

Оценка оптимального уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт миокарда (по данным 30-летнего мониторинга статуса жизни пациентов)

Белов В. В.¹, Меньшиков А. А.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Челябинск;

²ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)». Челябинск, Россия

Цель. Установить связь между функциями 30-летней выживаемости и концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) у мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и на основе полученных результатов определить оптимальный уровень ХС ЛВП для указанного контингента лиц.

Материал и методы. В исследование включены пациенты (n=141), перенесшие ИМ >6 мес. тому назад и наблюдавшиеся в поликлиниках Metallurgical district of the city of Chelyabinsk по III группе диспансерного учета. Перенесенный ИМ соответствовал типам 1, 2 Третьего универсального определения ИМ. Начальный этап исследования выборки мужчин, которые перенесли ИМ, продолжался с 03.06.1974 до 24.11.1975г. Отрезными точками наблюдения были 0 и 30 лет. Конечной точкой являлся факт смерти. Сведения об умерших устанавливали в ходе ежегодного мониторинга статуса жизни. За период наблюдения скончались 130 чел. (92,2%). Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана-Мейера, на основе которой построена регрессионная модель Кокса с включением в нее последовательно повышающихся от минимального значения уровня ХС ЛВП, чтобы кривые выживаемости оказались достоверно различающимися. Определяли 95% доверительные интервалы. Доверительные полосы функции выживаемости строились на основе непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова.

Результаты. Анализ функции 30-летней выживаемости у мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ, в зависимости от уровня ХС ЛВП показал наличие статистически значимой зависимости между выживаемостью и уровнями ХС ЛВП. Оптимальными концентрациями ХС ЛВП для выживаемости оказались значения ХС ЛВП $\geq 2,0$ ммоль/л. Показаны статистически значимые периоды различий выживаемости на кривых дожития при различных уровнях ХС ЛВП. Установлена возможность прогнозирования дожития до определенных времен

каждого пациента в зависимости от уровня ХС ЛВП. Исходные уровни ХС ЛВП определяют начало, длительность, окончание периодов статистически значимых различий выживаемости на кривых дожития.

Заключение. Анализ 30-летнего мониторинга статуса жизни когорты мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ, показал статистически значимую зависимость выживаемости от исходного уровня ХС ЛВП. Исходные концентрации ХС ЛВП являются оптимальными для выживаемости указанной когорты мужчин. Уровни ХС ЛВП 2,0-2,9 ммоль/л могут служить терапевтической целью для мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ. Функции 30-летней выживаемости в когорте мужчин среднего возраста, перенесших ИМ, позволяют определять вероятность дожития до определенных времен пациентов при данном уровне ХС ЛВП.

Ключевые слова: целевые уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, 30-летнее когортное исследование, мужчины 40-59 лет с перенесенным инфарктом миокарда, выживаемость, мониторинг жизни.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013г), соглашение № 02.А03.21.0011.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):82-89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-82-89>

Поступила 17/01-2018

Принята к публикации 11/05-2018

Рецензия получена 23/01-2018



Evaluation of the optimal values of cholesterol of high density lipoproteins in a cohort of men aged 40-59 with myocardial infarction (according to 30-year monitoring of the status of life)

Belov V. V.¹, Menshchikov A. A.²

¹South-Ural State Medical University. Chelyabinsk; ²South-Ural State University (national research university). Chelyabinsk, Russia

Aim. To establish connection between the functions of 30-year survival rate and concentration of cholesterol high density lipoproteins (C-HDL) in men aged 40-59 years with a past history of a myocardial infarction (MI) and relying on the obtained data to determine the optimal level of C-HDL for the specified cohort.

Material and methods. The study includes 141 patients who have had MI more than 6 months ago and observed in clinics of Metallurgical district of the city of Chelyabinsk within the third group of dispensary register. Specified MI cases refer to types 1, 2 of the Third universal definition of MI. The initial stage of study of the target group of men who

*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, Меньшиков А. А. — к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры социально-культурного сервиса и туризма Института спорта, туризма и сервиса, ORCID: 0000-0002-5801-5083].

have a past history of MI lasted from 03.06.1974 to 24.11.1975. Observation points were 0 and 30 years. The endpoint was death. Information about the dead established during the annual monitoring of the status of life. During the observation period 130 persons/92,2% died. Evaluation of survival was carried out according to the method of Kaplan-Meier, based on which a Cox regression model was built with the inclusion of successively higher minimum level of C-HDL, so that survival curves were significantly different. 95% confidence intervals were determined. The confidence bands of survival functions were built on the basis of on non-parametric Kolmogorov-Smirnov test.

Results. The analysis of the function of 30-year survival in men aged 40-59 with past history of MI, depending on the level of HDL-C showed: the presence of statistically significant relationships between survival and levels of HDL-C. Optimal concentrations of HDL cholesterol for survival were the values of HDL-C $\geq 2,0$ mmol/l. Statistically significant periods of survival differences are shown on survival curves at different levels of HDL-C. The possibility of prediction of survival of each patient to a certain time depending on the level HDL-C is determined. Initial levels of HDL-C determine the beginning, duration, end of periods of statistically significant survival differences on survival curves.

Conclusion. The analysis of 30-year monitoring of the life status of cohort of men aged 40-59 with past history of MI showed a statistically

significant dependence of survival on the initial level of HDL-C. The initial concentration of HDL-C are optimal for survival of indicated cohorts of men. HDL-C levels of 2,0-2,9 mmol/l can serve as a therapeutic target for men aged 40-59 with a past history of MI. The functions of 30-year survival in the cohort of middle-aged men who underwent MI, allow to determine the probability of survival of patients with this level of HDL-C to certain time.

Key words: target C-HDL levels, 30-year cohort prospective study, men aged 40-59 with past history of MI, survival, life monitoring.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was supported by Act 211 of the Government of the Russian Federation, contract № 02.A03.21.0011.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(1):82-89

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-82-89>

Belov V.V., Menshchikov A.A. ORCID: 0000-0002-5801-5083.

Received: 17/01-2018 **Revision Received:** 23/01-2018 **Accepted:** 11/05-2018

ДИ — доверительный интервал, ДП — доверительные полосы функций выживаемости, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Введение

Контроль концентраций плазменного холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП — “плохого холестерина”) в пределах целевых уровней является обязательным в когортах лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Однако достижение целевых уровней ХС ЛНП среди лиц с ИБС, высоким риском ССЗ лишь на 30-50% снижает риск развития сердечно-сосудистых событий. Резидуальный риск в ряде случаев достигает 69% [2].

В последние годы возрос интерес исследователей к “ЛВП-концепции”, согласно которой резидуальный риск возможно снизить путем повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП — “хорошего холестерина”). Во многих рандомизированных клинических исследованиях показана связь между концентрацией ХС ЛВП и риском ССЗ [3]. В 2014г исследователи провели мета-анализ, включавший 305158 человек, который показал, что уровень ХС ЛВП является сильным предиктором сердечно-сосудистых событий, что подтверждает ЛВП-гипотезу и является аргументом в пользу признания ХС ЛВП в качестве возможной терапевтической цели [4]. Другие авторы считают, что до сих пор отсутствуют достаточно убедительные данные, которые бы оценили эффект повышения уровня ХС ЛВП при первичной или вторичной профилактике ССЗ. Эксперты NCEP (National Cholesterol Education Program), ACC/АНА (American College of Cardiology/American Heart

Association) не считают достаточно доказанным положение о протективном действии ЛВП и, по их мнению, ХС ЛВП не может служить терапевтической целью; будущим исследователям еще предстоит доказать правильность ЛВП-гипотезы. До сих пор нет однозначных критериев, разделяющих уровни ХС ЛВП на низкий, оптимальный, что чрезвычайно важно в оценке сердечно-сосудистого риска, а также при проведении лечебно-профилактических мероприятий [1].

На основании результатов обследования 2980 китайцев >18 лет установлен уровень ХС ЛВП равный 1,04 ммоль/л как разделяющий: <1,04 ммоль/л — низкий, $\geq 1,04$ ммоль/л — идеальный [5]. В рекомендациях NCEP уровень ХС ЛВП <1,04 ммоль/л также считается низким. При этом низкий уровень ХС ЛВП влияет на определение риска по Фремингемской шкале: для пациентов с уровнем ХС ЛВП <1,04 ммоль/л при расчете 10-летнего риска добавляется 2 балла; при уровне ХС ЛВП $\geq 1,56$ ммоль/л вычитается 1 балл из общей суммы баллов. Вопрос о пороговых уровнях, оптимальной концентрации ХС ЛВП недостаточно изучен: мало информации по указанному направлению в когортах лиц с гендерными, возрастными особенностями, с наличием ССЗ. При этом указано, что дальнейшее повышение уровня ХС ЛВП >1,57 ммоль/л нецелесообразно. Оптимальный уровень ХС ЛВП не ясен и требует уточнения [2].

Целью настоящего исследования является изучение взаимосвязи между выживаемостью в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт

Таблица 1

Описательная статистика инструментально-лабораторных показателей
мужчин 40-59 лет в когорте ИМ (30-летнее наблюдение)

Показатель	M	SD	m	95% ДИ
Возраст на старте (n=141)	50,6	5,6	4,6	49,7-51,5
Длительность наблюдения (лет)	13,5	9,1	7,5	12,2-14,6
ИМТ, вес (кг)/рост (м ²)	26,1	3,2	2,5	25,6-26,6
САД, мм рт.ст.	117,3	11,9	9,4	115,3-119,3
ДАД, мм рт.ст.	76,3	8,2	6,8	74,9-77,7
ОХС, ммоль/л	6,7	1,4	1,2	6,50-6,90
ТГ, ммоль/л	1,47	0,57	0,40	1,36-1,56
ХС ЛВП, ммоль/л	1,33	0,48	0,40	1,25-1,41
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7	1,3	1,1	4,50-5,90
Возраст умерших (n=130)	64,2	9,5	7,6	62,6-65,8
Возраст выживших (n=11)	77,1	4,0	2,8	75,1-79,9
Медиана наблюдения (лет)	13,0			

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды.

миокарда (ИМ), и уровнем ХС ЛВП; на основе полученных данных — определение оптимального уровня ХС ЛВП, связанного с наиболее высокой выживаемостью в течение 30-летнего периода наблюдения.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели случайным образом сформирована 50% выборка из 396 мужчин 40-59 лет, перенесших >6 мес. назад ИМ без сочетания с артериальной гипертензией, наблюдаемых и находящихся на диспансерном учете в поликлиниках Металлургического района г. Челябинска. Перенесенный ИМ соответствовал типам 1, 2 Четвертого универсального определения ИМ [6]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Выборка составила 198 чел., которым проведены дополнительные исследования: оценены жалобы, история болезни, факторы риска ССЗ: артериальная гипертензия, индекс Кетле, статус курения, потребление алкоголя, низкая физическая активность [7]. Оценка электрокардиограммы проводилась с использованием Миннесотского кода. Определение и анализ липидного спектра у мужчин 40-59 лет в данной когорте описаны авторами ранее [8]. Критериями исключения явились:

- хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс ≥ 2 (n=12),
- жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости (n=8),
- постинфарктная стенокардия напряжения, функциональный класс ≥ 2 (n=17),
- клинически значимые хронические неинфекционные заболевания (n=8),
- лица, отказавшиеся участвовать в длительном наблюдении (n=11), всего — n=56.

Информированное согласие на длительный мониторинг получено у 141 человека, которые и составили ко-

горту наблюдения — 71,2% от намеченных к длительному мониторингу жизни. Начальный этап исследования выборки мужчин, перенесших ИМ, продолжался с 03.04.1974г до 24.11.1975г. Отрезными точками длины времени периода наблюдения были 0 и 30 лет. Конечной точкой в проспективном наблюдении являлся факт смерти. Сведения об умерших устанавливали путем ежегодного изучения врачебных свидетельств о смерти в районных отделах 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 человек выбыли в другие районы страны, но исследователи не потеряли контактов с ними и их родственниками, что позволило получить полные данные о дате и причинах смерти. Необходимая для анализа информация была получена обо всех включенных в исследование пациентах.

В ходе статистической обработки определяли 95% доверительные интервалы (95% ДИ). 95% доверительные полосы (95% ДП) функций выживаемости строились на основе непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. В анализ включали показатели первичного осмотра, лабораторно-инструментальных исследований, промежуточных ежегодных исследований, сведений из амбулаторных карт. Влияние ХС ЛВП на функции выживаемости оценивали во всей когорте с артериальной гипертензией по методу Каплана-Мейера, на основе которой построена регрессионная модель Кокса с включением в нее последовательно повышающихся от минимального уровня значений ХС ЛВП, чтобы кривые выживаемости оказались статистически значимо различающимися. Такowymi оказались уровни ХС ЛВП — 0,3; 0,7; 1,3; 1,7; 2,0 ммоль/л. При статической обработке использовали пакет прикладных программ Excel, STATISTICA 10, SSPS 17.0.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена общая характеристика когорты мужчин, включенных в длительное

Таблица 2
Ежегодная смертность от всех причин у мужчин 40-59 лет в когорте ИМ в зависимости от уровня ХС ЛВП (30-летний мониторинг жизни)

Годы наблюдения (лет)	Уровни ХС ЛВП (ммоль/л); (n)															
	0,3-0,69				0,7-1,29				1,30-1,69				1,70-1,99			
	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)
1	0	0	0	2	4,4	1,23-14,83	2	3,8	1,10-13,46	1	4,5	1,19-29,82	0	0	0	5
2	1	6,2	1,11-28,33	2	4,7	1,28-15,46	3	6,0	2,06-16,22	1	4,8	0,85-22,67	0	0	0	7
3	0	0	0	1	2,4	0,43-12,60	5	10,6	3,45-24,83	2	10,0	2,79-30,10	0	0	0	8
4	4	26,7	10,90-51,95	1	2,5	0,44-12,88	1	2,4	0,42-12,32	0	0	0	1	16,7	13,01-56,31	7
5	1	9,1	1,62-37,74	3	7,7	2,65-20,32	2	4,9	1,35-16,14	1	5,6	0,99-25,76	0	0	0	7
6	3	30,0	10,78-60,32	0	0	0	2	5,1	1,42-16,89	0	0	0	0	0	0	5
7	1	14,3	2,57-51,31	3	8,3	2,87-21,83	1	2,7	0,48-13,82	0	0	0	0	0	0	5
8	2	33,3	9,68-70,00	2	9,1	1,68-19,61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
9	1	25,0	4,56-69,94	2	6,4	1,79-20,72	1	2,8	0,49-14,17	1	5,9	1,05-26,98	0	0	0	5
10	0	0	0	0	0	0	1	2,9	0,51-14,53	0	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	1	3,4	0,61-17,18	1	2,9	0,52-14,92	0	0	0	0	0	0	2
12	0	0	0	7	25,0	12,68-43,36	1	3,0	0,54-15,32	0	0	0	0	0	0	8
13	0	0	0	5	23,8	10,63-45,09	2	6,2	1,79-20,72	1	6,2	1,11-28,33	1	20,0	3,62-62,45	9
14	2	66,7	20,77-93,85	2	12,5	3,50-36,02	2	6,7	1,85-21,32	1	6,7	1,19-29,82	2	50,0	15,00-85,00	9
15	0	0	0	1	7,1	0,39-11,57	2	7,1	1,98-22,65	2	14,3	4,01-39,94	0	0	0	5
16	0	0	0	3	23,1	8,18-50,26	1	3,9	0,68-18,89	0	0	0	0	0	0	4
17	0	0	0	3	30,0	10,78-60,32	3	12,0	4,17-29,96	0	0	0	0	0	0	6
18	0	0	0	1	14,3	2,57-51,31	2	9,1	2,53-27,81	0	0	0	0	0	0	3
19	0	0	0	1	16,7	3,01-56,35	2	10,0	2,79-30,10	0	0	0	0	0	0	3
20	1	100,0	20,65-100,00	2	40,0	11,76-76,93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
21	0	0	0	1	33,3	6,15-79,23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
22	0	0	0	0	0	0	3	16,7	5,84-39,22	0	0	0	0	0	0	3
23	0	0	0	1	50,0	9,45-90,55	1	6,7	1,19-29,82	1	8,3	1,49-35,39	0	0	0	3
24	0	0	0	1	100,0	20,65-100,00	1	7,1	1,27-31,47	0	0	0	0	0	0	2
25	0	0	0	0	0	0	4	30,8	12,68-57,63	0	0	0	0	0	0	4
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
27	0	0	0	0	0	0	2	22,2	6,32-54,74	0	0	0	0	0	0	2
28	0	0	0	0	0	0	4	57,1	25,05-84,18	0	0	0	0	0	0	4
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30,0	10,78-60,32	0	0	0	3
30	0	0	0	0	0	0	1	33,3	6,15-79,23	0	0	0	0	0	0	1
Всего	16	11,3	7,11-17,64	45	31,9	24,79-40,00	52	36,9	29,36-45,09	22	15,6	10,54-22,49	6	4,3	1,96-8,97	141
Умерли	16	12,3	7,72-19,06	45	34,6	26,99-43,13	50	38,5	30,54-47,04	15	11,5	7,12-18,17	4	3,1	1,20-7,64	130
Выжили	0	0	0	0	0	0	2	18,2	5,15-47,70	7	63,6	35,19-85,02	2	18,2	0,42-5,44	11

Примечание: n — количество умерших.

Таблица 3

Оценки функций выживаемости 30-летнего мониторинга жизни в когорте ИМ при различных уровнях ХС ЛВП

Период наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС ЛВП (ммоль/л)														
	0,3	0,7	1,3	1,7	2,0	0,3	0,7	1,3	1,7	2,0					
	Функции выживаемости					95% ДП		95% ДП		95% ДП		95% ДП		95% ДП	
						Н	В	Н	В	Н	В	Н	В	Н	В
0	1	1	1	1	1	0,885	1,114	0,885	1,114	0,885	1,114	0,885	1,114	0,885	1,114
1	0,948	0,973	0,982	0,988	0,990	0,833	1,062	0,858	1,087	0,874	1,099	0,873	1,102	0,875	1,104
2	0,877	0,935	0,979	0,97	0,977	0,762	0,991	0,820	1,049	0,837	1,051	0,855	1,084	0,862	1,091
3	0,795	0,888	0,922	0,948	0,959	0,680	0,909	0,773	1,002	0,801	1,006	0,833	1,062	0,844	1,073
4	0,727	0,848	0,877	0,928	0,944	0,612	0,841	0,733	0,962	0,777	0,984	0,813	1,042	0,829	1,058
5	0,655	0,804	0,864	0,905	0,927	0,540	0,769	0,689	0,918	0,753	0,917	0,790	1,019	0,812	1,041
6	0,604	0,770	0,855	0,888	0,913	0,489	0,718	0,655	0,884	0,722	0,892	0,773	1,002	0,798	1,027
7	0,551	0,734	0,832	0,869	0,898	0,436	0,665	0,619	0,848	0,681	0,875	0,754	0,983	0,783	1,012
8	0,505	0,702	0,816	0,852	0,884	0,390	0,619	0,587	0,816	0,614	0,856	0,737	0,966	0,769	0,998
9	0,449	0,661	0,796	0,828	0,865	0,334	0,563	0,546	0,775	0,594	0,802	0,713	0,942	0,750	0,979
10	0,438	0,652	0,769	0,824	0,862	0,323	0,552	0,537	0,766	0,573	0,793	0,709	0,938	0,747	0,976
11	0,417	0,636	0,735	0,814	0,854	0,302	0,531	0,521	0,750	0,532	0,771	0,699	0,928	0,739	0,968
12	0,337	0,569*	0,686	0,774	0,822	0,222	0,451	0,454	0,683	0,466	0,725	0,659	0,888	0,707	0,936
13	0,254	0,492*	0,647	0,725	0,781	0,139	0,368	0,377	0,606	0,422	0,709	0,610	0,839	0,666	0,895
14	0,185	0,417*	0,618 [†]	0,673	0,737	0,070	0,299	0,302	0,531	0,358	0,699	0,558	0,787	0,622	0,851
15	0,148	0,372*	0,576 [†]	0,639 [§]	0,709	0,033	0,262	0,257	0,486	0,301	0,655	0,524	0,753	0,594	0,823
16	0,122	0,337	0,536 [†]	0,610 [§]	0,684	0,007	0,236	0,222	0,451	0,288	0,596	0,495	0,724	0,569	0,798
17	0,087	0,283	0,477 [†]	0,564 [§]	0,644	-0,027	0,201	0,168	0,397	0,242	0,509	0,449	0,678	0,529	0,758
18	0,072	0,255	0,437 [†]	0,538 [§]	0,621	-0,042	0,186	0,140	0,369	0,216	0,482	0,423	0,652	0,506	0,735
19	0,058	0,228	0,408 [†]	0,511 [§]	0,597	-0,056	0,172	0,113	0,342	0,173	0,453	0,396	0,625	0,482	0,711
20	0,045	0,202	0,381 [†]	0,483	0,572	-0,069	0,159	0,087	0,316	0,125	0,405	0,368	0,597	0,457	0,686
21	0,041	0,192	0,368 [†]	0,473	0,563	-0,073	0,155	0,077	0,306	0,102	0,399	0,358	0,587	0,448	0,677
22	0,030	0,164	0,354 [†]	0,440	0,532	-0,084	0,144	0,049	0,278	0,098	0,379	0,325	0,554	0,417	0,646
23	0,021	0,136	0,335 [†]	0,405	0,499	-0,093	0,135	0,021	0,250	0,077	0,374	0,290	0,519	0,384	0,613
24	0,016	0,118	0,287 [†]	0,379	0,474	-0,098	0,130	0,003	0,232	0,067	0,317	0,264	0,493	0,359	0,588
25	0,008	0,082	0,263 [†]	0,322	0,418	-0,106	0,122	-0,032	0,196	0,032	0,296	0,207	0,436	0,303	0,532
26	0,007	0,074	0,229 [†]	0,307	0,404	-0,107	0,121	-0,040	0,183	0,016	0,233	0,192	0,421	0,289	0,518
27	0,004	0,060	0,201 [†]	0,278	0,374	-0,110	0,118	-0,054	0,174	0,001	0,218	0,163	0,392	0,259	0,488
28	0,001	0,033	0,153 [†]	0,212	0,303	-0,113	0,115	-0,081	0,147	-0,024	0,202	0,163	0,326	0,188	0,417
29	0	0,018	0,108 [†]	0,160	0,245	-0,114	0,114	-0,096	0,132	-0,033	0,168	0,168	0,274	0,130	0,359
30	0	0,014	0,075 [†]	0,146	0,227	-0,114	0,114	-0,100	0,126	-0,048	0,131	0,131	0,260	0,112	0,341

Примечание: * — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,3-0,7 ммоль/л, различия статистически значимы во временных точках наблюдения 12-15 лет, [†] — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,7-1,3 ммоль/л, различия статистически значимы во временных точках наблюдения 14-30 лет, [§] — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 1,3-1,7 ммоль/л, различия статистически значимы во временных точках наблюдения 15-19 лет, Н — нижняя граница ДП функции выживаемости, В — верхняя граница ДП функции выживаемости.

наблюдение ($n=141$). Обращают на себя внимание повышенные средние показатели массы тела, общего холестерина, ХС ЛНП.

В течение 30-летнего периода среди мужчин 40-59 лет когорты ИМ умерли 130 чел. (92,2%).

В таблице 2 приведена ежегодная смертность от всех причин у мужчин 40-59 лет в когорте ИМ в зависимости от уровня ХС ЛВП. Таблица 2 демонстрирует статистически значимое снижение 30-летней кумулятивной смертности от всех причин

у мужчин 40-59 лет в когорте ИМ при уровне ХС ЛВП 1,70-1,99 ммоль/л по сравнению с более низкими концентрациями.

Следует заметить, что группы мужчин, выделенные по уровню ХС ЛВП, не различались по исходному возрасту. Полученные результаты позволяют полагать, что оптимальными концентрациями ХС ЛВП для наиболее низкого уровня кумулятивной смертности от всех причин в когорте мужчин среднего возраста, перенесших ИМ, являются значения 2,00-2,99 ммоль/л.

В таблице 3 представлена оценка функций выживаемости в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ, при варьировании независимой переменной величины ХС ЛВП. Сравнение функций 30-летней выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,3 и 0,7 ммоль/л показало статистически значимое различие периодов выживаемости во всех временных точках в течение 4-х лет, начиная с 12 лет и до конца 15-летнего периода. Сравнение функций 30-летней выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,7 и 1,3 ммоль/л показало статистически значимое увеличение выживаемости при концентрации ХС ЛВП 1,3 ммоль/л во всех временных точках 17-летнего периода, начиная с 14-ти и до 30-ти лет наблюдения. При сравнении функций выживаемости в изучаемой когорте мужчин при исходных уровнях ХС ЛВП 1,3 и 1,7 ммоль/л отмечено статистически значимое увеличение периодов выживаемости при уровне ХС ЛВП 1,7 ммоль/л, по сравнению с 1,3 ммоль/л, во всех временных точках кривой дожития, начиная с 15-го до 20-го года наблюдения.

Рисунок 1 демонстрирует закономерный рост выживаемости с увеличением исходного уровня ХС ЛВП в указанной когорте мужчин. Кривая функции выживаемости при исходном уровне 1,7 ммоль/л на графике расположена выше, по сравнению с кривыми дожития при более низких значениях ХС ЛВП.

Сравнение функций выживаемости при исходных плазменных концентрациях ХС ЛВП 1,7 и 2,0 ммоль/л не выявило статистически значимых различий ни в одной из точек кривых дожития. Вместе с тем функция выживаемости в когорте мужчин 40-59 лет при уровне ХС ЛВП $\geq 2,0$ ммоль/л демонстрирует тенденцию к увеличению выживаемости, не достигая статистической значимости. Представленные данные не дают возможности определить верхний порог концентрации ХС ЛВП, выше которого происходит ухудшение результатов, хотя по данным ряда исследователей высокий уровень ХС ЛВП не только обладает превентивным действием, но, наоборот, может способствовать ухудшению состояния ($>2,0$ ммоль/л). Близкие результаты получены японскими авторами, которые в течение 20 лет наблюдали 7019 чел., при этом уровень ХС ЛВП не был ассоциирован с общей смертностью, смертностью от мозгового инсульта; высокий уровень ХС ЛВП (1,7 ммоль/л) был ассоциирован с протекцией ИБС, однако очень высокий уровень ХС ЛВП ($\geq 2,0$ ммоль/л) не сопровождался снижением сердечно-сосудистых событий [9].

Результаты анализа функции 30-летней выживаемости у мужчин 40-59 лет перенесших ИМ, в зависимости от уровня ХС ЛВП показали: наличие статистически значимой зависимости между выживаемостью и уровнями ХС ЛВП; оптимальными концентрациями ХС ЛВП для выживаемости

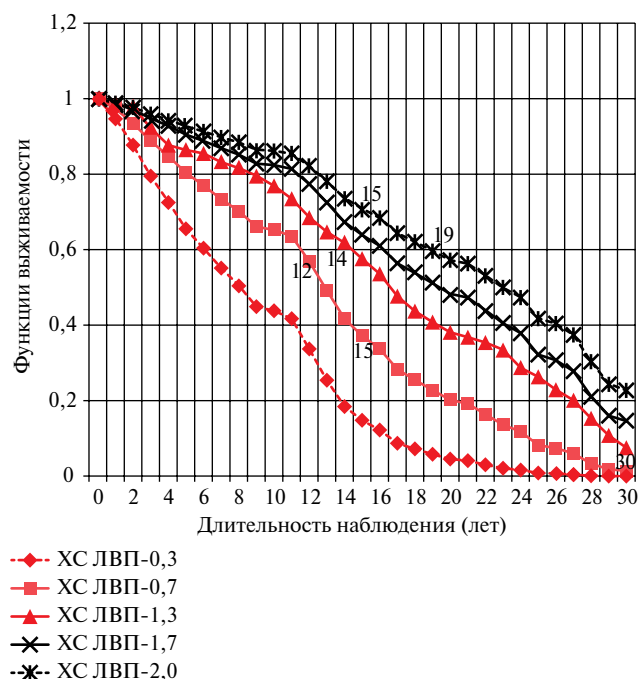


Рис. 1 Функции выживаемости 30-летнего мониторинга жизни в когорте мужчин 40-59 лет с перенесенным ИМ при различных уровнях ХС ЛВП (ммоль/л).

Примечание: цифры (годы) ограничивают периоды статистически значимых различий выживаемости.

оказались значения ХС ЛВП $\geq 2,0$ ммоль/л; выявлены статистически значимые периоды различий выживаемости на кривых дожития при разных уровнях ХС ЛВП; установлена возможность прогнозирования дожития до определенных времен каждого пациента в зависимости от уровня ХС ЛВП; исходные уровни ХС ЛВП определяют начало, длительность, окончание периодов статистически значимых различий выживаемости на кривых дожития.

Проведенные исследования: HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes), dal-OUTCOMES (Dalcetrapib Outcomes), ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), показали отсутствие повышения протекции ССЗ при медикаментозном повышении уровня ХС ЛВП. В дальнейшем было установлено, что содержание ХС в структуре комплекса ХС ЛВП не имеет существенного значения в превентивном действии — важное значение имеет функциональное состояние ЛВП (“здоровые ЛВП”), определяющие удаление избытка ХС из макрофагов сосудистой стенки, атеромы, активирование провоспалительных цитокинов, усиление синтеза оксида азота, простаглицлина, антикоагулянтов, снижение уровня системного воспаления. Дисфункция ЛВП является причиной

повышенного риска, а низкий уровень ХС ЛВП — одно из проявлений дисфункции ЛВП [10].

Крупнейшее зарегистрированное исследование с 22-летним периодом наблюдения, в котором проводилась вторичная профилактика ИМ безофибратом — VIP (Bezafibrate Infarction Prevention), и исследовалась связь между уровнями триглицеридов, ХС ЛВП и смертностью у 15355 пациентов с установленной ИБС, показало, что высокий уровень триглицеридов связан с повышенной долгосрочной смертностью у пациентов с установленной ИБС даже после полной подстройки факторов риска, включая низкий уровень ХС ЛВП ($<1,03$ ммоль/л) [11].

Существенный резидуальный риск у больных ССЗ, его исследование лежит в плоскости фармакомодуляции ЛВП-метаболизма — это руководящий принцип. В последние годы огромные ресурсы направляются на разработку новых фармакологических средств, чтобы увеличить уровень биосинтеза ЛВП, и модулировать их функции [12].

В США среди 6814 участников в возрасте 45–84 лет без клинических признаков ССЗ из 6 научно-исследовательских центров с первично низким уровнем ХС ЛВП ($<1,03$ ммоль/л) по сравнению с участниками с оптимальным уровнем ХС ЛВП ($>1,03$ ммоль/л) скорректированные соотношения рисков для смертности от всех причин, смертности от ИБС, ССЗ составили 2,25 (95% ДИ: 1,20–4,21 ($p=0,011$), 1,93 (95% ДИ: 1,11–3,34 ($p=0,020$)) и 1,11 (95% ДИ: 0,67–1,84 ($p=0,69$)), соответственно, но без различий в выживаемости (медиана периода наблюдения — 10,2 лет) [13].

В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные поиску оптимальных для выживаемости уровней ХС ЛВП в когорте мужчин 40–59 лет, перенесших ИМ. Как правило, идет речь о нормальных уровнях этого показателя в популяциях или критериях низкого уровня ХС ЛВП, в последние годы определяют градации уровня ХС ЛВП. Уровни ХС ЛВП 1,03–1,53 ммоль/л считают идеальными для больных сахарным диабетом 2 типа. В рамках ранее проведенного авторами исследования показано, что в когорте практически здоровых мужчин 40–59 лет оптимальные для выживаемости оказались значения ХС ЛВП 1,7 ммоль/л [8].

Проведено исследование [14] с использованием “больших данных”. В анализ включены результаты проспективного когортного исследования с участием 631762 чел. (средний возраст когорты 57,2 года), которые наблюдались в течение $4,9 \pm 0,4$ лет. Было установлено, что люди с более низкими уровнями ХС ЛВП независимо были связаны с более высоким риском ССЗ, с риском онкологических заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний. Вместе с тем, авторы нашли, что мужчины с высоким уровнем ХС ЛВП ($>1,82$ ммоль/л) подвержены риску смерти от некардиальных болезней, “существуют сложные взаимоотношения между ХС ЛВП и уровнями социально-демографических характеристик; ... уровень ХС ЛВП вряд ли представляет собой кардиоваскулярный специфический фактор риска, учитывая сходство в своих ассоциациях с сердечно-сосудистыми исходами”.

Полученные данные сравнения кумулятивной 30-летней смертности от всех причин позволяют считать, что уровень ХС ЛВП 2,0–2,9 ммоль/л это оптимальный уровень для профилактики общей смертности среди мужчин среднего возраста, перенесших ИМ.

Заключение

Анализ 30-летнего мониторинга статуса жизни когорты мужчин 40–59 лет, перенесших ИМ, показал статистически значимую зависимость выживаемости от исходного уровня ХС ЛВП. Исходные концентрации ХС ЛВП являются оптимальными для выживаемости указанной когорты мужчин.

Уровни ХС ЛВП 2,0–2,9 ммоль/л могут служить терапевтической целью для мужчин 40–59 лет, перенесших ИМ.

Функции 30-летней выживаемости в когорте мужчин среднего возраста, перенесших ИМ, позволяют определять вероятность дожития до определенных времен пациентов при данном уровне ХС ЛВП.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013г), соглашение № 02.A03.21.0011.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Matthew N, Ramachandran SV. Recent Update to the US Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison with International Guidelines. *Circulation*. 2016;133(18):1795–806. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021407.
- 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.
- Lin GM, Li YH, Lin CL, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol and low/normal body mass index are associated with increased mortality in coronary artery disease patients in Taiwan. *Circ J*. 2013;77(8):2079–87. doi:10.1253/circj.CJ-12-1511.
- Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499–506. doi:10.1001/jama.2012.6571.
- Ge P, Dong C, Ren X, et al. The High Prevalence of Low HDL-Cholesterol Levels and Dyslipidemia in Rural Populations in Northwestern China. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144104. doi:10.1371/journal.pone.0144104.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/

- American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF). Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. JACC. 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
7. Oganov RG, Boytsov SA. Editorial a. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Оганов Р.Г., Бойцов С.А. Редакционная с. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
8. Belov VV, Menshchikov AA. Survival of cohorts of cardiac patients and healthy men aged 40-59 years: the 30-year follow-up data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(2):74-9. (In Russ.) Белов В.В., Меньшиков А.А. Выживаемость когорт пациентов кардиологического профиля и здоровых мужчин в возрасте 40-59 лет (данные 30-летнего наблюдения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(2):74-9. doi: 10.15829/1728-8800-2013-2-74-79.
9. Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, et al. NIPPON DATA90 Research Group. The Relationship between Very High Levels of Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in a 20-Year Follow-Up Study of Japanese General Population. J Atheroscler Thromb. 2016;23(7):800-9. doi:10.5551/jat.33449.
10. Kingwell BA, Chapman MJ. Future of high-density lipoprotein infusion therapies: potential for clinical management of vascular disease. Circulation. 2013;128(10):1112-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002683.
11. Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, et al. Elevated Triglyceride Level Is Independently Associated With Increased All-Cause Mortality in Patients With Established Coronary Heart Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016; 9(2):100-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002104.
12. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2013;7(5):484-525. doi:10.1016/j.jacl.2013.08.001.
13. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, et al. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2016;183(10): 875-83. doi:10.1093/aje/kwv305.
14. Sharif S, van der Graaf Y, Nathoe H M et al. SMART Study Group. HDL cholesterol as a residual risk factor for vascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2016;39:1424-30. doi:10.2337/dc16-0155.