

Оценка оптимального значения холестерина липопротеинов высокой плотности в когорте практически здоровых мужчин 40-59 лет (по данным 30-летнего проспективного наблюдения)

Белов В. В.¹, Меньщиков А. А.²

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Челябинск, Россия; ²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)». Челябинск, Россия

Цель. Определить связь между функциями 30-летней выживаемости и уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) у практически здоровых мужчин 40-59 лет и на ее основе определить оптимальное значение ХС ЛВП для данного контингента лиц.

Материал и методы. Обследованы 2177 мужчин 40-59 лет, составивших 72,3% от проживающих в одном из районов г. Челябинска. К здоровым отнесли 398 человек, для дальнейшего исследования отобраны 174 чел. (50%), 40 мужчин отказались от участия в проекте. В течение 30 лет наблюдались 134 чел. Всем участникам определяли уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП, другие биохимические показатели. Конечной точкой в проспективном наблюдении являлся факт смерти. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Excel, STATISTICA 10.0, SPSS17.0. Определяли показатели смертности с вычислением 95% доверительного интервала. Оценка функции выживаемости при различных уровнях ХС ЛВП в диапазоне значений от 0,3 до 2,0 ммоль/л проводилась по методу Каплана-Майера. Доверительные полосы функций выживаемости строились на основе непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Изучалась регрессионная зависимость

времени жизни индивида когорты от уровня ХС ЛВП с использованием модели Кокса.

Результаты. Функции 30-летней выживаемости у практически здоровых мужчин 40-59 лет демонстрируют четкую зависимость от уровня ХС ЛВП. Уровень ХС ЛВП 1,7 ммоль/л ассоциируется с наиболее благоприятными характеристиками функции 30-летней выживаемости. Указанный уровень ХС ЛВП является желательным у данного контингента лиц.

Заключение. Функция выживаемости демонстрирует величину экспозиции заданного уровня ХС ЛВП, а также начало, длительность и окончание периода статистически достоверного повышения выживаемости по сравнению и с более низкими значениями изученного параметра.

Ключевые слова: целевые уровни ХС ЛВП, когортное проспективное исследование, здоровые мужчины 40-59 лет, выживаемость.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 60–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-60-64>

Поступила 14/04-2014

Принята к публикации 13/02-2015

Evaluation of optimal high density cholesterol value in cohort of almost healthy men 40-59 years old (by the data of 30-year prospective observation)

Belov V.V.¹, Menshchikov A.A.²

¹SBEI HPE "South-Ural State Medical University" of the Healthcare Ministry, Chelyabinsk, Russia; ²SBEI HPE "South-Ural State Medical University (National Research University)". Chelyabinsk, Russia

Aim. To estimate the relation of the 30-year survival equation and levels of high-density cholesterol (HDL) in almost healthy men 40-59 years old and to define based on this data the optimal level of HDL for that category of persons.

Material and methods. Totally 2177 men studied at the age 40-59 y., that were 72,3% of all inhabitants of Chelyabinsk districts. As healthy were 398 marked, and for further study 174 persons selected (50%), of 40 refused to participate. During 30 years, we followed 134 men. All participants underwent the assessments of total cholesterol, low-density cholesterol, HDL, other biochemical parameters. As endpoint, we regarded the death. Statistics was done with Excel, STATISTICA 10.0, SPSS 17.0 software. We measured mortality rates with 95% confidence intervals. Survival equation by different levels of HDL in the range 0,3-2,0 mmol/l was done by the Kaplan-Meyer method. Confidence rows of

survival were built-up with non-parametric criteria of Kolmogorov-Smirnov. The regression dependence was studied for the life duration of an individ and the level of HDL using Cox model.

Results. Thirty-year mortality equations in almost healthy men of 40-59 y.o. demonstrate clear dependence on the HDL level. The level of HDL 1,7 mmol/l is associated with the most positive parameters of 30-year survival. The mentioned HDL level is desirable for this category of persons.

Conclusion. The survival equation demonstrates the value of an exposition of the set level of HDL, and the beginning, duration and cessation of statistically relevant increase of survival comparing to lower values of the studied parameter.

Key words: target HDL levels, cohort prospective study, healthy men 40-59 years old, survival.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 472-29-28

e-mail: menshikow@bk.ru

[Белов В. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Меньщиков А. А. — к.м.н., доцент кафедры туризма и социально-культурного сервиса (курортное дело), заслуженный врач РФ].

Несмотря на интенсивную терапию высокими дозами статинов и коррекцию модифицируемых факторов риска, риск основных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, которым показано лечение статинами [1], остается высоким и достигает 69% [2, 3].

Рекомендации ACC/АНА по лечению дислипидемии упрощают подход к адекватному контролю холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), подлежащим первичной и вторичной профилактике с использованием высоко интенсивной, умеренно интенсивной статинотерапии [4]. Многие авторы сходятся во мнении, что более широкое использование интенсивных режимов терапии статинами в выделенных группах приведет к снижению концентрации ХС ЛНП до 50%, что, однако, не решит проблему остаточного сердечно-сосудистого риска [5]. В качестве резерва оптимизации лечения дислипидемий исследователи указывают на необходимость изучения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [6].

Защитное действие ХС ЛВП было впервые продемонстрировано во Фремингемском исследовании. У лиц с высокой концентрацией общего ХС, но повышенным уровнем ХС ЛВП (1,7 ммоль/л), увеличение частоты ишемической болезни сердца (ИБС) не происходило. Повышение уровня ХС ЛВП на 1% ассоциировалось со снижением риска развития ИБС на 2-3%. В этом же исследовании при 12-летнем проспективном наблюдении было зарегистрировано достоверное повышение частоты развития инфаркта миокарда у лиц с низкими уровнями ХС ЛВП [7].

Вместе с тем вопрос оптимальных значений уровня ХС ЛВП не решен. В литературе в качестве низкого уровня ХС ЛВП указывается величина <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, высокого уровня >1,7 ммоль/л [8]. В России в качестве нормального уровня принята величина ХС ЛВП >1,0 ммоль/л для мужчин и >1,2 для женщин [9].

Не установлены желательные уровни ХС ЛВП для отдельных категорий пациентов, нет данных о характеристиках функций выживаемости в зависимости от исходного уровня ХС ЛВП у практически здоровых мужчин 40-59 лет [10]. Не установлено, как быстро развивается достоверный положительный эффект на выживаемость, длительность его действия при более высоких концентрациях ХС ЛВП. Не изучено, до какого уровня целесообразно повышать концентрацию ХС ЛВП среди различных категорий населения, в т.ч. среди практически здоровых мужчин 40-59 лет.

Цель настоящего исследования — определить связь между функциями 30-летней выживаемости, уровнями ХС ЛВП у практически здоровых мужчин 40-59 лет и на ее основе оценить оптимальное значение уровня ХС ЛВП для данного контингента лиц.

Материал и методы

Здоровые мужчины в возрасте 40-59 лет, приписанные к обслуживанию в поликлиниках Металлургического района г. Челябинска (n=3011), были намечены к исследованию. Обследовано 2177 чел. (72,3%). К ЗД отнесли 398 (16,0%). Это были лица, не предъявлявшие жалоб, при физикальном обследовании у них не обнаружено отклонений от нормальных значений, на электрокардиограмме (ЭКГ) отсутствовали кодируемые признаки по Миннесотскому коду, рутинные биохимические показатели не были отклонены от нормальных значений, уровень тиреотропного гормона оставался в норме. Артериальное давление <130/80 мм рт.ст. Из 398 чел. случайным образом отобраны 174 (50%) для дальнейшего исследования. 40 чел. отказались от дальнейшего участия в проекте. Выборка из практически ЗД для длительного проспективного наблюдения составила 134 (77,0%) чел.

Всем пациентам, включенным в проспективное исследование, дополнительно проводили клинические анализы плазмы крови: общий холестерин, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды, креатинин, билирубин, глюкоза натощак и через 2 часа после нагрузки 75,0 г моногидрата глюкозы, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, МВ-креатинфосфокиназа. Регистрацию ЭКГ в покое выполняли в 12 стандартных отведениях, пробы с физической нагрузкой (велозометрия) — при отсутствии противопоказаний. ЭКГ оценивали в соответствии с категориями Миннесотского кода.

Начальный этап обследования выборки мужчин из когорты ЗД продолжался в период с 03.04.1974г до 24.11.1978г. Отрезными точками периода наблюдения были 0 и 30 лет. Конечной точкой в проспективном наблюдении являлся факт смерти. Сведения об умерших устанавливали путем изучения врачебных свидетельств о смерти в районных отделениях ЗАГС г. Челябинска до 2000г, в дальнейшем данные получали при непосредственном контакте с родственниками умерших, уточнялись по “Журналу выдачи свидетельств о смерти” в территориальной участковой терапевтической службе. В ходе исследования 5 чел. выбыли в другие регионы страны, но исследователи не потеряли с ними и их родственниками контактов, что позволило получить полные данные о датах и причинах смертей с уточнениями по “Журналам выдачи свидетельств о смерти” в территориальных участковых терапевтических службах. Необходимая для анализа информация была получена обо всех пациентах, вклю-

Таблица 1

Оценка функций выживаемости в когорте здоровых мужчин 40-59 лет
в зависимости от уровня ХС ЛВП (30-летнее проспективное исследование)

Длительность наблюдения (лет)	ХС ЛВП (ммоль/л)				
	0,3	0,7	1,3	1,7	2,0
0	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1
2	0,975	0,988	0,996	0,998	0,999
3	0,870	0,936	0,977	0,990	0,994
4	0,844	0,922	0,972	0,987	0,993
5	0,818	0,909	0,967	0,985	0,991
6	0,769	0,882	0,957	0,981	0,989
7	0,697	0,842	0,941	0,973	0,985
8	0,652	0,816	0,931	0,969	0,982
9	0,529	0,738	0,899	0,954	0,973
10	0,490	0,712	0,887	0,948	0,970
11	0,490	0,712	0,887	0,948	0,970
12	0,417	0,660*	0,864	0,937	0,963
13	0,400	0,647*	0,858	0,934	0,962
14	0,323	0,584*	0,827 [†]	0,919	0,953
15	0,280	0,545*	0,808 [†]	0,909	0,947
16	0,253	0,520*	0,794 [†]	0,903	0,943
17	0,205	0,470*	0,767 [†]	0,889	0,935
18	0,183	0,446*	0,752 [†]	0,881	0,930
19	0,145	0,399*	0,724 [†]	0,866	0,921
20	0,105	0,344*	0,687 [†]	0,846	0,909
21	0,076	0,293	0,649 [†]	0,825	0,896
22	0,047	0,234	0,599 [†]	0,797	0,878
23	0,027	0,179	0,546 [†]	0,764	0,857
24	0,022	0,161	0,526 [†]	0,752	0,849
25	0,012	0,122	0,476 [†]	0,719 [‡]	0,828
26	0,004	0,073	0,397 [†]	0,664 [‡]	0,791
27	0,002	0,055	0,360 [†]	0,635 [‡]	0,771
28	0,001	0,032	0,298 [†]	0,584 [‡]	0,735
29	0	0,015	0,227	0,517 [‡]	0,685
30	0	0,008	0,186	0,473 [‡]	0,651

Примечание: * — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,3-0,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 12-20 лет, [†] — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,7-1,3 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 14-28 лет, [‡] — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 1,3-1,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 25-30 лет.

ченных в исследование. За период 30-летнего наблюдения умерли 100 (74,6%) чел.

При статической обработке использовали пакет прикладных программ Excel, STATISTICA 10, SPSS 17.0. Определяли показатели смертности, вычисляли 95% доверительные интервалы [11]. Доверительные полосы функций выживаемости строились на основе непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. При статической обработке в анализ включали данные первичного осмотра, лабораторно-инструментальных исследований, промежуточных ежегодных обследований, сведения из амбулаторных карт. Вычисление значений ХС ЛВП для оценки их влияния на функции выживаемости проводилось следующим образом: вначале была проведена оценка функции выживаемости по методу Каплана-Мейера, на основе которой построена регрессионная модель Кокса с дальнейшим включением в нее последова-

тельно повышающихся от минимального уровня значений ХС ЛВП так, чтобы кривые выживаемости оказались достоверно и существенно различающимися. Таковыми оказались уровни ХС ЛВП 0,3; 0,7; 1,3; 1,7; 2,0 ммоль/л.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена оценка функций выживаемости в когорте ЗД мужчин при варьировании независимой переменной величины ХС ЛВП.

Показан закономерный рост выживаемости с увеличением уровня ХС ЛВП. Сравнение 30-летних функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,3-0,7 ммоль/л показало достоверное увеличение выживаемости при уровне ХС ЛВП 0,7 ммоль/л

во всех временных точках 8-летнего периода, начиная с 12 лет до 20 лет (рисунок 1).

Анализ графического представления функций 30-летней выживаемости в когорте здоровых мужчин 40-59 лет показал раннее расхождение кривых дожития при повышающихся концентрациях ХС ЛВП, при этом кривые дожития демонстрировали экспозиции ХС ЛВП, при которых наблюдались начало, длительность и окончание статистически достоверных различий выживаемости.

Сравнение функций 30-летней выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,7 и 1,3 ммоль/л показало достоверное увеличение выживаемости при концентрации ХС ЛВП 1,3 ммоль/л во временных точках 15-летнего периода, начиная с 14 лет и до 28 лет наблюдения.

Сравнение функций 30-летней выживаемости при уровнях ХС ЛВП 1,3 ммоль/л и 1,7 ммоль/л показало достоверное повышение выживаемости во временных точках 6-летнего периода, начиная с 25-ти и до 30 лет наблюдения.

Дальнейшее повышение концентрации ХС ЛВП с 1,7 ммоль/л до 2,0 ммоль/л не сопровождалось существенными изменениями.

В Российских рекомендациях V пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза подчеркивается важность повышения уровня ХС ЛВП у пациентов умеренного и высокого риска [12]. Рекомендуются учитывать уровень ХС ЛВП при определении показателя риска по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Вместе с тем рекомендуемый уровень ХС ЛВП не изменился и составляет $\geq 1,0$ ммоль/л у мужчин, $\geq 1,2$ ммоль/л у женщин независимо от категории риска пациентов, хотя уже во Фремингемской шкале риска указано, что уровень ХС ЛВП > 60 мг/дл ($> 1,56$ ммоль/л) составляет 1 пункт шкалы ("отрицательный фактор риска"), а < 40 мг/дл ($< 1,03$ ммоль/л) — 2 пункта шкалы риска SCORE [13]. То есть уровень ХС ЛВП $< 1,03$ ммоль/л — это самостоятельный достоверный фактор риска ИБС, смертности и осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний.

Нормальные уровни липидов, целевые, желательные их концентрации определяются в популяциях с использованием скринирующих исследований и центильного метода. Повторные скрининги используются для оценки эффективности вмешательств. Был проведен мета-анализ 81 исследования, посвященных изучению точности метода по оценке эффективности профилактических программ, включая оценку приверженности пациентов, определение силы и пределов свидетельств адекватности отбора лиц с дислипидемиями [14]. Показаны естественные тренды уровней липидов при длительном наблюдении. Оказалось, что у 40% лиц (особенно детей, подростков, юношей) уровни ХС и ХС ЛНП при длительном наблюдении снизились до "нормальных" значений. Следовательно, включение их в профилактическую программу

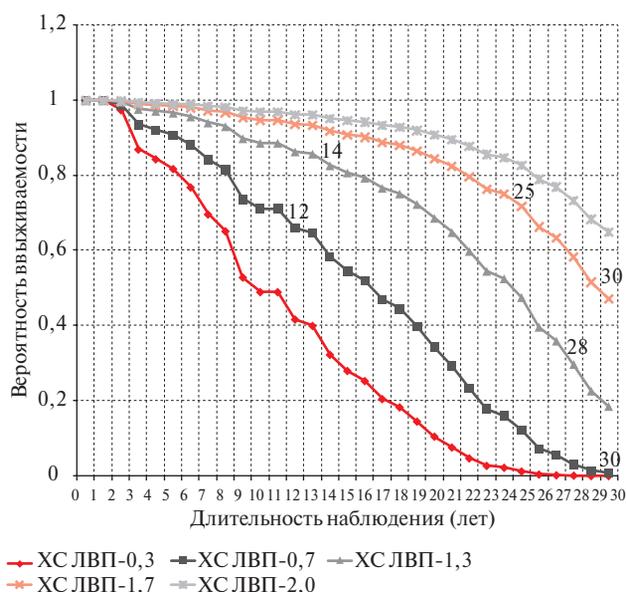


Рис.1 Функции 30-летней выживаемости в когорте ЗД мужчин 40-59 лет при различных уровнях ХС ЛВП.

было бы ошибочным. Важность этого положения усиливается тем обстоятельством, что первичная профилактика нередко сопровождается осложнениями (неадекватное снижение веса, проблемы с желудочно-кишечным трактом и др.). Многие исследователи указывают на необходимость совершенствования отбора лиц для включения их в длительные профилактические исследования, пересмотра верхних границ нормы, уточнения целевых уровней липидов с использованием различных методических подходов [15, 16].

Таким образом, концентрация ХС ЛВП — это важная профилактическая и терапевтическая цель. У практически ЗД мужчин 40-59 лет после исследования уровня липидов следует определить терапевтическую цель — повышение концентрации ХС ЛВП до 1,7 ммоль/л. Даже медленное повышение уровня ХС ЛВП целесообразно, учитывая наличие четкой связи между функциями выживаемости и концентрацией ХС ЛВП.

Заключение

Функции 30-летней выживаемости у практически ЗД мужчин 40-59 лет демонстрируют четкую зависимость от уровня ХС ЛВП.

Уровень ХС ЛВП 1,7 ммоль/л ассоциируется с наиболее благоприятными характеристиками функции 30-летней выживаемости. Указанный уровень ХС ЛВП является желательным, целевым у данного контингента лиц.

Функция 30-летней выживаемости у практически ЗД мужчин 40-59 лет демонстрирует экспозицию заданной концентрации ХС ЛВП, а также начало и длительность статистически достоверного повышения выживаемости в сравнении с более низкими значениями ХС ЛВП.

Литература

1. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014; 35(15):960-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehu107.
2. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 617-70. doi: 10.2147/VHRM.S37119.
3. Jameson K, Amber V, D'Oca K, et al. Impact of lipid-lowering therapy on the prevalence of dyslipidaemia in patients at high-risk of cardiovascular events in UK primary care — a retrospective database study. *Int J Clin Pract* 2013 Dec; 67(12):1228-37. doi: 10.1111/ijcp.12238.
4. Stone N J, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA Prevention Guideline: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults/ A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-S45. Published online before print November 12, 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
5. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, et al. Comparison of Application of the ACC/AHA Guidelines, Adult Treatment Panel III Guidelines, and European Society of Cardiology Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in a European Cohort. *JAMA* 2014; 9;311(14):1416-23. doi: 10.1001/jama.2014.2632.
6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
7. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8(3): 207-11.
8. Tot PP, Maky KK. Disorders of lipid metabolism. Ed VV Kucharchuk. M.: "GEOTAR-Media", 2010: 272p. Russian (Тот П. П., Мэки К. К. Нарушения липидного обмена: пер. с англ./под ред. В. В. Кухарчука. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2010. 272 с).
9. Kucharchuk VV. Cardiology: clinical guidelines Ed. Yu N. Belenkov, RG Oganov. 2-ed., corr. and suppl. M.: "GEOTAR-Media", 2009: 205-30. Russian (Кухарчук В. В. Кардиология: Клинические рекомендации/ под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова 2-е изд. испр. и доп. М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2009; 205-30).
10. Belov VV, Menschikov AA. Survival rate functions in cohorts of men aged 40-59 depending on presence of arterial hypertension and old myocardial infarction at various concentration of HDL-C (according to 30-year prospective study). *Atherosclerosis and dislipidemias* 2013; 3(12): 25-35. Russian (Белов В. В., Меньшиков А. А. Функции выживаемости в когортах мужчин 40-59 лет в зависимости от наличия артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта миокарда при различных концентрациях холестерина липопротеинов высокой плотности (по данным 30-летнего наблюдения). *Атеросклероз и дислипидемии* 2013; 12(3): 25-35).
11. Lang N, Sestic V. How To Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. M.: Prakticheskaja medicina; 2011. 480 p. Russian (Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. М: Практическая медицина; 2011. 480 с).
12. Diagnostics and correction of lipid disorders prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations (V revision). *Russ J Cardiol*, 2012; 4 (96), Suppl. 1: 32 p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации (V пересмотр). *Российский кардиологический журнал*, 2012; 4 (96), Приложение 1: 32 с).
13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
14. Haney EM, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force Pediatrics. 2007 Jul; 120(1):e189-214.
15. Klose G, Beil FU, Dieplinger H, et al. New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk. *Wien Klin Wochenschr* 2014 Mar; 126(5-6): 169-175. doi: 10.1007/s00508-014-0513-9.
16. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013 May; 34(17): 1279-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehs055.