

10. Poldermans D., Bax J. J., Boersma E., et al. // European Heart Journal. — 2009. — Vol. 30. № 22. — P. 2769—812.

11. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. — 1996. — Vol. 3. — P. 1043—1065.

Контактная информация

Поминова Ирина Владимировна — заочный аспирант кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница», e-mail: ivpomtamb@mail.ru

УДК 616.12-008.331.1+616.127-005.4]-008.939-055.1

ФУНКЦИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ В КОГОРТАХ МУЖЧИН 40—59 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ (ПО ДАННЫМ 30-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)

А. А. Меньщиков

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск

Характеристики функций 30-летней выживаемости в когортах мужчин 40—59 лет — здоровых, больных гипертонической болезнью (ГБ), перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и их сочетанием, демонстрируют гетерогенность по началу, окончанию, длительности периодов достоверных различий кривых дожития с увеличением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Установлено влияние исходных концентраций ХС-ЛПВП на функции 30-летней выживаемости среди мужчин независимо от статуса сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Характер влияния уровня ХС-ЛПВП на 30-летнюю выживаемость у мужчин 40—59 лет зависит от статуса ССЗ и периодов наблюдения.

Ключевые слова: холестерин липопротеинов высокой плотности.

SURVIVAL FUNCTIONS IN COHORTS OF MEN AGED 40—59 WITH VARIOUS HDL CHOLESTEROL LEVEL DEPENDING ON THE STATUS OF HEALTH (ACCORDING TO 30-YEARS PROSPECTIVE STUDY)

A. A. Menshikov

Characteristics of functions of 30-years survival in the studied cohorts of men aged 40-59 with increased HDL-C content show heterogeneity in the beginning, termination, and duration of the periods of reliable difference in the survival curves. The effect of initial HDL-C concentration on the function of 30 years survival among men aged 40—59 irrespective of the CVD status is established. The nature of the effect of HDL-C level on the survival during 30 years period in men aged 40—59 depends on the CVD status and the prospective supervision periods.

Key words: cholesterol level depending.

Зависимость между концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) была показана в ряде исследований. Снижение уровня ХС-ЛПВП на 1 % связано с повышением риска развития ИБС на 2—3 %. Увеличение концентрации ХС-ЛПВП под действием некоторых лекарственных препаратов способствует снижению числа сердечно-сосудистых осложнений [12]. Другие авторы считают, что характер связи показателей липидного обмена с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прогнозом летальных исходов зависит в первую очередь от возраста пациента, наличия ССЗ, включая начальные стадии заболеваний [1]. Имеются единичные длительные проспективные исследования когорт дожития, в которых ХС-ЛПВП и ССЗ выступают как изучаемые прогностические факторы выживаемости [92]. Исследований по оценке функций

30-летней выживаемости, которые строятся в зависимости от уровня ХС-ЛПВП в когортах мужчин 40—59 лет, различавшихся по исходному статусу здоровья, в литературе нами не выявлено.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение взаимосвязи функций 30-летней выживаемости с уровнем ХС-ЛПВП у мужчин 40—59 лет с различным статусом здоровья.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели были сформированы случайным образом четыре репрезентативные выборки мужчин в возрасте 40—59 лет, проживавших в Металлургическом районе г. Челябинска, различавшихся по статусу здоровья: практически здоровые [ЗД, 174 чел.], пациенты с гипертонической болезнью

(ГБ) [Г, 149 чел.], перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) [И, 198 чел.], пациенты с сочетанием перенесенного ИМ и ГБ [ИГ, 154 чел.]. Перенесенный ИМ соответствовал типам 1, 2 Третьего универсального определения инфаркта миокарда [6]. Критериями исключения при формировании когорт были жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости ишемического генеза, перенесенный ишемический или геморрагический инсульт и его осложнения, клинически значимая сердечная недостаточность — функциональный класс (ФК) 2—4. По возрастной структуре изученные когорты не различались. Подробно методика формирования выборок из соответствующих когорт ЗД, Г, И, ИГ для 30-летнего проспективного наблюдения опубликована нами ранее [5]. Начальный этап обследования мужчин из сформированных когорт ЗД, Г, И, ИГ продолжался в период с 03.04.1974 г. до 24.11.1978 г. Отрезными точками периода наблюдения были 0 и 30 лет. Конечной точкой в проспективном наблюдении являлся случай смерти.

В изученных когортах с помощью регрессионной модели Кокса вычислены функции 30-летней выживаемости, установлен показатель, оказывающий наиболее значимое влияние на функции выживаемости — ХС-ЛПВП, вычислены функции выживаемости при различных исходных уровнях ХС-ЛПВП. Для сравнения выживаемости во временных точках, периодах кривых дожития при различных значениях ХС-ЛПВП вычислялись доверительные полосы функций выживаемости с использованием критерия Колмогорова-Смирнова [4].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Excel, STADIA 6.3, SPSS 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За 30-летний период наблюдения получены данные о 545 пациентах, из них 134 чел. (77,0 %) из когорты ЗД, 142 чел. (95,3 %) — Г, 141 чел. (71,2 %) — И, 128 чел. (83,1 %) — ИГ. В течение периода наблюдения умерло 435 чел. (79,8 %), в т. ч. в когорте ЗД — 100 чел. (74,6 %), Г — 102 чел. (71,8 %), И — 130 (92,2 %), ИГ — 103 чел. (80,5 %); выжившие в когортах ЗД, Г, И, ИГ составили 34 чел. (24,4 %), 40 чел. (28,2 %), 11 чел. (7,8 %) и 25 чел. (19,5 %) соответственно. 30-летняя кумулятивная выживаемость оказалась достоверно ниже в когорте И, по сравнению с когортами ЗД, Г, ИГ. Достоверных различий 30-летней выживаемости в когортах ЗД, Г, ИГ не выявлено.

В табл. 1 представлена оценка функций выживаемости с 95 % доверительными полосами в когорте ЗД при варьировании независимой переменной величины ХС-ЛПВП. С увеличением исходной концентрации ХС-ЛПВП оценки функций 30-летней выживаемости у здоровых мужчин закономерно нарастают. Периоды достоверного повышения выживаемости при увеличении исходного уровня ХС-ЛПВП варьируют от 6 до 15 лет. При увеличении исходного уровня ХС-ЛПВП с 0,3 до

0,7 ммоль/л период достоверного роста выживаемости составил 9 лет, с 0,7 до 1,3 ммоль/л — 15 лет, с 1,3 до 1,7 ммоль/л — 6 лет, при этом начало периодов достоверного роста выживаемости наступало на 12, 14 и 25-м годах наблюдения соответственно (табл. 1). По данным табл. 1, оценки функций 30-летней выживаемости при концентрации ХС-ЛПВП 0,7 ммоль/л в когорте ЗД достоверно выше по сравнению с оценками кривой дожития при концентрации ХС-ЛПВП 0,3 ммоль/л во временных точках, начиная с 12-го и до 20-го года наблюдения включительно.

Сравнение оценок функций выживаемости при концентрациях ХС-ЛПВП 1,3 и 0,7 ммоль/л показывает достоверное различие их в период наблюдения, начиная с 14-го и до 28-го года (более высокие значения при уровне ХС-ЛПВП 1,3 ммоль/л). Значения оценок функций выживаемости мужчин с уровнями ХС-ЛПВП 1,7 и 1,3 ммоль/л демонстрируют достоверные различия их в период с 25-го по 30-й годы наблюдения (более высокие значения при уровне ХС-ЛПВП 1,7 ммоль/л). Выживаемость среди исходно здоровых мужчин 40—59 лет с уровнями ХС-ЛПВП 1,7 и 2,0 ммоль/л во всех временных точках 30-летнего периода наблюдения не имела существенных различий.

В табл. 2 приведены оценки функций 30-летней выживаемости с 95 % доверительными полосами в когорте Г при различных концентрациях ХС-ЛПВП. Данные свидетельствуют о наличии существенной связи между функцией 30-летней выживаемости и уровнем ХС-ЛПВП. Функции выживаемости в когорте мужчин с АГ при концентрациях ХС-ЛПВП 1,3 и 0,7 ммоль/л демонстрируют период достоверных различий выживаемости в течение 17 лет (с 14-го по 30-й год наблюдения). Выживаемость в каждой временной точке указанного периода кривой дожития достоверно выше при уровне ХС-ЛПВП 1,3 ммоль/л по сравнению с выживаемостью при уровне ХС-ЛПВП 0,7 ммоль/л. Различие в уровне ХС-ЛПВП на 0,4 ммоль/л (сравнение функции выживаемости в когорте Г с уровнями ХС-ЛПВП 1,7 и 1,3 ммоль/л) ассоциировано с периодом достоверных различий выживаемости в течение 11 лет (с 20-го по 30-й год наблюдения). Функции выживаемости среди мужчин когорты Г с концентрациями ХС-ЛПВП 1,7 и 2,0 ммоль/л существенно не различались. Повышение концентрации ХС-ЛПВП у мужчин 40—59 лет в когорте Г до 1,7 ммоль/л сопровождается ростом выживаемости, дальнейшее повышение ХС-ЛПВП не привело к увеличению выживаемости.

Вероятно, у мужчин с АГ в возрасте 40—59 лет повышение уровня ХС-ЛПВП целесообразно до 1,7 ммоль/л.

В табл. 3 представлена оценка функций выживаемости мужчин 40—59 лет когорты И с 95 % доверительными полосами, вычисленными при различных значениях независимой переменной концентрации ХС-ЛПВП. Установлено, что с увеличением концентрации ХС-ЛПВП до 1,7 ммоль/л в когорте И выживаемость закономерно

Таблица 1

Оценка функций выживаемости в когорте ЗД при различных уровнях ХС-ЛПВП

Год наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС-ЛПВП, ммоль/л														
	0,3					0,7					1,3				
	Функции выживаемости					95 % ДП									
	2	3	4	5	6	Н	В	Н	В	Н	В	Н	В	Н	В
0	1	1	1	1	1	0,882	1,117	0,882	1,117	0,882	1,117	0,882	1,117	0,882	1,117
1	1	1	1	1	1	0,882	1,117	0,882	1,117	0,882	1,117	0,882	1,117	0,882	1,117
2	0,975	0,988	0,996	0,998	0,999	0,857	1,092	0,870	1,105	0,878	1,113	0,880	1,11	0,881	1,116
3	0,870	0,936	0,977	0,990	0,994	0,752	0,987	0,818	1,053	0,859	1,094	0,872	1,107	0,8765	1,111
4	0,844	0,922	0,972	0,987	0,993	0,726	0,961	0,804	1,039	0,854	1,089	0,869	1,104	0,875	1,110
5	0,818	0,909	0,967	0,985	0,991	0,700	0,935	0,791	1,026	0,849	1,084	0,867	1,102	0,873	1,108
6	0,769	0,882	0,957	0,981	0,989	0,651	0,886	0,764	0,999	0,839	1,074	0,863	1,098	0,871	1,106
7	0,697	0,842	0,941	0,973	0,985	0,579	0,814	0,724	0,959	0,823	1,058	0,855	1,090	0,867	1,102
8	0,652	0,816	0,931	0,969	0,982	0,534	0,769	0,698	0,933	0,813	1,048	0,851	1,086	0,864	1,099
9	0,529	0,738	0,899	0,954	0,973	0,411	0,646	0,620	0,855	0,781	1,016	0,836	1,071	0,855	1,090
10	0,490	0,712	0,887	0,948	0,970	0,372	0,607	0,594	0,829	0,769	1,004	0,830	1,065	0,852	1,087
11	0,490	0,712	0,887	0,948	0,970	0,372	0,607	0,594	0,829	0,7695	1,004	0,830	1,065	0,852	1,087
12	0,417	0,660*	0,864	0,937	0,963	0,299	0,534	0,542	0,777	0,7465	0,981	0,819	1,054	0,845	1,080
13	0,400	0,647*	0,858	0,934	0,962	0,282	0,517	0,529	0,764	0,7405	0,975	0,816	1,051	0,844	1,079
14	0,323	0,584*	0,827 [†]	0,919	0,953	0,205	0,440	0,466	0,701	0,709	0,944	0,801	1,036	0,835	1,070
15	0,280	0,545*	0,808 [†]	0,909	0,947	0,162	0,397	0,427	0,662	0,690	0,925	0,791	1,026	0,829	1,064
16	0,253	0,520*	0,794 [†]	0,903	0,943	0,135	0,370	0,402	0,637	0,676	0,911	0,785	1,020	0,825	1,060
17	0,205	0,470*	0,767 [†]	0,889	0,935	0,087	0,322	0,352	0,587	0,649	0,884	0,771	1,006	0,817	1,052
18	0,183	0,446*	0,752 [†]	0,881	0,93	0,065	0,300	0,328	0,563	0,634	0,869	0,763	0,998	0,812	1,047
19	0,145	0,399*	0,724 [†]	0,866	0,921	0,027	0,262	0,281	0,516	0,606	0,841	0,748	0,983	0,803	1,038
20	0,105	0,344*	0,687 [†]	0,846	0,909	-0,011	0,223	0,226	0,461	0,569	0,804	0,728	0,963	0,791	1,026
21	0,076	0,293	0,649 [†]	0,825	0,896	-0,041	0,193	0,175	0,410	0,531	0,766	0,707	0,942	0,778	1,013
22	0,047	0,234	0,599 [†]	0,797	0,878	-0,070	0,164	0,116	0,351	0,481	0,716	0,679	0,914	0,760	0,995
23	0,027	0,179	0,546 [†]	0,764	0,857	-0,090	0,144	0,061	0,296	0,428	0,663	0,646	0,881	0,739	0,974
24	0,022	0,161	0,526 [†]	0,752	0,849	-0,095	0,139	0,043	0,278	0,408	0,643	0,634	0,869	0,731	0,966
25	0,012	0,122	0,476 [†]	0,719 [‡]	0,828	-0,105	0,129	0,004	0,239	0,358	0,593	0,601	0,836	0,710	0,945
26	0,004	0,073	0,397 [†]	0,664 [‡]	0,791	-0,113	0,121	-0,044	0,190	0,279	0,514	0,546	0,781	0,673	0,908
27	0,002	0,055	0,360 [†]	0,635 [‡]	0,771	-0,115	0,119	-0,062	0,172	0,242	0,477	0,517	0,752	0,653	0,888
28	0,001	0,032	0,298 [†]	0,584 [‡]	0,735	-0,116	0,118	-0,085	0,149	0,180	0,415	0,466	0,701	0,617	0,852
29	0	0,015	0,227	0,517 [‡]	0,685	-0,117	0,117	-0,102	0,132	0,109	0,344	0,399	0,634	0,567	0,802
30	0	0,008	0,186	0,473 [‡]	0,651	-0,117	0,11	-0,109	0,125	0,068	0,303	0,355	0,590	0,533	0,768

Примечание. Здесь и далее:

ДП — доверительная полоса функции выживаемости;

Н — нижняя граница доверительной полосы функции выживаемости;

В — верхняя граница доверительной полосы функции выживаемости.

* $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 0,3—0,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 12—20 лет;

† $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 0,7—1,3 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 14—28 лет;

‡ $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 1,3—1,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 25—30 лет.

Таблица 2

Оценка функций выживаемости в когорте Г при различных уровнях ХС-ЛПВП

Год наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС-ЛПВП, ммоль/л														
	0,3					0,7					1,3				
	Функции выживаемости					95 % ДП									
	2	3	4	5	6	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	0,974	0,986	0,992	0,998	0,999	0,859	1,088	0,871	1,100	0,877	1,106	0,883	1,112	0,884	1,113
2	0,948	0,972	0,985	0,996	0,998	0,833	1,062	0,857	1,086	0,870	1,099	0,881	1,110	0,883	1,112
3	0,921	0,958	0,977	0,993	0,997	0,806	1,035	0,843	1,072	0,862	1,091	0,878	1,107	0,882	1,111
4	0,869	0,928	0,961	0,987	0,996	0,754	0,983	0,813	1,042	0,846	1,075	0,872	1,101	0,881	1,110
5	0,816	0,898	0,944	0,984	0,994	0,701	0,930	0,783	1,012	0,829	1,058	0,869	1,098	0,879	1,108
6	0,816	0,898	0,944	0,984	0,994	0,701	0,930	0,783	1,012	0,829	1,058	0,869	1,098	0,879	1,108
7	0,803	0,891	0,940	0,982	0,993	0,688	0,917	0,776	1,005	0,825	1,054	0,867	1,096	0,878	1,107
8	0,741	0,853	0,918	0,976	0,991	0,626	0,855	0,738	0,967	0,803	1,032	0,861	1,090	0,876	1,105
9	0,680	0,816	0,896	0,969	0,988	0,565	0,794	0,701	0,930	0,781	1,010	0,854	1,083	0,873	1,102

Год наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС-ЛПВП, ммоль/л																								
	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						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16										
10	0,643	0,792	0,882	0,965	0,986	0,528	0,757	0,677	0,906	0,767	0,996	0,850	1,079	0,871	1,100										
11	0,594	0,76	0,862	0,959	0,984	0,479	0,708	0,645	0,874	0,747	0,976	0,844	1,073	0,869	1,098										
12	0,558	0,735	0,847	0,954	0,982	0,443	0,672	0,620	0,849	0,732	0,961	0,839	1,068	0,867	1,096										
13	0,446	0,652	0,794	0,937	0,975	0,331	0,560	0,537	0,766	0,679	0,908	0,899	1,051	0,860	1,089										
14	0,401	0,617	0,771*	0,929	0,971	0,286	0,515	0,502	0,731	0,656	0,885	0,814	1,043	0,856	1,085										
15	0,379	0,599	0,759*	0,924	0,970	0,264	0,493	0,484	0,713	0,644	0,873	0,809	1,038	0,855	1,084										
16	0,347	0,572	0,740*	0,918	0,967	0,232	0,461	3,457	0,686	0,625	0,854	0,803	1,032	0,852	1,081										
17	0,326	0,553	0,727*	0,913	0,965	0,211	0,440	3,438	0,667	0,612	0,841	0,798	1,027	0,850	1,079										
18	0,267	0,498	0,687*	0,899	0,959	0,152	0,381	0,383	0,612	0,572	0,801	3,784	1,013	0,844	1,073										
19	0,249	0,479	0,673*	0,893	0,957	0,134	0,363	0,364	0,593	0,558	0,787	0,778	1,007	0,842	1,071										
20	0,203	0,431	0,635*	0,879 [†]	0,951	0,088	0,317	0,316	0,545	0,520	0,749	0,764	0,993	0,836	1,065										
21	0,162	0,382	0,596*	0,863 [†]	0,944	0,047	0,276	0,267	0,496	0,481	0,710	0,748	0,977	0,829	1,058										
22	0,139	0,352	0,570*	0,852 [†]	0,939	0,024	0,253	0,237	0,466	0,455	0,684	0,737	0,966	0,824	1,053										
23	0,087	0,275	0,499*	0,821 [†]	0,926	-0,020	0,201	0,160	0,389	0,384	0,613	0,706	0,935	0,811	1,040										
24	0,061	0,229	0,451*	0,798 [†]	0,915	-0,050	0,175	0,114	0,343	0,336	0,565	0,683	0,912	0,800	1,029										
25	0,043	0,190	0,409*	0,775 [†]	0,905	-0,071	0,157	0,075	0,304	0,294	0,523	0,660	0,889	0,790	1,019										
26	0,022	0,134	0,338*	0,735 [†]	0,886	-0,092	0,136	0,019	0,248	0,223	0,452	0,620	0,849	0,771	1,000										
27	0,011	0,091	0,275*	0,693 [†]	0,866	-0,103	0,125	-0,023	0,205	0,160	0,389	0,578	0,807	0,751	0,980										
28	0,009	0,081	0,258*	0,680 [†]	0,860	-0,105	0,123	-0,033	0,195	0,143	0,372	0,565	0,794	0,745	0,974										
29	0,009	0,081	0,258*	0,680 [†]	0,860	-0,105	0,123	-0,033	0,195	0,143	0,372	0,565	0,794	0,745	0,974										
30	0,007	0,072	0,242*	0,668 [†]	0,854	-0,107	0,121	-0,042	0,186	0,127	0,356	0,553	0,782	0,739	0,968										

* $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 0,7—1,3 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 14—30 лет;

[†] $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 1,3—1,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 20—30 лет.

Таблица 3

Оценка функций выживаемости в когорте И при различных уровнях ХС-ЛПВП

Год наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС-ЛПВП, ммоль/л																								
	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						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16										
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	0,974	0,988	0,990	0,833	1,062	0,858	1,087	0,859	1,088	0,873	1,102	0,875	1,104										
2	0,877	0,935	0,937	0,97	0,977	0,762	0,991	0,820	1,049	0,822	1,051	0,855	1,084	0,862	1,091										
3	0,795	0,888	0,892	0,948	0,959	0,680	0,909	0,773	1,002	0,777	1,006	0,833	1,062	0,844	1,073										
4	0,727	0,848	0,853	0,928	0,944	0,612	0,841	0,733	0,962	0,730	0,967	0,813	1,042	0,829	1,058										
5	0,655	0,804	0,810	0,905	0,927	0,540	0,769	0,689	0,918	0,695	0,924	0,790	1,019	0,812	1,041										
6	0,604	0,770	0,777	0,888	0,913	0,489	0,718	0,655	0,884	0,662	0,891	0,773	1,002	0,798	1,027										
7	0,551	0,734	0,742	0,869	0,898	0,436	0,665	0,619	0,848	0,627	0,856	0,754	0,983	0,783	1,012										
8	0,505	0,702	0,711	0,852	0,884	0,390	0,619	0,587	0,816	0,596	0,825	0,737	0,966	0,769	0,998										
9	0,449	0,661	0,670	0,828	0,865	0,334	0,563	0,546	0,775	0,555	0,784	0,713	0,942	0,750	0,979										
10	0,438	0,652	0,662	0,824	0,862	0,323	0,552	0,537	0,766	0,547	0,776	0,709	0,938	0,747	0,976										
11	0,417	0,636	0,646	0,814	0,854	0,302	0,531	0,521	0,750	0,531	0,760	0,699	0,928	0,739	0,968										
12	0,337	0,569*	0,581	0,774	0,822	0,222	0,451	0,454	0,683	0,466	0,695	0,659	0,888	0,707	0,936										
13	0,254	0,492*	0,505	0,725	0,781	0,139	0,368	0,377	0,606	0,390	0,619	0,610	0,839	0,666	0,895										
14	0,185	0,417*	0,430 [†]	0,673	0,737	0,070	0,299	0,302	0,531	0,315	0,544	0,558	0,787	0,622	0,851										
15	0,148	0,372*	0,386 [†]	0,639 [‡]	0,709	0,033	0,262	0,257	0,486	0,271	0,500	0,524	0,753	0,594	0,823										
16	0,122	0,337	0,350 [†]	0,61 [†]	0,684	0,007	0,236	0,222	0,451	0,235	0,464	0,495	0,724	0,569	0,798										
17	0,087	0,283	0,295 [†]	0,564 [‡]	0,644	-0,027	0,201	0,168	0,397	0,180	0,409	0,449	0,678	0,529	0,758										
18	0,072	0,255	0,268 [†]	0,538 [‡]	0,621	-0,042	0,186	0,140	0,369	0,153	0,382	0,423	0,652	0,506	0,735										
19	0,058	0,228	0,240 [†]	0,511 [‡]	0,597	-0,056	0,172	0,113	0,342	0,125	0,354	0,396	0,625	0,482	0,711										
20	0,045	0,202	0,213 [†]	0,483	0,572	-0,069	0,159	0,087	0,316	0,098	0,327	0,368	0,597	0,457	0,686										
21	0,041	0,192	0,204 [†]	0,473	0,563	-0,073	0,155	0,077	0,306	0,089	0,318	0,358	0,587	0,448	0,677										
22	0,030	0,164	0,175 [†]	0,440	0,532	-0,084	0,144	0,049	0,278	0,060	0,289	0,325	0,554	0,417	0,646										
23	0,021	0,136	0,146 [†]	0,405	0,499	-0,093	0,135	0,021	0,250	0,031	0,260	0,290	0,519	0,384	0,613										

Год наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС-ЛПВП, ммоль/л															
	0,3					0,7					1,3					
	1,7					2,0					95 % ДП					
	Функции выживаемости					95 % ДП					95 % ДП					
	Н		В		Н		В		Н		В		Н		В	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
24	0,016	0,118	0,127 [†]	0,379	0,474	-0,098	0,130	0,003	0,232	0,012	0,241	0,264	0,493	0,359	0,588	
25	0,008	0,082	0,090 [†]	0,322	0,418	-0,106	0,122	-0,032	0,196	-0,024	0,204	0,207	0,436	0,303	0,532	
26	0,007	0,074	0,081 [†]	0,307	0,404	-0,107	0,121	-0,040	0,183	-0,033	0,195	0,192	0,421	0,289	0,518	
27	0,004	0,060	0,066 [†]	0,278	0,374	-0,110	0,118	-0,054	0,174	-0,048	0,180	0,163	0,392	0,259	0,488	
28	0,001	0,033	0,037 [†]	0,212	0,303	-0,113	0,115	-0,081	0,147	-0,077	0,151	3,097	0,326	0,188	0,417	
29	0	0,018	0,020 [†]	0,160	0,245	-0,114	0,114	-0,096	0,132	-0,094	0,134	3,045	0,274	0,130	0,359	
30	0	0,014	0,017 [†]	0,146	0,227	-0,114	0,114	-0,100	0,126	-0,097	0,131	1,031	0,260	0,112	0,341	

* $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 0,3—0,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 12—15 лет;

† $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 0,7—1,3 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 14—30 лет;

‡ $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 1,3—1,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 15—19 лет.

нарастает. Оценки функции выживаемости при уровне ХС-ЛПВП 0,7 ммоль/л достоверно выше по сравнению с оценками при уровне ХС-ЛПВП 0,3 ммоль/л во временных точках 4-летнего периода наблюдения с 12 до 15 лет. Сравнение функций выживаемости при концентрациях ХС-ЛПВП 1,3 и 0,7 ммоль/л показало 17-летний период достоверных различий выживаемости, начиная с 14-го до 30-го года наблюдения (выше при уровне ХС-ЛПВП 1,3 ммоль/л). Сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 1,7 и 1,3 ммоль/л показало 5-летний период достоверных различий выживаемости, начиная с 15-го года наблюдения до 19-го (выше при уровне ХС-ЛПВП 1,7 ммоль/л). Значения функции выживаемости при уровне ХС-ЛПВП выше 1,7 ммоль/л существенно не увеличиваются. Вероятно, у перенесших ИМ мужчин 40—59 лет целесообразно стремиться к уровню ХС-ЛПВП до 1,7 ммоль/л.

В табл. 4 представлены оценки функций 30-летней выживаемости и 95 % доверительные интервалы у мужчин в когорте ИГ при варьировании независимой переменной концентрации ХС-ЛПВП. Выживаемость в когорте ИГ закономерно нарастает с увеличением концентрации ХС-ЛПВП. Достоверные различия оценок функций выживаемости отмечены при уровнях ХС-ЛПВП) 0,3 и 0,7 ммоль/л во временных точках наблюдения 6—12 лет (в течение 7 лет), а также при уровнях ХС-ЛПВП 1,7 и 1,3 ммоль/л во временных точках наблюдения 8—30 лет (23 года). При уровнях ХС-ЛПВП 2,0 и 1,7 ммоль/л в когорте ИГ достоверных различий выживаемости во временных точках кривых дожития не выявлено.

В литературе глубоко и всесторонне представлена связь показателей липидного обмена с атеросклерозом и его ишемическими осложнениями, смертностью от ССЗ и смертностью от всех причин [3]. Эксперты Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза полагают, что прорыв в решении указанных проблем будет связан с дальнейшим изучением влияния ЛПВП на ССЗ, хронические неинфекционные заболевания, показатели смер-

тности, а также эффективности лекарственных средств, способных повышать уровень ХС-ЛПВП [11].

Существенные изменения гиполипидемической терапии, судя по ведущим крупным клиническим исследованиям в обозримом будущем, мало вероятны (кроме возможного прояснения положения с воздействиями на ХС-ЛПВП [2]. Скучны сведения о выживаемости в когортах мужчин с различным исходным статусом по ССЗ при длительных проспективных исследованиях. Требуют дальнейшего изучения вопросы влияния уровня ХС-ЛПВП на общую смертность среди групп мужчин среднего, пожилого и очень пожилого возраста. По данным W. S. Wang, et al. [13] популяционный атрибутивный риск низкого уровня ХС-ЛПВП для общей смертности, от ССЗ среди населения в возрасте ≥ 30 лет на о. Тайвань составляет более 20 %. Авторы отметили снижение влияния факторов риска на общую смертность у пожилых людей по сравнению с населением среднего возраста. M. A. S. Cabrera, et al. [8] наблюдали 800 чел. в возрасте 60—85 лет в течение 12 лет. Авторы установили достоверную отрицательную связь общего холестерина сыворотки крови с общей смертностью у пожилых лиц. Длительное время существовало положение, согласно которому необходимость и эффективность снижения липидов с возрастом повышается [7]. В настоящее время вопрос о влиянии высоких и низких градиентов липидов плазмы на показатели смертности требует дальнейшего изучения с учетом возраста и статуса здоровья [10].

В настоящем исследовании показано влияние исходных концентраций ХС-ЛПВП на функции 30-летней выживаемости в 4 когортах мужчин 40—59 лет: в когорте здоровых мужчин, изолированной ГБ, перенесенного изолированного ИМ, сочетания ГБ и перенесенного ИМ. Повышение концентрации ХС-ЛПВП с 0,3 до 1,7 ммоль/л в изученных когортах на старте исследования сопровождается достоверным увеличением выживаемости. Дальнейшее повышение концентрации ХС-ЛПВП не сопровождалось повышени-

Оценка функций выживаемости в когорте ИГ при различных уровнях ХС-ЛПВП

Год наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС-ЛПВП, ммоль/л														
	0,3					0,7		1,3		1,7		2,0			
	Функции выживаемости					95 % ДП									
						Н	В	Н	В	Н	В	Н	В	Н	В
0	1	1	1	1	1	0,879	1,120	0,879	0,120	0,879	1,120	0,879	1,120	0,879	1,120
1	0,826	0,913	0,951	0,955	0,997	0,705	0,946	0,792	0,033	0,830	1,071	0,874	1,115	0,876	1,117
2	0,754	0,874	0,928	0,993	0,996	0,633	0,874	0,753	0,994	0,807	1,048	0,872	1,113	0,875	1,116
3	0,685	0,835	0,905	0,991	0,994	0,564	0,805	0,714	0,955	0,784	1,025	0,870	1,111	0,873	1,114
4	0,591	0,778	0,871	0,987	0,992	0,470	0,711	0,657	0,898	0,750	0,991	0,866	1,107	0,871	1,112
5	0,486	0,709	0,827	0,982	0,989	0,365	0,606	0,588	0,829	0,706	0,947	0,861	1,102	0,868	1,109
6	0,418	0,660*	0,795	0,979	0,987	0,297	0,538	0,539	0,780	0,674	0,915	0,858	1,099	0,866	1,107
7	0,343	0,600*	0,754	0,974	0,984	0,222	0,463	0,479	0,720	0,633	0,874	0,853	1,094	0,863	1,104
8	0,263	0,529*	0,704	0,968 [†]	0,980	0,142	0,383	0,408	0,649	0,583	0,824	0,847	1,088	0,859	1,100
9	0,230	0,497*	0,679	0,965 [†]	0,978	0,109	0,350	0,376	0,617	0,558	0,799	0,844	1,085	0,857	1,098
10	0,219	0,485*	0,671	0,963 [†]	0,977	0,098	0,339	0,364	0,605	0,550	0,791	0,842	1,083	0,856	1,097
11	0,197	0,461*	0,652	0,961 [†]	0,976	0,076	0,317	0,340	0,581	0,531	0,772	0,840	1,081	0,855	1,096
12	0,129	0,377*	0,583	0,951 [†]	0,970	0,008	0,249	0,256	0,497	0,462	0,703	0,830	1,071	0,849	1,090
13	0,046	0,230	0,444	0,927 [†]	0,955	-0,074	0,166	0,109	0,350	0,323	0,564	0,806	1,047	0,834	1,075
14	0,008	0,098	0,278	0,887 [†]	0,930	-0,112	0,128	-0,022	0,218	0,157	0,398	0,766	1,007	0,809	1,050
15	0,004	0,075	0,239	0,875 [†]	0,922	-0,116	0,124	-0,045	0,195	0,118	0,359	0,754	0,995	0,801	1,042
16	0,003	0,063	0,218	0,867 [†]	0,917	-0,117	0,123	-0,057	0,183	0,097	0,338	0,746	0,987	0,796	1,037
17	0,002	0,052	0,196	0,859 [†]	0,911	-0,118	0,122	-0,068	0,172	0,075	0,316	0,738	0,979	0,790	1,031
18	0,002	0,052	0,196	0,859 [†]	0,911	-0,118	0,122	-0,068	0,172	0,075	0,316	0,738	0,979	0,790	1,031
19	0,001	0,043	0,175	0,850 [†]	0,906	-0,119	0,121	-0,077	0,163	0,054	0,295	0,729	0,970	0,785	1,026
20	0,001	0,043	0,175	0,850 [†]	0,906	-0,119	0,121	-0,077	0,163	0,054	0,295	0,729	0,970	0,785	1,026
21	0,001	0,033	0,151	0,838 [†]	0,898	-0,119	0,121	-0,087	0,153	0,030	0,271	0,712	0,958	0,777	1,018
22	0,001	0,033	0,151	0,838 [†]	0,898	-0,119	0,121	-0,087	0,153	0,030	0,271	0,717	0,958	0,772	1,018
23	0,001	0,033	0,151	0,838 [†]	0,898	-0,119	0,121	-0,087	0,153	0,030	0,271	0,717	0,958	0,777	1,018
24	0	0,022	0,121	0,821 [†]	0,886	-0,120	0,120	-0,098	0,142	0,000	0,241	0,700	0,941	0,765	1,006
25	0	0,014	0,095	0,803 [†]	0,874	-0,120	0,120	-0,106	0,134	-0,025	0,215	0,682	0,923	0,753	0,994
26	0	0,014	0,095	0,803 [†]	0,874	-0,120	0,120	-0,106	0,134	-0,025	0,215	0,682	0,923	0,753	0,994
27	0	0,014	0,095	0,803 [†]	0,874	-0,120	0,120	-0,106	0,134	-0,025	0,215	0,682	0,923	0,753	0,994
28	0	0,014	0,095	0,803 [†]	0,874	-0,120	0,120	-0,106	0,134	-0,025	0,215	0,682	0,923	0,753	0,994
29	0	0,002	0,030	0,721 [†]	0,819	-0,120	0,120	-0,118	0,122	-0,090	0,150	0,600	0,841	0,698	0,939
30	0	0,002	0,030	0,721 [†]	0,819	-0,120	0,120	-0,118	0,122	-0,090	0,150	0,600	0,841	0,698	0,939

* $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 0,3—0,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 6—12 лет;

[†] $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС-ЛПВП 1,3—1,7 ммоль/л, различия достоверны во временных точках наблюдения 8—30 лет.

ем выживаемости ни в одной из когорт. Характеристики функций 30-летней выживаемости в изученных когортах мужчин 40—59 лет с увеличением концентрации ХС-ЛПВП демонстрировали гетерогенность по началу, окончанию, длительности периодов достоверных различий кривых дожития, что, несомненно, свидетельствует о достоверном влиянии концентраций ХС-ЛПВП на функции выживаемости в когортах, а также на неоднородность влияния уровня ХС-ЛПВП в различных когортах и периодах наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности повышения уровня ХС-ЛПВП в изученных когортах пациентов до 1,7 ммоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлена достоверная взаимосвязь концентраций ХС-ЛПВП и функций 30-летней выживаемости у мужчин 40—59 лет независимо от наличия гипертонической болезни и/или перенесенного инфаркта миокарда.

2. Характеристики функций 30-летней выживаемости в изученных когортах мужчин 40—59 лет при увеличивающихся концентрациях ХС-ЛПВП демонстрировали гетерогенность по началу, окончанию, длительности периодов достоверных различий кривых дожития.

3. Оценки функций 30-летней выживаемости закономерно повышаются в изученных когортах при увеличении уровня ХС-ЛПВП до 1,7 ммоль/л. Наибольшая длительность периодов достоверного роста выживаемости в когортах ЗД, Г, И наблюдается при увеличении уровня ХС-ЛПВП до 1,3 ммоль/л и составляет 15—17 лет. В когорте ИГ наиболее высокая выживаемость и длительность периода наибольшей выживаемости (23 года) установлены при концентрации ХС-ЛПВП 1,7 ммоль/л.

4. У мужчин 40—59 лет независимо от статуса ССЗ целесообразно стремиться к достижению уровня ХС-ЛПВП 1,7 ммоль/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11 (3). — С. 82—86.
2. Грацианский Н. А. Статины. Современные представления о гиполлипидемической терапии. Обзор рекомендаций EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidemias. — М., 2011.
3. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркёры, диагностика и лечение: руководство для врачей / Под ред. проф., акад. РАМН Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 160 с.
4. Ермаков С. П., Гаврилова Н. С. Первичная статистическая обработка данных по выживаемости организмов // Популяционная геронтология / Под ред. Е. В. Буракова, А. А. Гаврилова. — Итоги науки и техники. — Серия: Общие проблемы биологии. — М.: ВИНТИ, 1987. — Т. 6. — С. 230—276.
5. Меньщиков А. А. // Кардиология в Беларуси. — 2013. — № 1 (26). — С. 62—72.
6. Третье универсальное определение инфаркта миокарда: Рекомендации Европейского Общества Кардиологов // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 2 (100). Прил. 1. — С. 1—16.

7. Baigent C., Keech A., Kearney P. M. // The Lancet. — 2005. — Vol. 366 (9493). — P. 1267—1278.
8. Cabrera M. A. S., de Andrado S. M., Dip R. M. // Scientific World Journal. — Epub. 2012. May 1.
9. Landi F., Russo A., Pahor M., et al. // Gerontology, 2008. — Vol. 54 (2). — P. 71—78.
10. Nilsson G., Ohrvick J., Lonnberg I., Hedberg P. // Current Gerontology and Geriatrics Research. — Epub. 2009. Apr 27.
11. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G., et al. // European Heart J., 2011. — Vol. 32. — P. 1769—1818.
12. Sheng X., Murphy M. J., MacDonald T. M., Wei L. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2012. — Vol. 68 (8). — P. 1201—1208.
13. Wang W. S., Wahlqvist M. L., Hsu C. C. // BMC Public Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 111—123.

Контактная информация

Меньщиков Анатолий Алексеевич — к. м. н., заслуженный врач России; доцент, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, e-mail: menshikow@bk.ru

УДК 615.214:616-05331/7

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО НУКЛЕОЗИДА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ИНТРАГАСТРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ПОЛОВОЗРЕЛЫМ ЖИВОТНЫМ

Л. И. Бугаёва, А. А. Озеров, Т. Д. Денисова, Ю. А. Морозова, С. А. Лебедева

*Научно-исследовательский институт фармакологии
Волгоградского государственного медицинского университета*

Проведена оценка безопасности соединения ВМА-99-82 на предмет острой токсичности при внутрижелудочном введении мышам и крысам. На основании динамики развития клинических признаков отравления и реабилитации физического стояния, а также динамики изменений массы тела можно предположить хорошую всасываемость соединения из желудочно-кишечного тракта и относительно быстрое его выведение из организма, соединение можно отнести к классу малотоксичных

Ключевые слова: острая токсичность, LD₅₀, производное нуклеозида, противовирусное и антидепрессивное средство, крысы, мыши.

TOXICITY OF NEW NUCLEOSIDE DERIVATIVE UPON SINGLE INTRAGASTRIC ADMINISTRATION TO SENIOR ANIMALS

L. I. Bugaiova, A. A. Ozerov, T. D. Denisova, Yu. A. Morozova, S. A. Lebedeva

An assessment of the safety of VMA-99-82 compound was made as to its acute toxicity upon intragastric administration to mice and rats. Taking into account the dynamics of development of clinical signs of poisoning and rehabilitation as well as body mass changes, one can conclude that the compound has good absorption from the gastrointestinal tract and a relatively fast excretion from the body; thus the compound can be classified as low toxic.

Key words: acute toxicity, LD₅₀, nucleoside derivative, antiviral and antidepressant agent, rats, mice.

В настоящее время актуален поиск новых малотоксичных психотропных лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности. В этом отношении обращает на себя внима-

ние новый класс производных нуклеозида, среди которых обнаружены соединения с противовирусной [4], анксиолитической и антидепрессивной активностью [2]. Углубленное фармакологическое изучение данных со-