

УДК 616.153.915-053.9

### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СМЕРТНОСТЬ У ЛИЦ СТАРШЕ 65 ЛЕТ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А. В. Турушева<sup>1</sup>, Е. В. Фролова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### DYNAMICS OF TOTAL CHOLESTEROL LEVELS AND ITS EFFECT ON MORTALITY IN PEOPLE OVER AGE 65 NOT RECEIVING LIPID-LOWERING THERAPY

A. V. Turusheva<sup>1</sup>, E. V. Frolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic "Advanced medical technology"

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© А. В. Турушева, Е. В. Фролова, 2014 г.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидизации пожилых людей. Высокий уровень холестерина — доказанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у лиц среднего возраста и требует обязательной коррекции. Необходимость нормализации липидного обмена в пожилом возрасте остается спорной. Многие зарубежные исследователи отмечают снижение уровня общего холестерина у лиц пожилого возраста, не связанное с приемом гиполипидемических препаратов или соблюдением гипохолестериновой диеты. **Цель исследования:** описать динамику уровня общего холестерина у лиц старше 65 лет в течение 4 лет наблюдения, оценить влияние уровня общего холестерина на показатель смертности у этой категории лиц. **Материал и методы:** случайная выборка из базы данных населения поликлиники № 95 Колпинского района Санкт-Петербурга в две возрастные группы: 65–74 года и 75 лет и старше. Обследование включало двукратное определение уровня общего холестерина во время первого скрининга в 2009 г. и во время второго скрининга в 2012 г. **Результаты.** Выявлено постепенное снижение уровня общего холестерина у лиц старше 65 лет, не связанное с изменением характера питания, приемом гиполипидемических препаратов, изменением массы тела или уровня физической активности. Характер изменения уровня общего холестерина зависел от его содержания в начале исследования. У лиц с оптимальным уровнем общего холестерина в начале исследования отмечен его достоверный рост. У лиц с погранично высоким уровнем холестерина за 4 года наблюдения не было выявлено изменения общего уровня холестерина. У лиц с высоким уровнем общего холестерина отмечено статистически значимое его снижение. Выживаемость участников исследования в обеих возрастных группах не была связана с уровнем общего холестерина.

**Ключевые слова:** общий холестерин, пожилые люди, уровень смертности.

Cardiovascular diseases is the leading cause of death and disability in the old people. High total cholesterol level is a proven risk factor for cardiovascular diseases and mortality in the middle-aged persons. Importance of lipid-modifying therapy in the elderly remains controversial. Many foreign researchers have noted a decrease in total cholesterol in old people, which was not associated with lipid-lowering drugs or hypolipidemic diet. **Objective:** describe the total cholesterol level dynamic in persons over 65 years of old throughout the 4 years of observation; evaluate the impact of level of total cholesterol on mortality of these persons. **Methods.** The participants were selected randomly into two age groups, 65-74 years and 75 years and older from a database of policlinic № 95 of Kolpino district of St. Petersburg (149 and 115 patients). Examination of each participant included a twofold determination of total cholesterol during the first screening in 2009, and during the second screening in 2012. **Results.** The decrease of total cholesterol level was not associated with the change of nutrition, taking lipid-lowering medications, changes in body weight or level of physical activity. Changes of total cholesterol level were dependent on its level at the beginning of the study. In individuals with an optimal level of total cholesterol in the beginning of the study, we found significant increase in total cholesterol levels. In the group with borderline high cholesterol level we did not identified the change of total cholesterol levels. In the group of high total cholesterol level, we detected a statistically significant reduction in total cholesterol levels. The results show that the level of total cholesterol had no effect on mortality rate.

**Keywords:** total cholesterol, elderly people, mortality rate.

**Актуальность.** Ожидаемая продолжительность жизни в мире с 1950 по 2010 год увеличилась с 46 до 68 лет и, как прогнозируется, достигнет 81 года к концу нынешнего века. По данным ВОЗ, доля людей в возрасте 65 лет и старше за период с 2010 до 2050 года увеличится почти вдвое и превысит число детей, живущих на планете, а наиболее быстро растущей возрастной группой будут лица в возрасте 80 лет и старше [1]. Учитывая наметившиеся демографические изменения, сегодня во всем мире все больше внимания уделяется изучению старения и особенностям лечения, течения и профилактики заболеваний именно в пожилом возрасте.

Высокий уровень холестерина является доказанным фактором риска у лиц среднего возраста и «молодых пожилых» (от 60 до 70 лет, а по некоторым данным — до 65 лет), и требует обязательной коррекции. Однако эффективность коррекции липидного профиля в пожилом возрасте, особенно у лиц старше 80 лет, остается спорной [2, 3].

Одни исследования показывают, что ассоциация между уровнем липидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями с возрастом падает [4]. Другие, напротив, говорят о сильном влиянии нарушений липидного обмена на смертность, и о важности его коррекции именно в пожилом возрасте [5, 6]. Проблема заключается в том, что большинство исследований влияния дислипидемии на выживаемость и развитие сердечно-сосудистых заболеваний проводилось в небольших выборках или с небольшой долей в выборках участников старше 65 лет.

На сегодня появляется все больше информации, что уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности начинает расти после подросткового возраста до 60–65 лет у мужчин и до 70–75 лет у женщин, далее он постепенно снижается, а уровень липопротеинов высокой плотности повышается [2]. Эти изменения не зависят от индекса массы тела, курения, употребления алкоголя, сопутствующих заболеваний и приема гиполипидемических препаратов. В качестве примера можно привести исследование, выполненное в городе Турку (Финляндия) с 1991 по 2006 годы, в котором участвовали жители старше 70 лет, не принимавшие гиполипидемических препаратов [7]. За все время наблюдения средний уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у женщин был выше, чем у мужчин, но независимо от пола в течение 15 лет наблюдения отмечалось постепенное снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также рост уровня липопротеинов высокой плотности. Более значительное повышение уровня липопротеинов высокой плотности произошло в течение последних 5 лет наблюдения в возрасте 80–85 лет у представителей обоих полов.

Снижение содержания липидов в крови отмечено также у участников других исследований — во Фремингемском исследовании, в исследовании популяции в городе Ранчо Бернардо (Сан Диего, Калифорния), в популяции Гонолулу [8–10].

Причины такого снижения неизвестны. Некоторые исследователи [4] считают, что это связано с улуч-

шением пищевого поведения, более серьезным отношением к здоровью у лиц пожилого возраста по сравнению с людьми более молодого возраста. Другие авторы утверждают, что в основе такого снижения может лежать развитие феномена хрупкости и других сопутствующих заболеваний [10]. Согласно современным представлениям, под феноменом хрупкости, или frailty в английском языке, понимают состояние организма пожилого человека, характеризующееся истощением его внутренних резервов, ведущее к потере способности к самообслуживанию, повышенному риску падений, инвалидности и даже смерти [11]. Но при проведении популяционного исследования в городе Турку снижение уровней липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, а также повышение уровня липопротеинов высокой плотности наблюдались и у пациентов 85 лет, не имевших признаков хрупкости, и пребывавших в хорошем состоянии здоровья [7].

Большинство исследователей сейчас волнуют два основных вопроса: каким должен быть уровень общего холестерина у лиц старше 80 лет и надо ли начинать или продолжать прием гиполипидемических препаратов этой группе пациентов.

Из данных метаанализа [12] следует, что прием статинов в возрасте 70–89 лет снижает риск смертности от ИБС, но повышает — от причин, не связанных с сосудистыми заболеваниями. В то же время ясно, что именно смертность от других заболеваний преобладает в возрасте старше 80 лет, что связано с высокой частотой сопутствующих заболеваний и полиморбидностью. Кроме того, в ряде рандомизированных исследований [2] установлено, что низкий уровень общего холестерина (ниже 5,5 ммоль/л) в возрасте старше 80 лет, напротив, являлся одним из факторов повышенной смертности, а наименьший уровень смертности наблюдался при уровне общего холестерина 6,0 ммоль/л. Таким образом, остается неясным ответ на вопрос о необходимости приема или первичном назначении статинов пациентам старше 80 лет [2].

**Цель исследования** — оценить липидный профиль у лиц старше 65 лет, его динамику за 4 года наблюдения и влияние на выживаемость этой группы.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в период с 2009 по 2012 в г. Колпино на базе городского учреждения здравоохранения с отделением общей врачебной практики. Критерием включения был возраст 65 лет и старше. Случайная выборка осуществлялась из 10 986 человек, территориально прикрепленных к поликлинике. Первоначально обследуемое население было разделено на две возрастные группы — 65–74 года и 75 лет и старше. Далее случайным образом из каждой возрастной группы были выбраны 462 человека от 65 до 74 лет и 452 человека — 75 лет и старше. В исследовании принимали участие только давшие информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СПбМАПО.

Уровень общего холестерина в первом скрининге определяли ферментативно-колориметрическим методом с помощью реагентов фирмы Rendox. Во

втором скрининге также использовался ферментативно-колориметрический метод, но на автоматическом анализаторе Cobas integra-400 (Япония).

**Методы статистической обработки материалов исследования.** Основные статистические расчеты проводили с помощью программы SPSS 18.0. Обработка результатов исследования была проведена методами параметрической и непараметрической статистики. Для анализа данных определяли минимальное и максимальное значение, среднее и его стандартное отклонение. Для оценки межгрупповых различий применялся тест Вилкоксона. Для визуализации анализа выживаемости были исполь-

зованы кривые Каплана—Майера, достоверность оценивали с помощью лог-рангового теста.

Критической границей достоверности принята величина  $p$ , равная 0,05.

**Результаты.** Средний уровень общего холестерина в группе лиц 65–74 лет в первом скрининге составил  $5,9 \pm 1,4$  ммоль/л, в группе старше 75 лет —  $5,7 \pm 1,4$  ммоль/л. По окончании 4 лет наблюдения в общей популяции участников исследования отмечено статистически достоверное снижение среднего уровня общего холестерина, но изменения в каждой возрастной группе в отдельности были статистически недостоверны (табл. 1).

Таблица 1

Изменение среднего уровня холестерина за 4 года наблюдения

Группы пациентов		N	Среднее, ммоль/л	Минимум, ммоль/л	Максимум, ммоль/л	SD	p
Все участники исследования	1*	406	5,8	2,2	10,4	1,4	0,03
	2**	383	5,7	2,9	9,2	1,2	
Группа 65–74 лет	1*	206	5,9	2,9	10,4	1,4	0,24
	2**	207	5,7	3,1	9,2	1,2	
Группа старше 75 лет	1*	200	5,7	2,2	9,1	1,4	0,052
	2**	176	5,7	2,9	8,8	1,1	

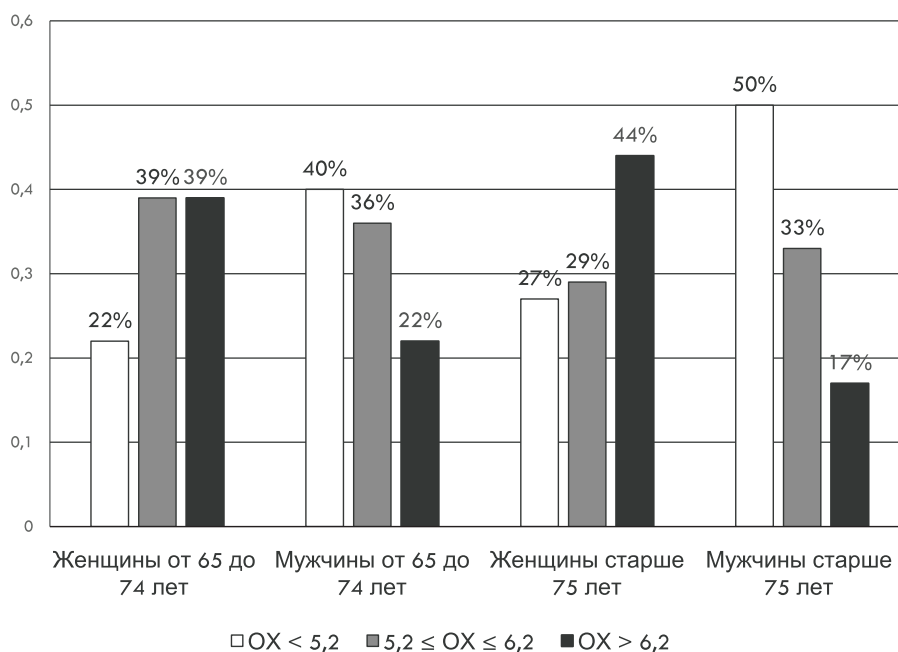
**Примечание:** 1\* — данные первого скрининга; 2\*\* — данные второго скрининга; SD — стандартное отклонение.

Средний уровень общего холестерина у женщин в обеих возрастных группах был выше, чем у мужчин. У женщин 65–74 лет он составил  $6,1 \pm 1,3$  ммоль/л, 75 лет и старше —  $5,3 \pm 1,3$  ммоль/л, у мужчин  $5,9 \pm 1,3$  ммоль/л и  $4,9 \pm 1,4$  ммоль/л соответственно.

Для анализа результатов было образовано три группы в зависимости от уровня общего холестерина в первом скрининге (согласно рекомендациям Американского кардиологического общества — АНА) [14]: группа с оптимальным уровнем общего холестерина ниже 5,2 ммоль/л; группа с погранично высоким уровнем общего холестерина (5,2–

6,2 ммоль/л) и группа с высоким уровнем общего холестерина (более 6,2 ммоль/л) (рис. 1).

Анализ динамики среднего уровня холестерина в этих группах показал следующее. У участников с оптимальным уровнем общего холестерина отмечен статистически достоверный его рост за время наблюдения на 0,6 ммоль/л, как в старшей, так и в младшей возрастной группе. У лиц с высоким начальным уровнем общего холестерина отмечено статистически достоверное его снижение примерно на 1,0 ммоль/л, более выраженное в младшей возрастной группе. У участников 65–74 лет с погранично



**Рис. 1.** Распределение участников исследования в зависимости от уровня общего холестерина (ммоль/л) в начале исследования по полу и возрасту

высоким уровнем общего холестерина отмечено его достоверное увеличение. У лиц старше 75 лет с начальным погранично высоким уровнем общего холестерина достоверных его изменений не было (табл. 2).

Анализ выживаемости участников исследования в зависимости от уровня общего холестерина показал отсутствие различий в обеих возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин (рис. 2–5).

Таблица 2

Изменение среднего уровня холестерина у участников исследования за 4 года наблюдения в зависимости от возраста и уровня общего холестерина в начале обследования

Возраст участников		N	Среднее, ммоль/л	Минимум, ммоль/л	Максимум, ммоль/л	SD	p
65–74 лет	Группа с ОХ < 5,2 ммоль/л	1*	58	4,3	2,9	5,1	0,00
		2**	34	4,9	3,4	8,3	
	Группа с 5,2 ≤ ОХ ≤ 6,2 (ммоль/л)	1*	78	5,7	5,2	6,2	0,04
		2**	53	5,8	3,4	7,6	
	Группа с ОХ > 6,2 ммоль/л	1*	70	7,3	6,3	10,4	0,00
		2**	53	5,9	3,3	9,2	
75 лет и старше	Группа с ОХ < 5,2 ммоль/л	1*	65	4,1	2,2	5,1	0,00
		2**	35	4,8	2,9	6,8	
	Группа с 5,2 ≤ ОХ ≤ 6,2 (ммоль/л)	1*	60	5,7	5,2	6,2	0,33
		2**	36	5,7	4,3	8,0	
	Группа с ОХ > 6,2 ммоль/л	1*	75	7,1	6,3	9,1	0,00
		2**	51	6,4	4,5	8,7	

Примечание: 1\* — данные первого скрининга; 2\*\* — данные второго скрининга; SD — стандартное отклонение.

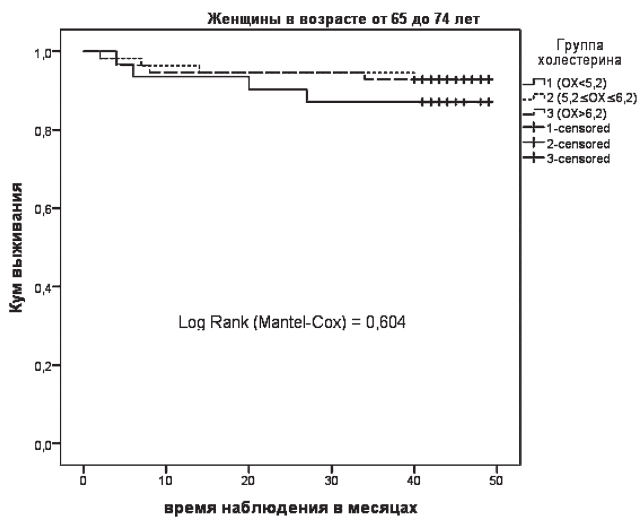


Рис. 2. Анализ выживаемости в зависимости от уровня общего холестерина (ммоль/л) у женщин в возрасте 65–74 лет

**Обсуждение результатов.** Статистически достоверное снижение среднего уровня общего холестерина за 4 года наблюдения как у участников в возрасте 65–74 лет, так и старше 75 лет, отмеченное в нашем исследовании, согласуется с данными других исследователей [8–10].

Общий уровень холестерина у женщин в обеих возрастных группах был выше, чем у мужчин. По данным доклада ВОЗ 2012 года о распространенности повышенного уровня холестерина у населения, доля мужчин и женщин с гиперхолестеринемией практически одинакова и составляет 37% мужчин и 40% женщин [14]. Более низкие уровни общего холестерина у мужчин, отмеченные в нашем исследовании, могут объясняться тем, что мужчины мо-

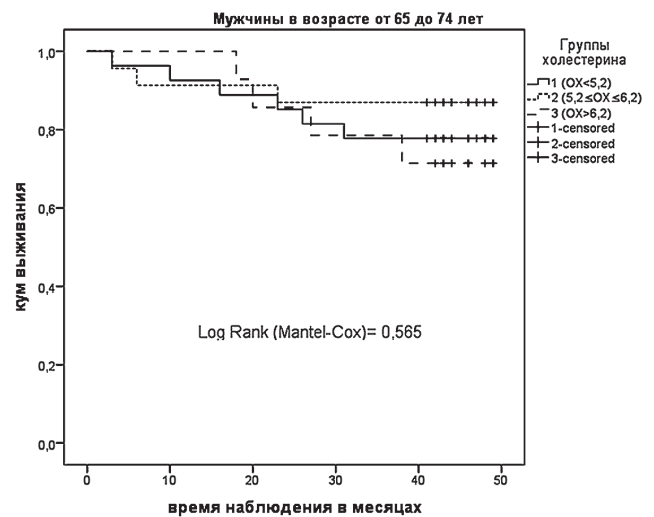


Рис. 3. Анализ выживаемости в зависимости от уровня общего холестерина (ммоль/л) у мужчин в возрасте от 65 до 74 лет

ложе 65 лет с высоким уровнем холестерина имели более высокий риск смерти, чем женщины, и не доживали до 65 лет, но это предположение требует дополнительного обоснования.

В нашем исследовании впервые отмечены различные изменения уровня общего холестерина, зависящие от его значений в начале исследования. Мы не нашли объяснений этому явлению в доступной литературе, причины подобных колебаний не ясны и требуют дальнейшего изучения. Интересно, что, в нескольких рандомизированных исследованиях было установлено, что наименьший уровень смертности среди лиц старше 75 лет наблюдался при уровне общего холестерина 6,0 ммоль/л [2], а в нашем исследовании уровень общего холестерина у участ-



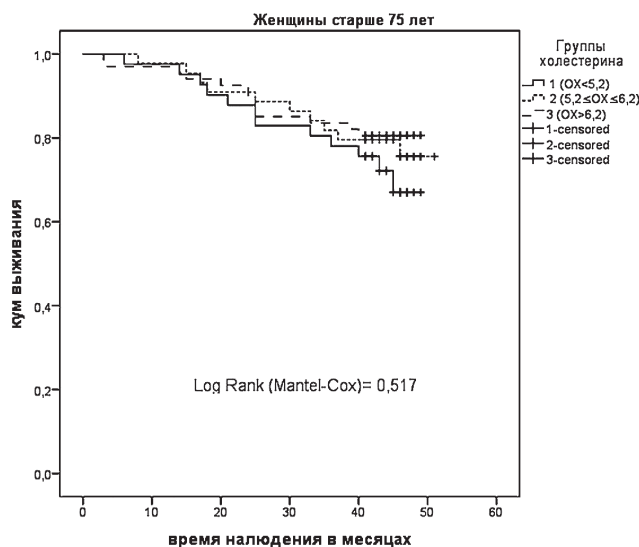


Рис. 4. Анализ выживаемости в зависимости от уровня общего холестерина (ммоль/л) у женщин старше 75 лет

ников с погранично высоким уровнем холестерина практически не изменялся за время наблюдения. Отсутствие статистически достоверных изменений общего уровня холестерина у мужчин в группе старше 75 лет по сравнению с женщинами той же возрастной группы может быть связано как с физиологическими гендерными особенностями, так и с небольшим числом участников мужского пола. При анализе данных литературы мы не нашли публикаций, проводивших оценку возрастной динамики изменения холестерина в зависимости от начального его уровня, поэтому сравнить полученные нами данные не представляется возможным.

Изменение среднего уровня общего холестерина за время наблюдения за участниками исследования не было связано с приемом гиполипидемических препаратов, так как, несмотря на наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, никто из участников исследования не получал гиполипидемической терапии. Отсутствие показанного лечения может быть связано с двумя факторами. Возможно, врачи не назначают пожилым людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями гиполипидемические препараты, несмотря на рекомендованные российские стандарты лечения, из-за опасения развития побочных эффектов и недостаточной информированности о влиянии статинов на организм лиц пожилого и старческого возраста. Как было отмечено ранее, в литературе нет единого мнения на этот счет. С другой стороны, возможно, сами пациенты не соблюдают предписанное им лечение. Отказ пациентов от назначенных препаратов может быть связан с их дороговизной или непониманием цели лечения статинами.

Выяснение этих причин очень важно, так как позволит увидеть возможные слабые стороны в профессиональном обучении врачей, а также спланировать более эффективную просветительскую работу с пациентами.

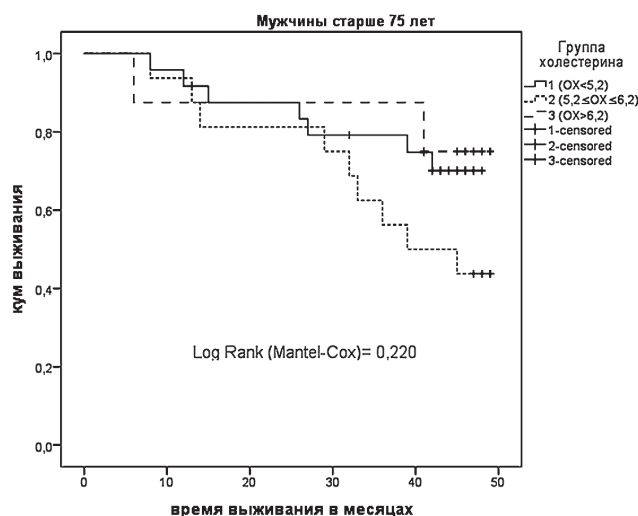


Рис. 5. Анализ выживаемости в зависимости от уровня общего холестерина (ммоль/л) у мужчин старше 75 лет

Изменение среднего уровня холестерина в обеих возрастных группах также не было связано с изменением индекса массы тела или характера питания пациентов.

Нами не обнаружено влияние общего уровня холестерина на уровень смертности в обеих возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин, возможно, вследствие малого срока наблюдения за участниками исследования.

Полученные нами результаты, безусловно, требуют дальнейшего изучения проблемы, в частности, для объяснения причин зависимости динамики уровня холестерина от его начального значения. Неясно, в каком конкретно возрасте у мужчин и у женщин начинаются подобные изменения, как они связаны и связаны ли с наличием сопутствующих заболеваний, с психоэмоциональным статусом, физическим функционированием и другими особенностями здоровья лиц пожилого и старческого возраста. Необходимо также подчеркнуть актуальность разработки новых клинических рекомендаций для дифференцированного назначения гиполипидемических препаратов людям пожилого и старческого возраста.

**Заключение.** Средний уровень общего холестерина у мужчин-участников исследования был ниже, чем у женщин.

За время наблюдения у участников исследования отмечено постепенное достоверное снижение уровня общего холестерина, но при отдельном анализе каждой возрастной группы изменения оказались статистически недостоверными.

Характер изменения уровня общего холестерина зависел от его значений в начале исследования: — у лиц с оптимальным уровнем общего холестерина отмечен постепенный его рост;

— у лиц с погранично высоким уровнем холестерина в процессе наблюдения изменения показателей общего холестерина не отмечено;

— у лиц с высоким уровнем холестерина отмечено постепенное его снижение.

Изменения уровня общего холестерина не были связаны с изменением характера питания, приемом

гиполипидемических препаратов, изменением массы тела или уровня физической активности. Уровень общего холестерина не оказывал влияния на смертность участников обеих возрастных групп.

## Литература

1. *Последующая* деятельность по итогам второй Всемирной ассамблеи по проблемам старения // Выдержка из доклада Генерального секретаря (A/66/173). — 2011. — 20 с.
2. *Petersen L. et al.* Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds // *Age and Ageing*. — 2010. — V. 39. — P. 674–680.
3. *Reynolds C. A. et al.* Serum lipid levels and cognitive change in late life // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2010. — V. 58. — № 3. — P. 501–509.
4. *Ettinger W. H. et al.* Lipoprotein lipids in older people. Results from the Cardiovascular Health Study // The CHS Collaborative Research Group. — *Circulation*. — 1992. — V. 86. — № 3. — P. 858–869.
5. *Corti M. et al.* Clarifying the Direct Relation between Total Cholesterol Levels and Death from Coronary Heart Disease in Older Persons // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — V. 126. — № 10. — P. 753–760
6. *Frost P. H., Davis B. R. et al.* Serum Lipids and Incidence of Coronary Heart Disease. Findings From the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *Circulation*. — 1996. — V. 94. — № 10. — P. 2381–2388.
7. *Uppmeier E. et al.* Longitudinal changes in serum lipids in older people The Turku Elderly Study 1991–2006 // *Age and Ageing*. — 2011. — V. 40. — № 2. — P. 280–283.
8. *Cohen J. D. et al.* Erratum for Cohen J. D. et al. 30-Year Trends in Serum Lipids among United States Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys II, III, and 1999–2006 // *The American Journal of Cardiology*. — 2010. — V. 106. — № 7. — P. 969–975.
9. *Ferrara A. et al.* Total, LDL and HDL Cholesterol Decrease With Age in Older Men and Women The Rancho Bernardo Study 1984–1994 // *Circulation*. — 1997. — V. 96. — № 1. — P. 37–34.
10. *Irwin D., Schatz J. et al.* Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study // *The Lancet*. — 2001. — V. 358. — № 9279. — P. 351–355.
11. *Фролова Е. В., Корыстина Е. М.* Комплексная оценка состояния здоровья пожилого человека и возможности ее осуществления в общей врачебной практике // *Российский семейный врач*. — 2010. — Т. 14. — № 1. — С. 12–23.
12. *Lewington S. et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths // *The Lancet*. — 2001. — V. 370. — № 9602. — P. 1829–1839.
13. *Fletcher B. et al.* Managing Abnormal Blood Lipids. A Collaborative Approach: Cosponsored by the Councils on Cardiovascular Nursing; Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology; Basic Cardiovascular Sciences; Cardiovascular Disease in the Young; Clinical Cardiology; Epidemiology and Prevention; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and Stroke; and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA Scientific Statement // *Circulation*. — 2005. — V. 112 — № 21. — P. 3184–3209.
14. *Всеобъемлющий* глобальный механизм контроля, включающий показатели, и комплекс добровольных глобальных целей в области профилактики инфекционных заболеваний и борьбы с ними // Пересмотренный дискуссионный документ ВОЗ (версия от 25 июля 2012 г.). Всемирная организация здравоохранения. — 2012. — 41 с.

### Авторы:

**Фролова Елена Владимировна**, д. м. н. профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: [efrolovamd@yandex.ru](mailto:efrolovamd@yandex.ru)

**Турушева Анна Владимировна**, врач, клиника «Современные медицинские технологии», г. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: [anna.turusheva@gmail.com](mailto:anna.turusheva@gmail.com)