

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: МЕСТО СИМВАСТАТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

А. Ю. Малыгин, А. Л. Хохлов

*Государственная клиническая больница № 8, Ярославль,
Ярославская государственная медицинская академия*

Назначение 40 мг симвастати́на больным в острой фазе ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции, ассоциированному с улучшением функции почек.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симвастатин, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые события, функциональное состояние почек.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ISCHEMIC STROKE: SIMVASTATIN IN COMBINED THERAPY

A. Yu. Malygin, A. L. Khokhlov

Simvastatin 40 mg/day prescribed along with neuroprotective and antihypertensive agents in acute stage of ischemic stroke leads to a decrease in the number of recurrent cardiovascular events, regression of endothelial dysfunction associated with improved renal function.

Key words: ischemic stroke; simvastatin; endothelial dysfunction; cardiovascular events; renal function.

В последние годы отмечается рост распространенности сосудистых заболеваний, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Ежегодно в мире переносят инсульт около шести миллионов человек. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в мире от инсульта ежегодно умирают 4,7 млн человек. В России ежегодно регистрируется около 450—500 тыс. новых случаев инсульта [1], что, по всей видимости, представляет собой далеко не полную картину. В большинстве стран инсульт занимает второе-третье место в структуре общей смертности населения, в нашей стране — второе, уступая лишь кардиоваскулярной патологии [2]. Ишемическое поражение головного мозга составляет 70—80 % общего числа ОНМК. Ишемический инсульт представляет собой гетерогенный клинический синдром. Важная роль в патогенезе ОНМК отводится атеротромбозу и изменениям реологических свойств крови. Независимо от причин и механизмов развития ишемического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), одним из центральных звеньев патофизиологии является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция [4]. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска атеросклероза реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия [5].

Многочисленные исследования влияния статинов на частоту сердечно-сосудистых событий [7] подтверждают безусловное лидерство этих препаратов в пер-

вичной и вторичной профилактике коронарной и цереброваскулярной болезни. Результаты исследований свидетельствуют, что применение статинов может снижать риск инсульта у пациентов с коронарной патологией и без таковой. Снижение уровня холестерина с помощью статинов должно проводиться на фоне модификации других факторов риска инсульта: артериальной гипертензии, курения, сахарного диабета. Важен тот факт, что статины снижают не только риск инсульта, но и общий кардиоваскулярный риск [10].

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с ССЗ: артериальной гипертензией, особенно в сочетании с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего ССЗ, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [3]. Мета-анализ результатов исследования NHANES показал, что клиренс креатинина и микроальбуминурия независимо ассоциированы с инсультом. Bruce Ovbiagele (University of California at Los Angeles Stroke Center, США) с соавторами проанализировали результаты обследования 5624 человек в возрасте от 55 лет и старше, которые приняли участие в исследовании NHANES с 1999 по 2004 годы, из них 414 (6 %) был инсульт. Многофакторный анализ показал, что у участников с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м². вероятность развития инсульта в 1,93 раза выше по сравнению с другими участниками исследования. Вероятность развития инсульта оказалась связана с тяжестью нарушения функции почек [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

У пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом (ИИ) оценить смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек при назначении в остром периоде болезни симвастатина 40 мг/сут.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 210 пациентов обоего пола, средний возраст — (65,55 ± 8,2) лет, с впервые возникшим ИИ. Выделено две группы: I — 105 пациентов, получавших стандартное лечение ИИ, группа II — 105 человек, дополнительно получавших 40 мг сим-вастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Период наблюдения — 12 месяцев. Выполняли подсчет клеток десквамированного эндотелия; оценивали динамику уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ). Для оценки функции почек определяли СКФ с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [9]. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли *t*-тест Стьюдента, χ^2 . Достоверными считались различия, если полученное значение *p* для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из включенных в исследование 210 пациентов к 90-му дню наблюдения умерли 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180-е сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p > 0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе). Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в I группе 21,9 % ($n = 23$) и 16,19 % ($n = 17$) во II группе, $p > 0,05$. Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в I группе (60,9 %) и в 49 (46,6 %) — во II ($p = 0,037$).

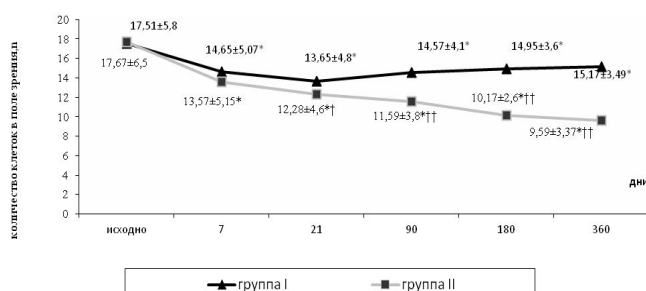
При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль (табл. 1). На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином в группе II отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90-е сутки наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180-му и 360-му дню (табл.).

Динамика показателей липидного спектра, ммоль/л

Показатель	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5,16 ± 1,60	5,46 ± 1,30
	90	5,00 ± 1,08	5,22 ± 1,00*
	180	5,06 ± 0,70	4,91 ± 1,20**
	360	5,07 ± 0,70	4,72 ± 0,70** †
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	2,21 ± 0,90	2,21 ± 0,60
	90	2,17 ± 0,50	2,04 ± 0,40*
	180	2,25 ± 0,40	1,94 ± 0,70** ††
	360	2,12 ± 0,40	1,83 ± 0,80** ††
ТГ, ммоль/л	1	1,09 ± 0,20	1,15 ± 0,40
	90	0,96 ± 0,30	1,07 ± 0,30*†
	180	0,94 ± 0,30	0,99 ± 0,40**
	360	1,02 ± 0,30	0,96 ± 0,40**

* $p < 0,05$, ** $< 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,01$, †† $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики Hladovec J. [8]. На фоне стандартного лечения в группе I хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их даже возросло, хотя и оставалось статистически значимо ниже по отношению к исходному уровню. Напротив, в группе II достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приема симвастатина продолжало выражено регрессировать и составило в конце периода наблюдения (9,59 ± 3,37) против (17,67 ± 6,5) клеток исходно, $p < 0,001$ (рис. 1).

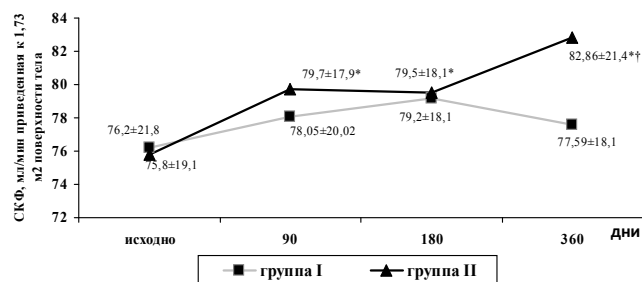


* $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,05$, †† $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рис. 1. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия

Исходно у пациентов обеих групп имело место умеренное снижение СКФ. На фоне стандартного лечения в группе I наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90-м суткам наблюдения при $p > 0,05$, с дальнейшим статистически незначимым ростом по отношению к исходному уровню. В группе II достоверное повышение данного показателя отмечено на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2).

Проведен корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона r). Выявлены значимые взаимосвязи между количеством десквамированных клеток эндотелия и уровнем общего холестерина исходно в обеих группах наблюдения: $r = 0,31$ ($p = 0,001$), $r = 0,24$ ($p = 0,02$) соответственно; а также положительные корреляции умеренной выраженности между количеством десквамированных эндотелиоцитов и ХС ЛПНП исходно в 1-й группе: $r = 0,22$ ($p = 0,03$), во второй группе: $r = 0,29$ ($p = 0,04$).



* $p < 0,05$ (по сравнению с исходными значениями);
 $†p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рис. 2. Динамика скорости клубочковой фильтрации

Отрицательные взаимосвязи по данным корреляционного анализа выявлены между количеством десквамированных клеток эндотелия и СКФ исходно в первой группе: $r = -0,27$ ($p = 0,007$), во второй группе: $r = -0,22$ ($p = 0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта в комплексе с нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с улучшением функции почек. Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, установлены корреляционные взаимосвязи меж-

ду числом клеток десквамированного эндотелия, уровнями ОХ, ХС ЛПНП в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации, что подтверждает утвердившуюся концепцию кардиоваскулярно-ренальных взаимоотношений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варакин Ю. Я. // Атмосфера: нервные болезни. — 2005. — Т. 2. — С. 4—10.
2. Вахнина Н. В. // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 12. — С. 16—41.
3. Мухин Н. А. // Тер. архив. — 2007. — Т. 6. — С. 5—10.
4. Суслина З. А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антиромботическая терапия / З. А. Суслина, М. М. Танашян, В. Г. Ионова. — М.: Мед. книга, 2005. — 248 с.
5. Хорева М. А. Прогностическое значение маркеров дисфункции эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией: автореферат дис. канд. мед. наук. — Иркутск, 2009.
6. Bruce Orbiagele, et al. // Arch Neurol. — 2008. — Vol. 65. — P. 934—938.
7. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1267—1278.
8. Hladovec J. // Physiol. Bohemoslov. — 1978. — Vol. 27. — P. 140—144.
9. Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B., et al. // Ann Intern Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 461—470.
10. Nassief A., Marsh J. D. // Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 1042—1048.

Контактная информация

Малыгин Александр Юрьевич — к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области Клиническая больница № 8, e-mail: doc_mal@rambler.ru