РФ. Всего было включено 31 519 пациентов старше 18 лет в двух срезах – за 2019 и 2021 гг. Медиана возраста в группе 2019 года составила 49 [38–62] лет, в группе 2021 года – 45 [35–57] лет. Проводился анализ параметров, отражающих липидный профиль пациентов, в том числе триглицериды (ТГ), ХС-ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-нЛВП). Помимо этого учитывались и другие показатели биохимического анализа крови: мочевиная кислота, креатинин (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гликированный гемоглобин (HbA1C), глюкоза и др. Все пациенты были разделены на 5 групп по уровню ТГ как маркера остаточного риска ($<1,7$ ммоль/л, $\geq 1,7$ и $<2,3$ ммоль/л, $\geq 2,3$ и $<5,6$ ммоль/л, $\geq 5,6$ и <10 ммоль/л, ≥ 10 ммоль/л).

Пациентам в различных группах также отдельно был рассчитан триглицерид-глюкозный (TyG) индекс по формуле: $\ln(\text{ТГ натошак}$

(мг/дл) $\times$ глюкоза плазмы крови натошак (мг/дл)/2). Отдельно вычислялось соотношение ТГ и ХС-ЛВП по формуле: $\text{ТГ (мг/дл)} / \text{ХС-ЛВП (мг/дл)}$. Рассчитывали корреляционную взаимосвязь уровня ТГ натошак в указанных группах с такими показателями, как HbA1C и глюкоза крови натошак, уровень ХС-ЛВП и ХС-ЛНП.

Обработка данных осуществлялась с использованием статистических пакетов IBM SPSS Statistics 23 и R. В исследовании использовались исключительно непараметрические тесты, так как ни одна из исследуемых числовых переменных не имела нормального распределения на всей выборке (на основании графического анализа и критерия согласия Шапиро-Уилка). Сравнение независимых групп по числовым показателям проводилось с использованием критериев Манна-Уитни, в случае 3 и более групп – Краскела-Уоллиса. При сравнении групп по качественному признаку применялся критерий хи-квадрат. Анализ взаимосвязи двух числовых переменных осуществлялся использованием ранговой корреляции Спирмена. Для контроля ковариатов (в частности, разницы в половозрастной структуре пациентов 2019 г. и 2021 г.) использовалась линейная регрессия. Апостериорные сравнения проводились с применением поправки Бонферрони. Все гипотезы тестировались шестикратно: в рамках общей выборки + в рамках 5 отдельных групп по уровням ТГ ($<1,7$ ммоль/л, $\geq 1,7$ и $<2,3$ ммоль/л, $\geq 2,3$ и $<5,6$ ммоль/л, $\geq 5,6$ и <10 ммоль/л, ≥ 10 ммоль/л). Ряд переменных (СКФ, глюкоза, HbA1C) анализировались в двух вариациях: абсолютные значения и группы по стадиям показателей. В первом случае выявлялось общее движение показателя по популяции, во втором – изменение структуры популяции с точки зрения стадии заболевания/тяжести пациентов. Все сравнения проводились на уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

Всего в исследование включены 31 519 человек, в первый срез 2019 г. вошли 8 569 лиц (60,71% женщин), во второй срез 2021 г. – 22 950 лиц (62,95% женщин). В таблице 1 представлены характеристики участников исследования, включенных в 2019 и 2021 гг. В 2021 году когорта лиц стала более молодой, увеличилась доля женщин. Так, отмечена динамика уровней глюкозы, HbA1C, ТГ, уровней ХС-ЛВП, ХС-ЛНП и других биохимических показателей. Произошло уменьшение среднего возраста лиц, сдававших лабораторные анализы в 2021 году. В 2021 г. увеличилась доля следующих возрастных групп: 18–24, 25–34, 35–44 лет, и, напротив, уменьшилась доля лиц в возрастных интервалах 55–64, 65–79 и старше 80 лет, что, вероятно, связано с соблюдением режима самоизоляции. Также практически по всем показателям, кроме креатинина, СКФ и показателя ХС-нЛВП, выявлены значимые различия в 2019 и 2021 гг.

Таблица 1. Характеристики участников исследования, включенных в 2019 и 2021 гг.

Показатель	Стандартные отклонения индекса массы тела (SCD)										Р-уровень Манна-Уитни
	2019 г.					2021г.					
	n	Среднее	Медиана	Кварт. интервал	Интервал	n	Среднее	Медиана	Кварт. интервал	Интервал	
Возраст, годы	8569	50,62	49	38-62	18-95	22950	46,62	45	35-57	18-95	<0,001
ТГ, ммоль/л	8569	1,43	1,10	0,80-1,70	0-33,80	22950	1,32	1,08	0,76-1,58	0,17-20,36	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	7550	3,59	3,51	2,78-4,33	0,03-19,48	20000	3,67	3,59	2,93-4,31	0,51-10,75	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	7507	1,44	1,39	1,15-1,68	0,06-4,65	19732	1,56	1,52	1,27-1,80	0,31-4,19	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	5317	339,14	327	264-395	56-1382	15868	315,61	305,00	250-370	51-952	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	5671	86,25	79,80	70,50-91,60	35,50-1294,20	17562	82,54	79,70	71,10-91,00	21,00-1337,70	0,76
АСТ, Ед/л	6411	29,51	22,90	19,20-29,20	6,90-770,40	18960	26,06	22,10	18,40-27,40	3,70-953,60	<0,001
АЛТ, Ед/л	6752	28,96	20,70	14,90-31,05	0,50-807,60	19196	26,98	20,10	14,60-29,70	3,20-972,60	<0,001
Гликированный гемоглобин, %	2804	5,73	5,50	5,20-5,80	4,10-15,00	6264	5,50	5,30	5,00-5,60	3,20-17,10	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6096	5,67	5,30	4,90-5,80	0,20-47,50	17437	5,44	5,20	4,90-5,60	1,70-36,60	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м²	5671	86,54	88,26	75,69-100,19	3,06-139,01	17562	88,14	88,53	77,58-99,37	2,77-171,15	0,051
ХС-нЛВП	7550	5,03	4,79	3,87-5,92	0,64-44,74	20000	4,99	4,77	3,88-5,82	1,27-23,48	0,29
Индекс ТГ/глюкоза	6093	0,94	0,91	0,71-1,13	-0,51-2,87	17437	0,89	0,86	0,67-1,08	-0,59-2,61	<0,001
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	7504	1,19	0,84	0,52-1,38	0,1-39,3	19732	0,97	0,71	0,45-1,15	0,09-38,37	<0,001

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТГ – триглицериды.

Триглицериды

В таблице 2 отражено распределение участников исследования в зависимости от уровня ТГ: в динамике снизилось количество лиц в каждой из подгрупп, превышающих нормальное значение данного показателя, кроме интервала 5,6–10 ммоль/л (также выявлено снижение, но

статистически незначимое). Общее количество лиц с гипертриглицеридемией снизилось с 26,2% в 2019 г. до 21,5% в 2021 г.

Уровень ТГ также стал ниже: в динамике Ме 1,10 [0,80-1,70] и Ме 1,08 [0,76-1,58] соответственно для 2019 и 2021 гг., $p<0,001$, значимость изменения сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов ($p<0,003$). Интересно, что при этом

Таблица 2. Распределение участников исследования в зависимости от уровня триглицеридов

Триглицериды, ммоль/л	2019 г.	2021 г.	Р-уровень общий (хи-квадрат)	Р-уровни различий в пропорциях (Z-критерий)
<1,7	6328 (73,8%)	18023 (78,5%)	<0,001	<0,001
≥ 1,7 и < 2,3	1180 (13,8%)	2657 (11,6%)		<0,001
≥ 2,3 и < 5,6	976 (11,4%)	2105 (9,2%)		<0,001
≥ 5,6 и < 10	62 (0,7%)	137 (0,6%)		0,207
≥ 10	23 (0,3%)	28 (0,1%)		<0,004

уровень ТГ среди женщин оказался статистически ниже: Ме 1,00 [0,70-1,45] против Ме 1,25 [0,90-1,86] у мужчин, $p < 0,001$.

Следует отметить, что при анализе отдельных возрастных групп с шагом в 10 лет (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+ лет) в динамике с 2019 по 2021 гг. уменьшилось количество пациентов с более высокими значениями ТГ, кроме возрастных групп 18-29, 60-69 и 70+ лет (табл. 3), где разницы между разными временными промежутками не было установлено.

В группе 30-39 лет в 2021 г. выросло количество пациентов с ТГ менее 1,7 ммоль/л и сократилось с ТГ от 2,3 до 5,6 ммоль/л.

Аналогичные изменения произошли для группы 40-49 лет. Пациенты 50-59 лет распределились в сторону увеличения ТГ менее 1,7 ммоль/л и сокращения группы ТГ от 1,7 до 2,3 ммоль/л и ТГ более 10 ммоль/л. В более старших возрастных группах различия между годами в распределении пациентов по уровню ТГ не оказались значимы.

Таблица 3. Динамика гипертриглицеридемии в разных возрастных группах

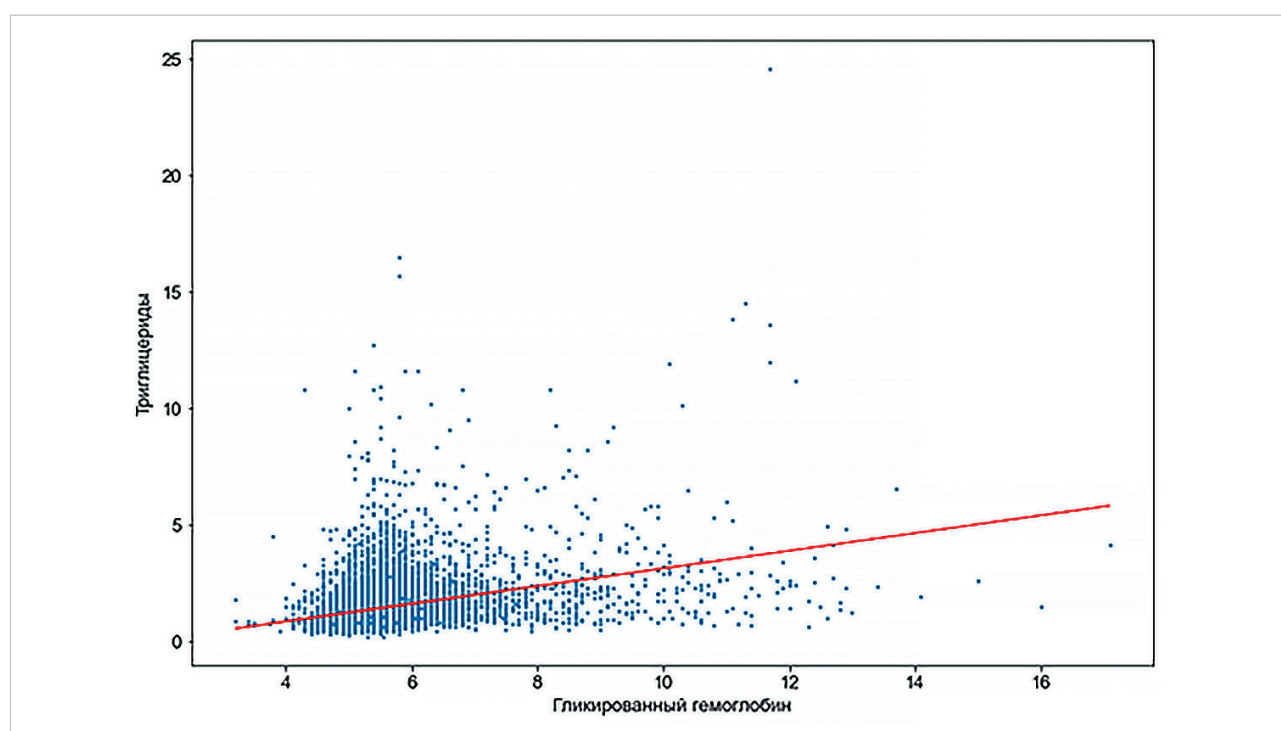
Возрастная группа, годы	Триглицериды >1,7 ммоль/л, % (n/n _{общ})		Р (хи-квадрат)
	2019 г.	2021 г.	
18-29	10,3% (83/808)	9,2% (233/2526)	0,38
30-39	19,2% (321/1676)	15,2% (882/5787)	<0,001
40-49	25,6% (469/1835)	21,4% (1179/5513)	<0,001
50-59	33,7% (552/1636)	28,8% (1260/4382)	<0,001
60-69	33% (454/1377)	30,4% (910/2992)	0,09
70+	29,3% (362/1237)	26,5% (463/1750)	0,09

Также у пациентов были прослежены показатели углеводного обмена в связке с ТГ. В общей выборке в 2021 г. по сравнению с 2019 г. значимо выросла доля пациентов с показателем HbA1C менее 6,5%: с 88,7% до 92,1% ($p < 0,001$). Сократился и уровень HbA1C, значимость сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов: Ме 5,50 [5,20-5,80] vs Ме 5,30 [5,00-5,60], $p < 0,001$. Аналогичные изменения произошли при измерении

уровня гликемии. В целом отмечается снижение медианы показателей с 5,20 [4,90-5,60] до 5,10 [4,80-5,50], $p < 0,001$, с сохранением различий после корректировки на пол и возраст пациентов.

При этом в масштабах всей выборки сохранилась прямая связь уровней HbA1C и ТГ: коэффициент корреляции рангов = 0,394, $p < 0,001$ (рис. 1), а также взаимосвязь уровня ТГ и глюкозы крови (коэффициент корреляции рангов = 0,35, $p < 0,001$).

Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнями триглицеридов и гликированного гемоглобина



Причем наиболее выраженной эта взаимосвязь была в группе с ТГ менее 1,7 ммоль/л (рис. 2).

Триглицерид-глюкозный индекс

TyG в 2021 г. стал ниже, чем в 2019 г., значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов, $p < 0,001$ (рис. 3). В выделенных группах с разными показателями ТГ статистических различий между временными промежутками не выявлено.

Соотношение ТГ и ХС-ЛВП

В 2021 г. средний уровень индекса ТГ/ХС-ЛВП стал ниже (рис. 4), значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов ($p < 0,001$). Данная динамика была сформирована пациентами с ТГ до 5,6 ммоль/л ($p < 0,001$), у пациентов с показателями ТГ более 5,6 ммоль/л значимых различий выявлено не было.

Рисунок 2. Взаимосвязь уровня глюкозы и триглицеридов

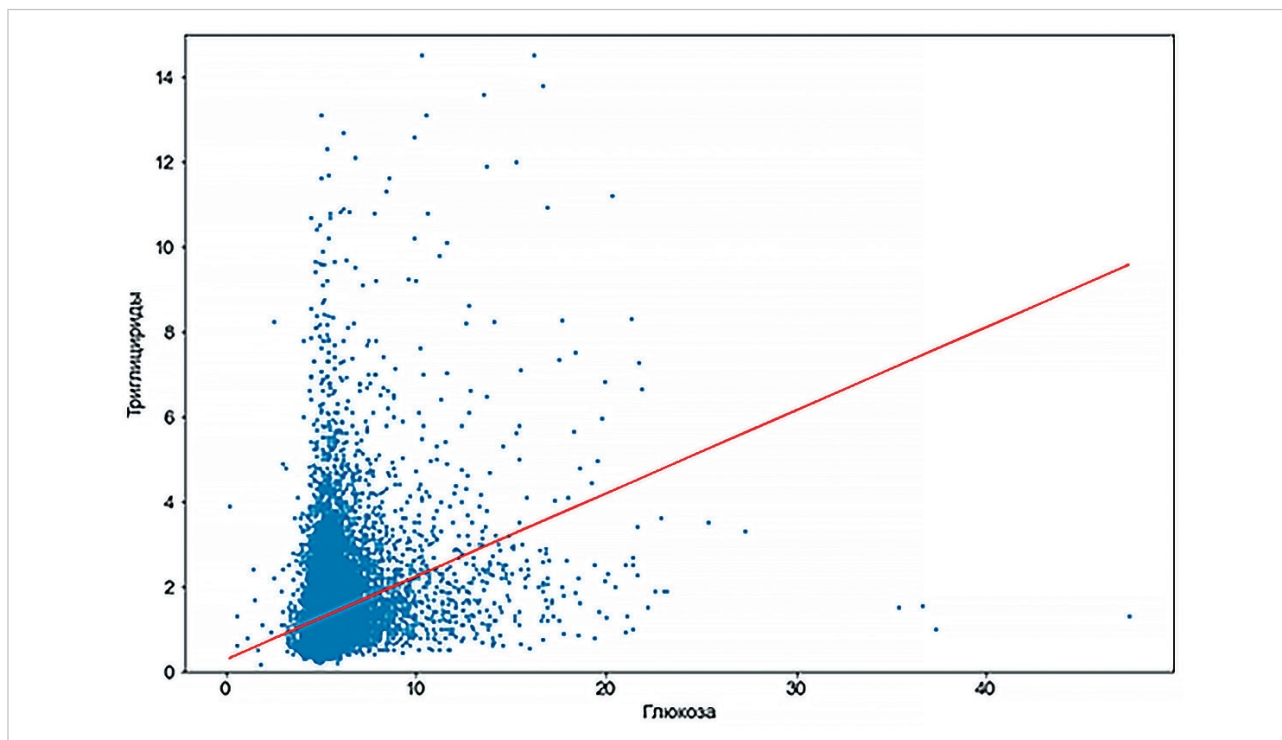


Рисунок 3. Средние уровни триглицерид-глюкозного индекса в сравнении между 2019 и 2021 годами

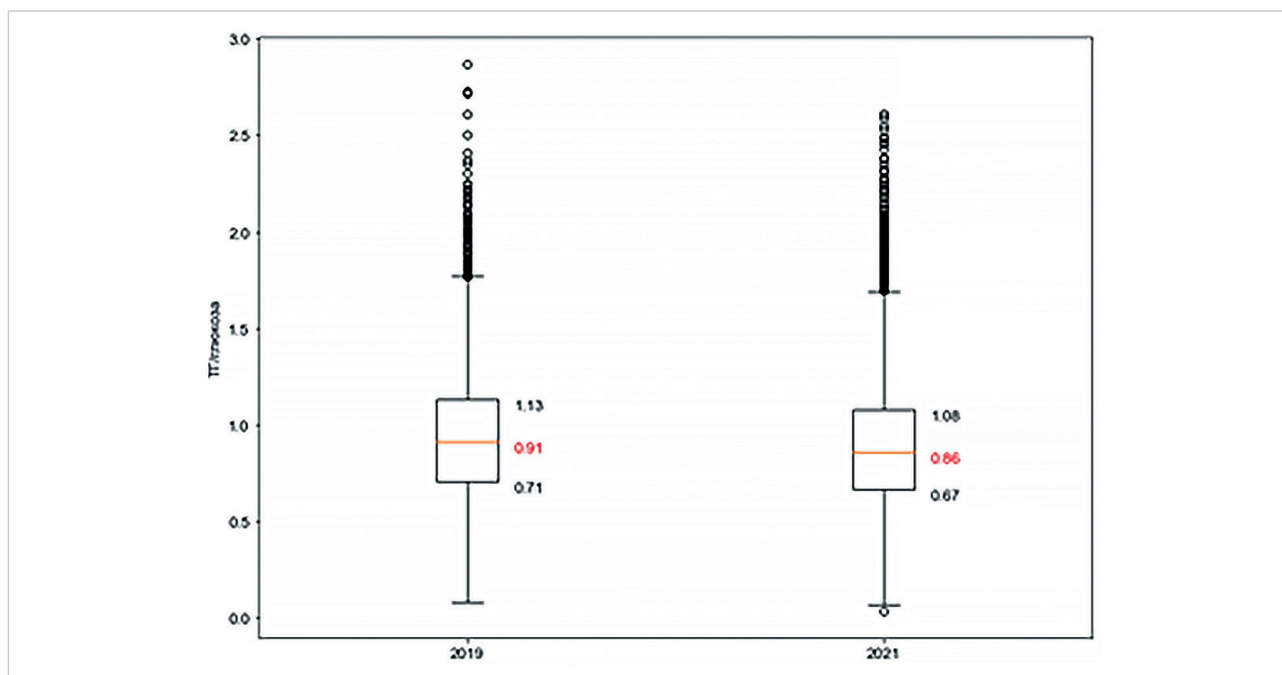
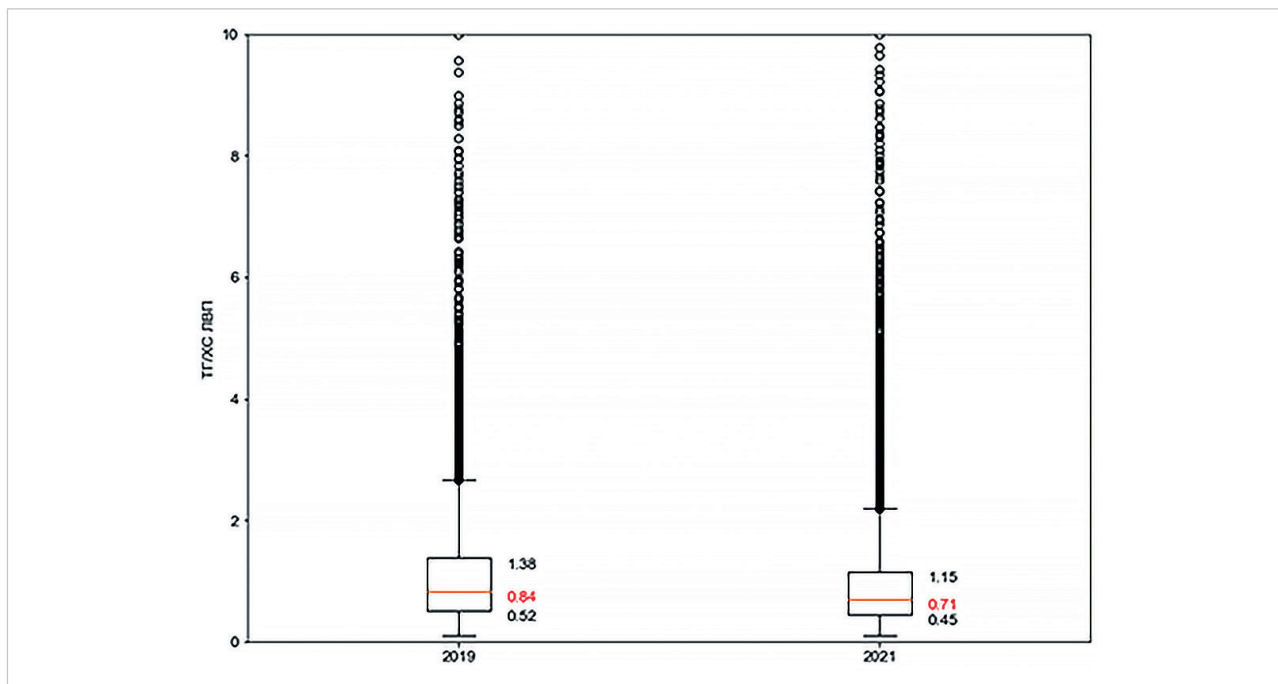


Рисунок 4. Средние уровни соотношения ТГ/ХС-ЛВП в популяции в сравнении между 2019 и 2021 гг.

Холестерин липопротеидов высокой плотности

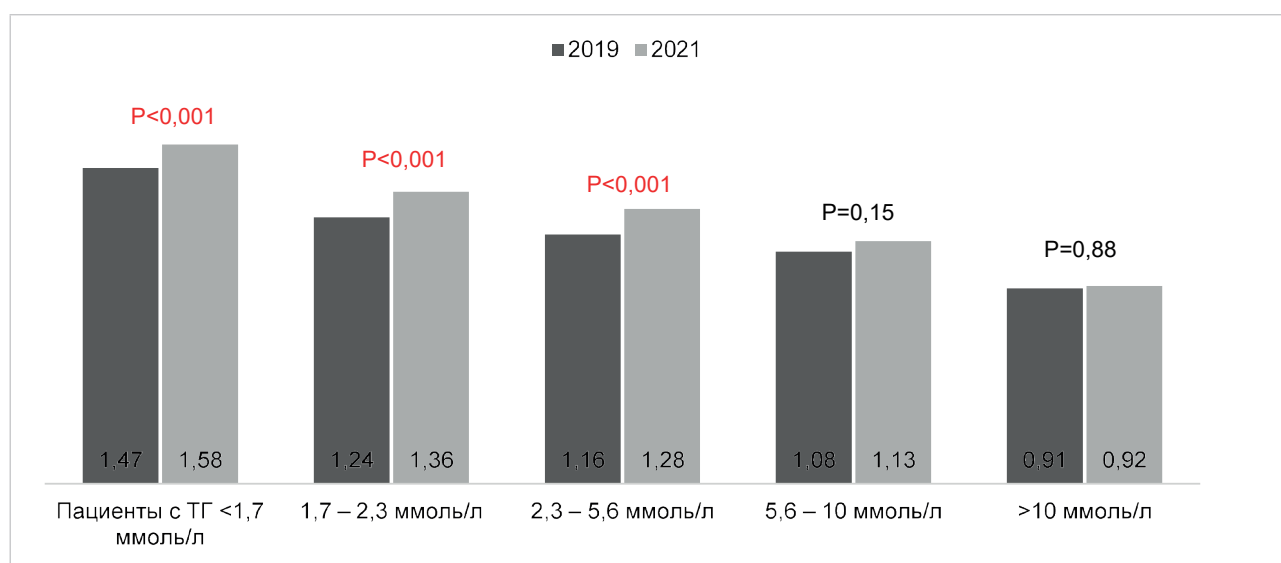
В 2021 г. уровень ХС-ЛВП стал выше, значимость различия сохранилась после поправки на пол

и возраст пациентов (табл. 4). Прирост уровней ХС-ЛВП наблюдался при уровне ТГ до 5,6 ммоль/л. При более высоких значениях такая динамика не отмечена (рис. 5).

Таблица 4. Сравнение уровня ХС-ЛВП между группами участников 2019 и 2021 гг.

ХС-ЛВП, ммоль/л	Среднее	Медиана	Кварт. интервал	Р-уровень (Манн-Уитни)	Скорректированный Р-уровень
2019	1,44	1,39	1,15-1,68	<0,001	<0,001
2021	1,56	1,52	1,27-1,80		

Примечание: ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Рисунок 5. Медианные уровни ХС-ЛВП в подгруппах с разными показателями ТГ

Примечание: * p-уровни критерия Манна-Уитни, ТГ – триглицериды.

Холестерин липопротеидов низкой плотности

В 2021 г. по сравнению с 2019 г. значимо возросли и уровни ХС-ЛНП, $p < 0,001$. Значимость изменения сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов (рис. 6). Также повысилось количество пациентов с уровнем ХС-ЛНП, превышающим 3 ммоль/л (табл. 5).

Следует отметить, что повышение ХС-ЛНП отмечено во всех группах, однако наиболее выраженное увеличение уровня ХС-ЛНП отмечено в группах, имевших ТГ более 2,3 ммоль/л (рис. 7).

ХС-нелВП

Динамика ХС-нелВП в общей выборке не отличалась по годам. Однако при анализе подгрупп было выявлено достоверное увеличение этого комбинированного показателя в подгруппе с уровнем ТГ 1,7–2,3 ммоль/л. Так, в 2021 г. средний уровень ХС-нелВП был значимо выше (+0,24 ммоль/л). Эффект оказался устойчивым после корректировок

на пол и возраст пациентов. За этот же период среди пациентов с ТГ между 1,7 и 2,3 ммоль/л уровень ХС-ЛНП вырос на 0,12 ммоль/л.

Обсуждение

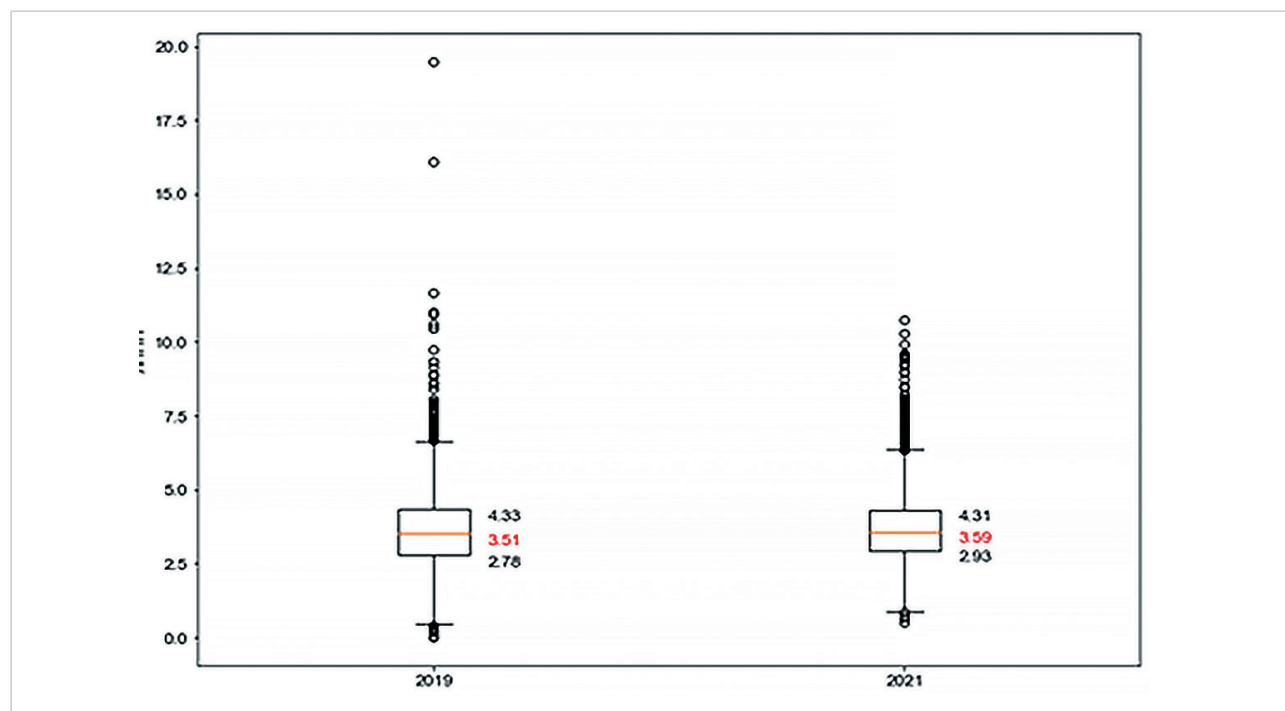
По данным NCEP-ATP III, нормальные уровни ТГ в плазме натощак составляют $<1,7$ ммоль/л (<150 мг/дл). Уровни ТГ натощак 1,7–2,25 ммоль/л (150–199 мг/дл) считаются умеренно повышенными, в то время как уровни ТГ натощак выше 2,26 ммоль/л (200 или 250 мг/дл) – повышенными, а уровни ТГ натощак выше 5,65 ммоль/л (500 мг/дл) – высокими. Гипертриглицеридемия может быть первичной и вторичной. Первичная гипертриглицеридемия имеет наследственную предрасположенность, вторичная – ассоциируется в первую очередь с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, гипотиреозом, хронической болезнью почек, неалкогольной жировой болезнью печени, злоупотреблением алкоголем, миеломной болезнью, лимфомой, системной красной волчанкой.

Таблица 5. Сравнение уровня ХС-ЛНП между группами участников 2019 и 2021 гг.

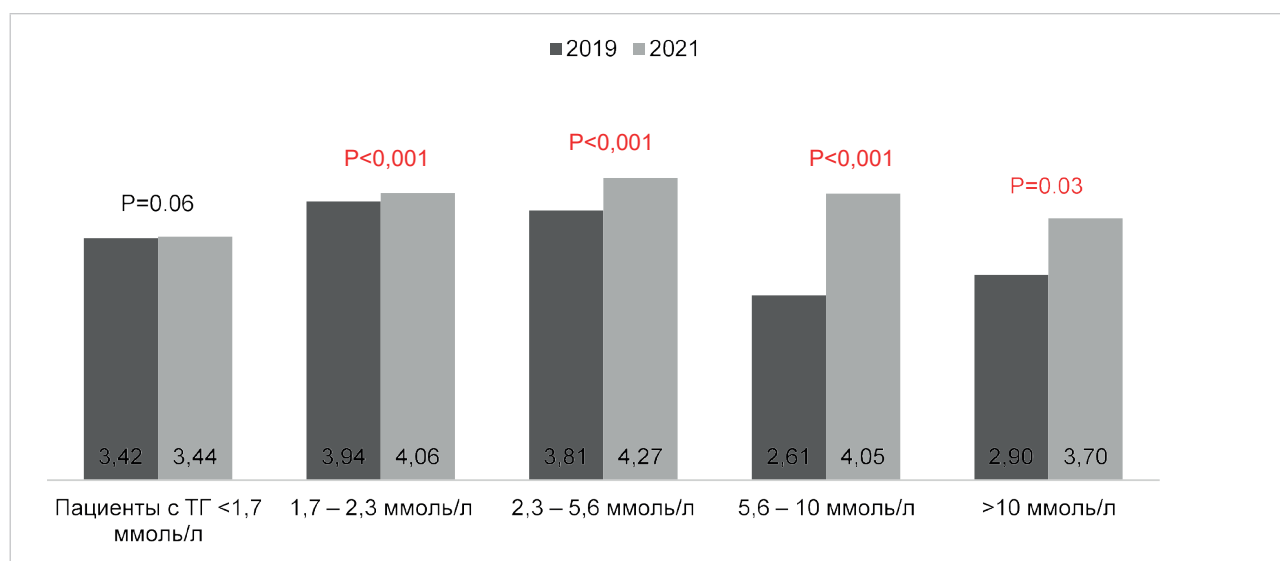
Показатели ХС-ЛНП	2019	2021	Р-уровень
≤ 3 ммоль/л	2443 (32,4%)	5491 (27,5%)	$<0,001$
> 3 ммоль/л	5107 (67,6%)	14509 (72,5%)	

Примечание: ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 6. Средние уровни ХС-ЛНП в популяции в сравнении между 2019 и 2021 гг.



Примечание: ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 7. Медианные уровни ХС ЛНП в подгруппах с разными показателями ТГ.

Примечание: * p-уровни Критерия Манна-Уитни, ТГ – триглицериды.

Развитие гипертриглицеридемии является многофакторным процессом и включает в себя:

- генетические причины (первичная гипертриглицеридемия): синдром семейной холостеремии, врожденная генерализованная липодистрофия, семейная гипертриглицеридемия, семейная комбинированная гиперлипидемия и др.;
- повышенную продукцию и/или нарушение клиренса липопротеинов, богатых ТГ;
- наличие сопутствующей патологии: ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая болезнь почек, хронические заболевания печени, некоторые аутоиммунные состояния и др.;
- прием лекарственных средств: диуретики, бета-адреноблокаторы, оральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, цитостатики и др.;
- чрезмерное потребление алкоголя, продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами и/или с высоким гликемическим индексом.

В популяции Евразии распространенность смешанной (атерогенной) дислипидемии остается высокой, а уровни остаточного риска сохраняются нескорректированными [7]. Пандемия COVID-19 на основании имеющихся научных данных должна лишь усугубить эту ситуацию. Несмотря на серию работ, оценивающих рост впервые диагностированных сердечно-сосудистых (СС) заболеваний на фоне пандемии [8, 9], роль и вклад смешанной или атерогенной дислипидемии не подвергались отдельному изучению в масштабах больших выборок пациентов.

Для оценки тренда изменения липидного профиля в популяции был использован анализ большого массива данных частных лабораторий крупных городов. Сравнивались: срез 2019 года, когда число инфицированных SARS-CoV-2 заведомо было равно нулю, и срез 2021 года, когда значимая часть населения этих городов перенесла инфицирование, в том числе бессимптомно. За период исследования

завершилось несколько волн пандемии, последовательно вызванных штаммами Ancestral, Alpha, Beta, Gamma, Delta. Известно, что штамм Delta провоцировал наиболее тяжелую воспалительную реакцию и долгосрочные неблагоприятные последствия для сердечно-сосудистой системы. Также менялись подходы к терапии, что влияло на клиническое течение и исходы заболевания [10]. Все лица были разделены на группы по уровню ТГ, что позволило изучить динамику липидного профиля, опираясь на значения резидуального риска. Вторым доводом в пользу подобного разделения явились противоречивые данные о нейтральном влиянии исходного уровня ТГ на прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 в отличие от уровня ХС-ЛНП [11-13], и в данной работе факт инфицирования не учитывался, но необходимо помнить о том, что в 2021 году часть пациентов перенесла COVID-19 с частотой, скорее всего близкой к частоте в типичной российской популяции.

Анализируя полученные данные, предполагается, что на динамику значений липидного профиля на фоне пандемии могли влиять не только перенесенная инфекция, но и/или ограничение доступа к медицинской помощи на фоне режима изоляции и карантинных мер. Потенциальными факторами в период изоляции могли стать злоупотребление алкоголем, гиподинамия, несоблюдение диетических рекомендаций [14, 15]. Однако уточнение этих факторов не представляется возможным в рамках данной работы.

По результатам проведенного исследования можно отметить, что фактически количество лиц в разных возрастных группах, требующих коррекции резидуального риска уменьшилось за период 2020-2021 гг. Анализ данных позволяет проследить положительный тренд, несмотря на начальную гипотезу в отношении липидного профиля. Было отмечено,

что ТГ в популяции в целом снизились (с поправками на возраст и пол), даже с учетом отсутствия различий между показателями в 2019 и 2021 гг. в возрастных группах 18-29, 60-69 и 70+ лет отрицательной значимой динамики установлено не было. Глюкоза, HbA1C и ТГ положительно коррелировали друг с другом, а также с возрастом и мужским полом. Эти данные не противоречат классическим представлениям о различиях в уровнях ТГ в зависимости от пола и возраста: уровни ТГ выше у пожилых людей по сравнению с молодыми [16, 17]. Нехарактерные изменения выявлены в группе с повышенным уровнем ТГ 2,3-5,6 ммоль/л, где уменьшилась доля женщин и пропорционально увеличилась доля мужчин. Однако это может быть связано с аудиторией частных медицинских центров, которая, по данным нашего исследования, стала более молодой с увеличением доли женщин в структуре. Несмотря на выявленную общую положительную динамику, по-прежнему количество лиц с гипертриглицеридемией превышает 20%, что требует дальнейшего наблюдения и медикаментозной коррекции при необходимости.

Интересна динамика других показателей липидного профиля, которая касалась повышения уровня ХС-ЛВП и ХС-ЛНП в популяции в динамике на фоне пандемии COVID-19. В работе Chidambaram V. и соавт. наблюдалось снижение уровней ХС-ЛВП, ХС-ЛНП и общего холестерина в период инфицирования SARS-CoV-2, которые, однако, через 6 месяцев после реконвалесценции вернулись к исходным показателям, а уровни ТГ существенно не поменялись в течение 261 дня наблюдения в среднем [18]. В недавнем когортном исследовании (51 919 участников) по наблюдению за риском возникновения дислипидемий в течение 1 года после перенесенной COVID-19 было показано, что риск повышения общего ХС увеличивался на 26% по сравнению с группой контроля, ТГ – на 27%, ХС-ЛНП – на 24% и риск снижения ХС-ЛВП – на 20%. Аналогичные результаты были получены при сравнении с историческим контролем. Риски исходов увеличивались ступенчато, в соответствии с тяжестью острой фазы инфекции COVID-19 [19]. Других работ по наблюдению липидного профиля в период НКИ найдено не было. Выявленные изменения требуют динамического контроля в течение времени у профильных специалистов и потенциально при сохраняющейся динамике повышения уровня ХС-ЛНП могут привести к более раннему формированию метаболического синдрома, быстрой прогрессии атеросклеротического процесса среди и мужчин, и женщин, требующей раннего медикаментозного контроля уровней липидов [20]. Повышение ХС-ЛНП предположительно вызвано долей пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, и требует дальнейшего изучения. По имеющимся данным, этот механизм может быть вызван воспалением и активацией инфламмасы NLRP3 вирусом SARS-CoV-2, а также потенциальным применением терапии глюкокортикостероидами [21]. Несмотря на ограниченное

количество представленных в литературе данных о влиянии перенесенного COVID-19 на изменения уровней ХС-ЛНП хорошо изучена чрезмерная активация инфламмасы NLRP3 на фоне COVID-19 [22-24], как и ее роль в прогрессии атеросклеротического процесса [25, 26].

Объяснить тенденцию к росту ХС-ЛВП в рамках данной работы не представляется возможным. Однако более высокие значения ХС-ЛВП и снижение показателей ТГ приводят к уменьшению соотношения ТГ/ХС-ЛВП, что также прослеживалось в проведенном исследовании. В литературе представлены данные по тенденции к росту сердечно-сосудистого риска именно при повышении значений данного соотношения [27, 28]. Несмотря на серию ограничений поперечного анализа, выявленное изменение тренда липидного профиля в популяции крупных городов среди лиц, посещающих частные лаборатории, невозможно отнести к однозначному мнению в отношении повышения сердечно-сосудистого и резидуального рисков.

В исследованиях, проведенных ранее, установлено, что более высокий индекс TuG связан с повышением шанса субклинического атеросклероза и увеличения жесткости артерий, индекс TuG может использоваться как независимый предиктор повышенного риска развития вышеописанных патологий [29, 30]. Данные, полученные в нашем исследовании, продемонстрировали снижение индекса TuG в целом, но без изменений в динамике в группах с разными значениями ТГ.

Ограничения исследования. Все выводы получены исключительно на популяции пациентов, посещающих частные медицинские лаборатории, и не могут быть напрямую экстраполированы на всю популяцию кардиологических пациентов стран Евразии. Исследование ограничено 2020-2021 гг. пандемии и не учитывало изменения, потенциально сопровождающие волну, вызванную штаммом Omicron. В исследовании не учитывался факт перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и/или факт вакцинации от него. Масштабы работы ограничены одной страной, находящейся в зоне очень высокого сердечно-сосудистого риска согласно данным шкалы SCORE2.

Заключение

Таким образом, данное исследование показывает достаточно интересные и пока труднообъяснимые тенденции в изменении липидного профиля пациентов, посещающих частные медицинские лаборатории. Значительное снижение среднего возраста пациентов отражает не только клиническую (можно предположить, что чаще обращались амбулаторные пациенты с легким течением новой коронавирусной инфекции, в то время как более тяжелые пациенты старшей возрастной группы госпитализировались в стационары), но и экономическую тенденцию. Однако, несмотря на положительную динамику



в отношении ХС-ЛВП и ТГ, показатели ХС-ЛНП увеличились, а число лиц с выявленной гипертриглицеридемией превышает 20%, что требует дальнейшего наблюдения.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы / References

1. Boytsov SA, Demkina AE, Oshepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiia*. 2019;59(3):53-59. In Russian. (Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59). doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; 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.
3. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016;19(1):15-23. In Russian. (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23). doi: 10.17116/profmed201619115-23.
4. Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(49):825-832. doi: 10.3238/arztebl.2019.0825.
5. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*. 2013;12:159. doi: 10.1186/1476-511X-12-159.
6. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM, et al. Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors". *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5042. In Russian. (Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5042). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5042.
7. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations, VII revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. In Russian. (Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». *Предварительные данные (6 месяцев наблюдения)*. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
9. Hessami A, Shamsbirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;46:382-391. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
10. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM, et al. Analysis of the impact of comorbid cardiovascular pathology on the course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients during the first and second waves of the pandemic in the Eurasian region. *Kardiologiia*. 2022;62(12):38-49. In Russian. (Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волну пандемии в Евразийском регионе. *Кардиология*. 2022;62(12):38-49.) doi: 10.18087/cardio.2022.12.n2125.

11. Zinellu A, Paliogiannis P, Fois AG, Solidoro P, Carru C, Mangoni AA. Cholesterol and Triglyceride Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front Public Health*. 2021;9:705916. doi: 10.3389/fpubh.2021.705916.
12. Wu B, Zhou JH, Wang WX, Yang HL, Xia M, Zhang BH, et al. Association Analysis of Hyperlipidemia with the 28-Day All-Cause Mortality of COVID-19 in Hospitalized Patients. *Chin Med Sci J*. 2021;36(1):17-26. doi: 10.24920/003866.
13. Kowalska K, Sabatowska Z, Forycka J, M ynarska E, Franczyk B, Rysz J. The Influence of SARS-CoV-2 Infection on Lipid Metabolism-The Potential Use of Lipid-Lowering Agents in COVID-19 Management. *Biomedicines*. 2022;10(9):2320. doi: 10.3390/biomedicines10092320.
14. Freiberg A, Schubert M, Romero Starke K, Hegewald J, Seidler A. A Rapid Review on the Influence of COVID-19 Lockdown and Quarantine Measures on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8567. doi: 10.3390/ijerph18168567.
15. Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(2):85-90. doi: 10.1515/dx-2020-0041.
16. Spitler KM, Davies BSJ. Aging and plasma triglyceride metabolism. *J Lipid Res*. 2020;61(8):1161-1167. doi: 10.1194/jlr.R120000922.
17. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*. 2005;294(14):1773-1781. doi: 10.1001/jama.294.14.1773.
18. Chidambaram V, Kumar A, Majella MG, Seth B, Sivakumar RK, Voruganti D, et al. HDL cholesterol levels and susceptibility to COVID-19. *eBioMedicine*. 2022;82:104166. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104166.
19. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-128. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
20. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308-1317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
21. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, et al. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021;18(15):3533-3543. doi: 10.7150/ijms.62021.
22. Freeman TL, Swartz TH. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1518. doi: 10.3389/fimmu.2020.01518.
23. Zhao N, Di B, Xu LL. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;61:2-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.06.002.
24. Lypcz-Reyes A, Martinez-Armenta C, Espinosa-Velázquez R, Vázquez-Córdenas P, Cruz-Ramos M, Palacios-Gonzalez B, et al. NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:570251. doi: 10.3389/fimmu.2020.570251.
25. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;122(12):1722-1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362.
26. Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, Sabekkar A, Masoudifar A, Mirzaei H. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2116-2132. doi: 10.1002/jcp.25930.
27. Chen Y, Chang Z, Liu Y, Zhao Y, Fu J, Zhang Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(2):318-329. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.005.
28. Azarpazhoob MR, Najafi F, Darbandi M, Kiarasi S, Oduyemi T, Spence JD. Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio: A Clue to Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Severe Atherosclerosis. *Lipids*. 2021;56(4):405-412. doi: 10.1002/lipd.12302.
29. Yang K, Liu W. Triglyceride and Glucose Index and Sex Differences in Relation to Major Adverse Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Without Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:761397. doi: 10.3389/fendo.2021.761397.
30. Sajdeya O, Beran A, Mbanna M, Alharbi A, Burmeister C, Abubelwa Z, et al. Triglyceride Glucose Index for the Prediction of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness: A Meta-analysis of 37,780 Individuals. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101390. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101390.