

Ларина В.Н.¹, Миронова Т.Н.¹, Ларин В.Г.¹,
Махова У.В.¹, Орлов Д.А.¹, Варламова Ю.Ю.², Кладови́кова О.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения, Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА

Цель	Оценка частоты и структуры гиполипидемической терапии и достижения целевого значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), наблюдающихся на амбулаторном этапе.
Материал и методы	Методом сплошной выборки был проведен ретроспективный одномоментный анализ 136 медицинских карт амбулаторных пациентов (71 мужчина, 65 женщин) в возрасте от 42 до 91 года [медиана 68 лет, 25-й и 75-й перцентили (59; 78)].
Результаты	Статины принимали 134 (98,53%), комбинацию статина и эзетимиба – 8 (5,88%), ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9) – 2 (1,47%) пациента: эволокумаб получали 2 (1,47%) пациента, комбинацию ингибитора PCSK9 и статина – 1 (0,74%) из 2 пациентов, принимавших PCSK9. Среди статинов на первом месте по приему оказался аторвастатин в рекомендованной дозе в стационаре 20 (20; 40) мг. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л наблюдалось у 5 (3,68%) пациентов.
Заключение	Статины преобладают в структуре гиполипидемической терапии пациентов очень высокого ССР. Отмечена низкая частота приема комбинированной терапии (статинов/эзетимиба – в 5,88%, ингибиторов PCSK9/статинов – в 0,74% случаев) и ингибиторов PCSK9. На фоне гиполипидемической терапии наблюдалось достижение целевого значения ХС ЛПНП всего у 3,68% пациентов.
Ключевые слова	Дислипидемия; статины; гиполипидемическая терапия
Для цитирования	Larina V.N., Mironova T.N., Larin V.G., Makhova U.V., Orlov D.A., Varlamova Yu.Yu. et al. Current approaches to the treatment of patients with dyslipidemia in the real practice in the outpatient stage. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(4):11–15. [Russian: Ларина В.Н., Миронова Т.Н., Ларин В.Г., Махова У.В., Орлов Д.А., Варламова Ю.Ю. и др. Современные подходы к терапии пациентов с дислипидемией в реальной практике врача амбулаторного звена. <i>Кардиология</i> . 2023;63(4):11–15].
Автор для переписки	Вера Николаевна Ларина. E-mail: larinav@mail.ru

Введение

Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации за период с 2000 до 2019 гг. возросла в 2 раза, что рассматривается как одна из важнейших составляющих развития неблагоприятной демографической ситуации [1]. Согласно оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения, до 50% всех летальных исходов в результате ССЗ возможно предотвратить за счет внедрения разных видов профилактических мероприятий [2]. Одним из приоритетных профилактических направлений по снижению заболеваемости ССЗ и смертности является своевременная коррекция нарушений липидного обмена [3].

В реальной клинической практике большинство пациентов, относящихся к категории высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, включая пациентов с ССЗ, связанными с атеросклерозом, и после инфаркта миокарда (ИМ), не достигают целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности

(ХС ЛПНП), рекомендованных экспертами Национального общества по изучению атеросклероза [3]. Среди нуждающихся в коррекции дислипидемии лишь 10–30% пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) достигают значения ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л [4, 5], несмотря на наличие широких терапевтических возможностей, включающих не только статинотерапию, эзетимиб, но и высокоэффективные липидснижающие препараты (алирокумаб/эволокумаб/инклисиран) [6].

Цель исследования

Целью нашего исследования была оценка частоты и структуры гиполипидемической терапии и достижения целевого значения ХС ЛПНП у пациентов очень высокого ССР, наблюдающихся на амбулаторном этапе.

Материал и методы

Методом сплошной выборки был проведен ретроспективный одномоментный анализ 136 медицинских

карт амбулаторных пациентов (71 мужчина, 65 женщин) в возрасте от 42 до 91 года [медиана 68 лет, 25-й и 75-й перцентили (59;78)]. Критериями включения результатов обследования пациентов в исследование были следующие.

1. Соответствие очень высокому ССР (SCORE $\geq 10\%$): документированная ишемическая болезнь сердца (ИБС)¹; сахарный диабет + органические повреждения²; тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП)³.

2. Наблюдение в условиях поликлиники.

Обезличенные данные пациентов были занесены в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты и электронную базу. Анализ информации проводился в рамках инициативного исследования «Изучение структуры заболеваемости, демографических особенностей и факторов риска основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у мультиморбидных пациентов», одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Информированного согласия на участие в исследовании от пациентов не требовалось.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM, USA). Качественные переменные представлены в виде частот и процентов, непрерывные количественные переменные – в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты

В группу исследования вошел один (0,74%) пациент мужского пола в возрасте от 42 до 44 лет, 34 (25%) пациента – от 45 до 59 лет, из них 24 (70,6%) мужчин и 10 (29,4%) женщин, 57 (41,91%) пациентов – от 60 до 74 лет, из них 31 (54,39%) мужчина и 26 (45,61%) женщины, 43 (31,62%) пациента – от 75 до 89 лет, из них 15 (34,88%) мужчин и 28 (65,12%) женщин. В возрасте 90 лет и выше была одна (0,74%) пациентка.

В данной когорте пациентов курили 12 (8,82%) человек. Артериальная гипертензия (АГ) имела у 133 (97,79%), перенесенный ИМ – у 91 (66,91%), инсульт – у 88 (64,71%), ХБП – у 45 (33,09%), сахарный диабет 2 типа – у 28 (20,59%), ожирение – у 24 (17,65%), атеросклероз сонных артерий – у 72 (52,94%), периферических артерий – у 52 (38,24%) пациентов. Время после перенесенного сердечно-сосудистого события (инсульт, инфаркт миокарда) составило 3 (2; 3) месяца.

Статины принимали 134 (98,53%), комбинацию статина и эзетимиба – 8 (5,88%), ингибиторы PCSK9-2

(1,47%) пациентов: эволокумаб получали 2 (1,47%) пациента, комбинацию ингибитора PCSK9 и статина – один (0,74%) пациент. Среди статинов на первом месте по приему оказался аторвастатин в рекомендованной дозе в стационаре 20 (20; 40) мг. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л наблюдалось у 5 (3,68%) пациентов. Уровень общего холестерина (ОХС) составил 5,34 (4,24; 6,49) ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,13 (1,61; 2,84) ммоль/л, ЛПВП – 1,11 (0,99; 1,47) ммоль/л. До развития сердечно-сосудистого события уровень ЛПНП соответствовал 3,30 (2,50; 4,32) ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 1,25 (1,03; 1,55) ммоль/л.

Обсуждение

Таким образом, данные реальной амбулаторной практики свидетельствуют о преобладании статинов в структуре гиполипидемической терапии пациентов очень высокого ССР. Отмечена низкая частота приема комбинированной гиполипидемической терапии и моноклональных антител в виде ингибиторов PCSK9. На фоне данной терапии наблюдалось достижение целевого уровня ХС ЛПНП всего у 3,68% пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости повышения информированности врачей о важности интенсификации гиполипидемической терапии через 4–6 недель в случае недостижения целевых уровней ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов на амбулаторном этапе [6].

В отдельных случаях, как отмечено К. Рау и соавт., необходимо назначение ранней комбинированной гиполипидемической терапии в виде статина и эзетимиба у пациентов очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого рисков для более быстрого достижения целевого уровня ХС ЛПНП, а в случае неэффективности – добавление PCSK9-таргетной терапии (алирокумаб, эволокумаб и инклисиран) [7].

Наши данные согласуются с данными многих исследователей. В частности, результаты изучения эффективности гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у 1671 госпитализированных пациентов в возрасте 67,0 (59,0; 74,0) лет с ИБС, свидетельствуют о монотерапии статинами у большинства пациентов (99,2%) и недостаточном приеме комбинированной терапии (в 0,8% случаев терапия статином/эзетимибом). Наиболее часто назначаемым статином оказался аторвастатин (74,6% от всех назначений) в дозе средней интенсивности. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП было достигнуто у 37,5% пациентов [8].

¹ Документированное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) – в анамнезе инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация и др. реваскуляризация на артериях, инсульт, транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевания периферических сосудов.

² Органические повреждения – протеинурия и/или + значимый фактор риска: курение/гиперхолестеринемия/артериальная гипертензия.

³ Хроническая болезнь почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м².

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ
не достигают целевого
уровня ХС ЛНП
на текущей* терапии¹

Снижение уровня ХС ЛНП
на **1 ммоль/л** снижает
риск сердечно-сосудистых
катастроф** на **22%²**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 416825/GENMED/DIG/0322/0

Группа компаний «Новartis» в России.
Ленинградский проспект, д.70,
г. Москва, 125315, Россия.
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.
russia.novartis_group@novartis.com
Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые
заболевания. * липидснижающей, ** инфаркта миокарда
и ишемического инсульта
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.
Гипотетический пациент

Аналогичные результаты представлены в Регистре пациентов с семейной гиперхолестеринемией ($n=1208$, возраст 54 ± 13 лет), согласно которым 27% пациентов получали гиполипидемическую терапию, из них 3% принимали комбинацию статина и эзетимиба, целевые уровни показателей липидного профиля были достигнуты у 6% лиц с очень высоким ССР [9].

Широко известны данные о процентном снижении уровня ХС ЛПНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии, так эзетемиб приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 15–20%, а при применении тройной гиполипидемической терапии (статинов, эзетимиба, ингибитор PCSK9) – на 85%, что еще раз подчеркивает необходимость корректной оценки липидного спектра, сердечно-сосудистых рисков у пациентов и индивидуального подхода к подбору терапии с учетом потенциальной приверженности к ней [3, 10].

Российские специалисты в области атеросклероза и липидснижающей терапии выделяют основные причины недостижения целей липидснижающей терапии в группах пациентов с очень высоким ССР:

- низкий уровень преемственности между стационарным и амбулаторным этапами оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим острый коронарный синдром (ОКС);
- низкий уровень преемственности между врачами разных специальностей, в частности, терапевтами, кардиологами, эндокринологами, гериатрами и др;
- высокая встречаемость (до 10%) тяжелых форм гиперхолестеринемии, включая семейные формы, особенно среди молодых пациентов, которые перенесли ОКС;
- недостаточная информированность врачей и населения о семейной гиперхолестеринемии;
- неудовлетворительная переносимость статинов у мультиморбидных пациентов, особенно на фоне осложненного течения сахарного диабета, хронической болезни почек, заболеваний печени [11, 12].

В настоящее время рекомендации по липидснижающей терапии включают «агрессивный» контроль уровня ХС ЛПНП даже при использовании ступенчатой комбинированной липидснижающей терапии, ориентиром для назначения которой является оценка суммарного ССР. Терапия в большинстве случаев начинается с монотерапии статинами в максимально рекомендуемой/переносимой дозе. В случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП показано добавление к статинотерапии эзетимиба. Если целевой уровень ХС ЛПНП также не достигнут на вышеописанной комбинации – показано добавление PCSK9-таргетной терапии (алирокумаб/эволокумаб/инклисиран). При этом важно помнить

о значимости приверженности терапии пациентов, так как это играет большую роль в достижении целевых показателей уровня ХС ЛПНП. В связи с этим к выбору гиполипидемической терапии необходимо подходить индивидуально, и в случаях, когда у пациентов очень высокого ССР отмечается недостаточная приверженность, влияющая на показатели ХС ЛПНП, следует отдавать предпочтение препарату инклисиран, введение которого требует 3 подкожных инъекций в первый год и 2 во второй и последующие годы, что не имеет прецедентов в кардиологии и обуславливает высокую приверженность к лечению у пациентов. Кроме того, такой режим терапии может существенно снижать нагрузку на специалистов системы здравоохранения, в связи с урежением частоты посещения пациентами клиник [6, 13].

Важно помнить о необходимости своевременной профилактики сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, так как именно ее отсутствие приводит к инвалидизации пациентов, обуславливает необходимость применения интенсивного и дорогостоящего медикаментозного лечения и ведет к экономическим потерям. В связи с этим многие аспекты профилактики стоят в приоритете деятельности врачей терапевтов, врачей общей практики, кардиологов и врачей других специальностей первичного звена здравоохранения [14].

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что целевые значения ХС ЛПНП не достигаются у 96,3% пациентов очень высокого ССР. Статины преобладают среди гиполипидемических средств при лечении этой категории пациентов, а комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая статины и эзетемиб или ингибитор PCSK9 и статины, а также моноклональные антитела в виде ингибиторов PCSK9 назначаются в единичных случаях. Для преодоления существующих недостатков необходим более детальный комплексный анализ гиполипидемической терапии и принципов ее назначения на амбулаторном этапе с участием большего количества пациентов. Повышение информированности врачей о современных подходах к назначению гиполипидемической терапии и улучшение знаний пациентов о существующем заболевании и принципах его профилактики также могут способствовать достижению целевых значений ХС ЛПНП.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.12.2022

- Sharapova O.V., Kicha D.I., Gerasimova L.I., Rukodaynyy O.V., Fomina R.V., Evzerikhina A.V. et al. Map analysis of morbidity and mortality from blood circulatory system diseases of the population of the Russian federation (2010-2019). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):56–68. [Russian: Шапапова О.В., Кича Д.И., Герасимова Л.И., Рукодайный О.В., Фомина Р.В., Евзерихина А.В. и др. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010-2019 гг.). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):56-68]. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68
- World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs). [Internet] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S. et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:6–29. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С. и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;2:6-29]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
- Susekov A.V. Topical issues concerning modern lipid-lowering therapy. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):20–7. [Russian: Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гиполипидемической терапии. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):20–7]. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201484
- Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29–37. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. Clinical recommendations Lipid metabolism disorders. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1#doc_a1. 2023. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. 2023. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1#doc_a1]
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *European Heart Journal*. 2022;43(8):830–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab718
- Gogolashvili N.G., Yaskevich R.A. Effectiveness of lipid-lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;20(8):82–90. [Russian: Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):82-90]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3135
- Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A. et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENES-SANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7–13. [Russian: Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А. др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;24(5):7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):121–93. [Russian: Mach F, Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. и др. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):121-93]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
- Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69–82. [Russian: Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):69–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Akhmedzhanov N.M., Voevoda M.I., Gurevich V.S. et al. Existing problems and new possibilities in the treatment of dyslipidemia Joint Conclusion Based on the Results of the Expert Council. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):169–72. [Russian: Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Ахмеджанов Н.М., Воевода М.И., Гуревич В.С. и др. Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий. Совместное заключение по итогам Экспертного совета. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(1):169-72]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-02
- State Register of Medicines. Instructions for the medical use of the drug Sibra (inclusion). LP-№(000689)-RG-RU. Av. at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%a1%d0%b8%d0%b1%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b0&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Сибрава (инклизирин). ЛП-№(000689)-(ПТ-РУ). Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%a1%d0%b8%d0%b1%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b0&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>]
- Starodubov V.I., Mishina O.S., Dvornikov A.S. Principles of organization of medical and social assistance to the population on the basis of the model 'Support of chronic patients throughout life' (using the example of patients with psoriasis). *Social aspects of public health*. 2015;3(43):1–13. [Russian: Стародубов В.И., Мишина О.С., Дворников А.С. Принципы организации медицинской и социальной помощи населению на основе модели «Сопровождение хронических больных на протяжении всей жизни» (на примере больных псориазом). Социальные аспекты здоровья населения. 2015;3(43):1-13]