

**КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИМВАСТАТИНА
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ****А. Ю. Малыгин, А. Л. Хохлов***Государственная клиническая больница № 8, Ярославль,
Ярославская государственная медицинская академия*

В 12-месячном сравнительном рандомизированном исследовании оценена эффективность терапии высокой дозой симвастатина (40 мг), назначаемого пациентам в остром периоде ишемического инсульта. Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных сердечно-сосудистых катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симвастатин, высокая доза, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые события.

**INTEGRATED PERFORMANCE CHARACTERISTICS OF SIMVASTATIN
IN ISCHEMIC STROKE****A. Yu. Malygin, A. L. Khokhlov**

The efficacy of high-dose simvastatin (40 mg/day) therapy initiated in acute stage of ischemic stroke was evaluated in 12-month comparative randomized study. Simvastatin 40 mg/day prescribed along with neuroprotective and antihypertensive therapy in acute stage of ischemic stroke reduces the number of recurrent cardiovascular events, induces positive dynamics of neurological status and a regression of endothelial dysfunction shown by a significant decrease in the number of circulating desquamated endotheliocytes.

Key words: ischemic stroke, simvastatin, high dose, endothelial dysfunction, cardiovascular events.

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по-прежнему остается основной проблемой в деятельности медицинских и социальных учреждений промышленно развитых стран мира в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51 %) и ишемический инсульт (27 %) [6]. Ишемический инсульт (ИИ) составляет 70—85 % всех инсультов. Инсульт представляет собой одно из наиболее тяжелых в медицинском, социальном и моральном плане заболеваний, которое способно буквально в течение нескольких минут привести к полной утрате трудоспособности, является серьезной угрозой для жизни и требует огромных организационных усилий и финансовых затрат на лечение и реабилитацию пациентов [5, 7].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — это предиктор атеросклероза и его ранний маркер, что обусловлено повышенной проницаемостью эндотелия, агрегацией тромбоцитов и адгезией лейкоцитов к сосудистой стенке, а также выработкой цитокинов. ЭД — это локальная неспецифическая реакция сосудов, которая выражается дисбалансом факторов, вызывающих сужение сосудов, и факторов, вызывающих их расширение, протромбогенных факторов [2]. После перенесенного инсульта нарастают процессы дезорганизации в разных органах и системах, активизируется система свертывания крови в сочетании с функциональной недостаточностью противосвертывающих

механизмов, что, в свою очередь, повышает риск повторного инсульта. Все это делает необходимым проведение вторичной профилактики инсульта, которая представляет собой комплекс мероприятий, включающих модификацию образа жизни, медикаментозную терапию (анти тромботическую, гипотензивную, гиполипидемическую), а при необходимости — ангиохирургическое лечение для восстановления проходимости сосудов [1]. Доказано, что гиперхолестеринемия может приводить к «взрывному» процессу свертывания [3]. Это подчеркивает целесообразность использования статинов для вторичной профилактики инсульта, эффективность которых связывают как с гиполипидемическим действием, так и со способностью этих лекарственных средств стабилизировать атеросклеротические бляшки в стенке сосудов [4]. ESO рекомендует прием статинов пациентам с некардиоэмболическим инсультом (класс I, уровень A) [8]. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. Согласно последним представлениям, статины должны быть назначены как можно в более ранние сроки в наибольших дозах после ишемического инсульта вне зависимости от подтипа инсульта и уровня холестерина, поскольку уменьшение зоны инфаркта и плеотропные эффекты несоизмеримо более выражены, чем липидснижающий [9]. Тем не менее, до настоящего

времени нет однозначного обоснования и подтверждения назначения статинов в ранние сроки как с точки зрения снижения смертности, так и с точки зрения улучшения неврологических исходов [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита и эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полушарной локализации при назначении симвастатина в дозе 40 мг в сутки в остром периоде болезни.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 210 пациентов [мужчин — 95, женщин — 115; средний возраст — $(65,55 \pm 8,2)$ лет] с впервые возникшим острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью компьютерной томографии (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга в острый период заболевания (в течение 24—48 часов от момента появления первых симптомов). В качестве комбинированной первичной конечной точки учитывались смерть больного, а также все случаи повторных сердечно-сосудистых событий и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта [мужчин — 47, женщин — 58, средний возраст — $(65,77 \pm 8,9)$ лет]. Группу II составили 105 человек [мужчин — 48, женщин — 57, средний возраст $(65,29 \pm 7,3)$ лет]. Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90, 180 и 360-й день исследования. Отслеживалась динамика стандартных показателей крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов. Неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360-й день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плаз-

ме по методике J. Hladovec (1978) в модификации Н. Н. Петрищева и Л. П. Папаян (1999). Безопасность терапии оценивали в динамике путем определения активности ферментов печени: аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) в первые трое суток (визит включения), на 30, 90, 180 и 360-й день исследования. Все вычисления производились на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли *t*-тест Стьюдента, *s*-квадрат для анализа таблиц сопряженности, коэффициент линейной корреляции Пирсона (*r*). При характере распределения результатов отличным от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для сравнения величин применяли критерий Вилкоксона (при оценке отличий между количественными данными оценивали внутри групп), тест Манна-Уитни (при оценке отличий между группами). Достоверными считались различия, если полученное значение *p* для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К 90-му дню наблюдения из включенных в исследование 210 пациентов умерли 9 человек (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180 суток) 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 первой группе 21,9 % ($n = 23$) и 16,19 % ($n = 17$) во второй группе, при $p > 0,05$. Кроме того, в I группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента, во II группе 16 пациентов. Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в первой группе (60,9 %), и в 49 (46,6 %) во второй, при $p = 0,037$.

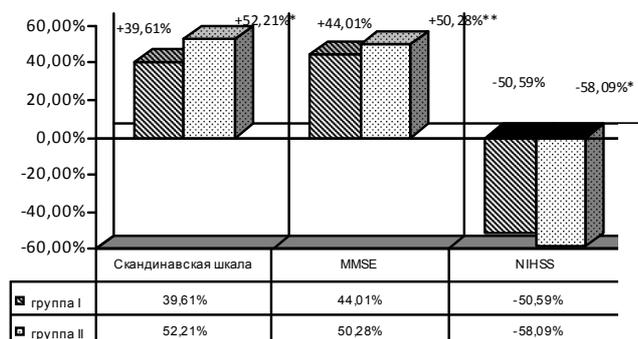
При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль и не различались по содержанию общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови. На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином в группе II отмечено отчетливое 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 ± 1,6	5,46 ± 1,3
	90	5,0 ± 1,08	5,22 ± 1,0*
	180	5,06 ± 0,7	4,91 ± 1,2 **
	360	5,07 ± 0,7	4,72 ± 0,7** #
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2,1 ± 0,9	2,21 ± 0,6
	90	2,17 ± 0,5	2,04 ± 0,4*
	180	2,25 ± 0,4	1,94 ± 0,7**###
	360	2,12 ± 0,4	1,83 ± 0,8 ** ###
ТГ, ммоль/л	1	1,09 ± 0,2	1,15 ± 0,4
	90	0,96 ± 0,3	1,07 ± 0,3 **
	180	0,94 ± 0,3	0,99 ± 0,4**
	360	1,02 ± 0,3	0,96 ± 0,4 **

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

Неврологический статус пациентов, оцениваемый с помощью шкал скандинавской, MMSE и NIHSS, исходно не имел достоверных различий между группами. На протяжении всего периода наблюдения положительная динамика отмечалась в обеих группах, однако наиболее выраженные позитивные изменения были зарегистрированы в группе пациентов, принимавших симвастатин. По скандинавской шкале финальный прирост баллов оставил +39,61 % в группе I и +52,21 % в группе II ($p = 0,01$); по шкале MMSE — +44,01 и +50,28 % соответственно ($p = 0,0003$). Снижение количества баллов по шкале NIHSS к концу наблюдения в итоге составило -50,59 % у пациентов I группы, -58,09 % в группе симвастатина ($p = 0,04$) (рис. 1).



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (при сравнении групп).

Рис. 1. Изменение показателей неврологического статуса в конце исследования, %

У пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов

в плазме крови. Так, при включении в исследование количество десквамированных клеток эндотелия составляло $17,51 \pm 5,8$ в группе I и $17,67 \pm 6,5$ в группе II ($p = 0,8$). Финальное снижение эндотелиоцитов в поле зрения в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,7 %, в то время как на фоне стандартной терапии лишь 13,3 %, при $p = 0,00001$ (рис. 2).

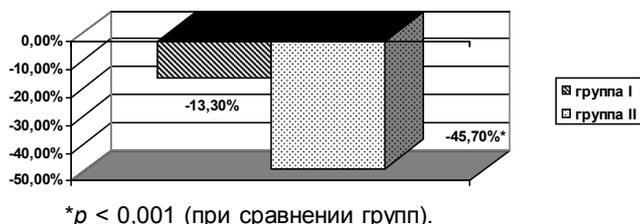
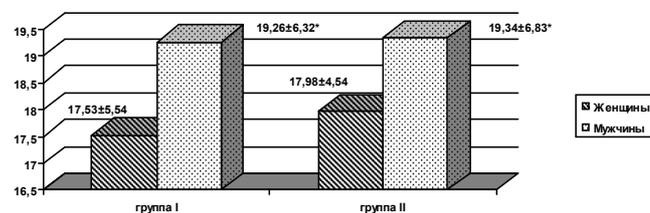


Рис. 2. Изменение числа клеток десквамированного эндотелия в конце исследования, %

Проведение корреляционного анализа продемонстрировало наличие определенных связей между некоторыми показателями. Так, исходно (до начала терапии) имелись положительные корреляции между количеством десквамированных клеток эндотелия и уровнем общего холестерина 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 I группе: $r = 0,22$ ($p = 0,03$), во II группе: $r = 0,29$ ($p = 0,04$). За весь период наблюдения не было зарегистрировано клинически значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата.

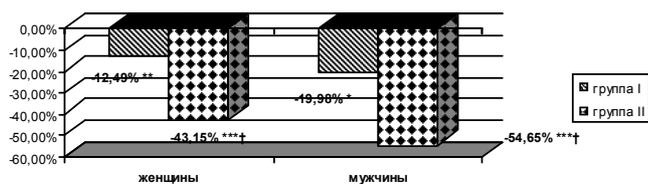
С целью определения возможных вариаций динамики изучаемых параметров был проведен гендерный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исходно в остром периоде ИИ проявления дисфункции эндотелия в виде увеличения числа циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови у пациентов мужского пола выражены в большей степени, по сравнению с женщинами (рис. 3).



* $p < 0,05$ (при сравнении между мужчинами и женщинами).

Рис. 3. Гендерная характеристика числа клеток десквамированного эндотелия исходно

У мужчин на фоне терапии симвастатином происходит более быстрое и выраженное уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции (рис. 4).



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

Рис. 4. Изменение числа клеток десквамированного эндотелия в конце исследования, в зависимости от пола, %

Был проведен анализ динамики регресса ЭД с учетом исходных характеристик: уровня ОХ, клеток десквамированного эндотелия, уровня артериального давления (АД). Полученные результаты свидетельствуют о том, что: не зависимо от степени исходного повышения уровня ОХ в плазме крови, на фоне терапии симвастатином происходит сопоставимое финальное (к 360-му дню наблюдения) снижение числа десквамированных эндотелиоцитов: на 48,41 % у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией (уровень ОХ > 6 ммоль/л) и на 49,17 % у лиц со значениями ОХ < 4 ммоль/л ($p > 0,05$); вне зависимости от степени исходного увеличения числа циркулирующих клеток десквамированного эндотелия в остром периоде ИИ длительная терапия симвастатином (как минимум на протяжении 12 месяцев) приводит к сопоставимой положительной динамике в виде регресса проявлений ЭД. Снижение числа десквамированных эндотелиоцитов к концу периода наблюдения у пациентов, получавших статины, в подгруппе с исходным числом клеток более 10 в 1 мкл составило Δ — 43,06 %, в подгруппе с исходным числом клеток менее 10 в 1 мкл Δ — 38,10 % ($p > 0,05$); в остром периоде ИИ наиболее выраженное увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов имеет место у пациентов с исходным уровнем диастолического АД более 90 мм рт. ст. Снижение проявлений ЭД наблюдается во всех группах, вне зависимости от исходного АД. Однако более существенная положительная динамика к 360-м суткам наблюдения происходит на фоне терапии симвастатином и в большей мере у лиц, имевших диастолическое АД > 90 мм рт. ст. при включении в исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В остром периоде полушарного ишемического инсульта у пациентов имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови.

2. Раннее назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, уже в периоде реабилитации (90-й день), приводит к выраженным позитивным сдвигам, которые

заключаются в нормализации липидного спектра и улучшении неврологического статуса, оцениваемого при помощи шкал: Скандинавской, NIHSS и MMSE.

3. Активная гиполипидемическая терапия сопровождается регрессом проявлений эндотелиальной дисфункции, в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия. При этом зафиксированные к 90-му дню положительные характеристики нарастают в дальнейшем и статистически значимо отличаются от таковых у больных, не получавших симвастатин.

4. Длительная терапия симвастатином (как минимум на протяжении 12 месяцев) в комплексе с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией приводит к уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф.

5. По результатам корреляционного анализа в остром периоде ИИ установлена достоверная умеренная взаимосвязь между числом клеток десквамированного эндотелия и уровнями ОХ, ХС-ЛПНП в сыворотке крови;

6. У пациентов мужского пола в остром периоде полушарного ишемического инсульта наблюдается более высокий уровень ОХ в сочетании с увеличением числа клеток десквамированного эндотелия в плазме крови по сравнению с женщинами. На фоне терапии симвастатином у мужчин происходит наиболее быстрое и выраженное уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции в сочетании с нормализацией показателей липидного спектра.

7. У пациентов в остром периоде ИИ уровень ОХ взаимосвязан со степенью выраженности ЭД: чем выше ОХ, тем более тяжелые проявления ЭД имеют место (более высокие уровни циркулирующих клеток десквамированного эндотелия). При этом, вне зависимости от исходных показателей ОХ, на фоне терапии симвастатином происходит сопоставимое уменьшение проявлений ЭД, как у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией (уровень ОХ > 6 ммоль/л), так и у лиц со значениями ОХ < 4 ммоль/л.

8. Прямые ассоциации в остром периоде ИИ отмечены между степенью повышения уровней ОХ, Х-ЛПНП и тяжестью проявлений ЭД в виде увеличения количества десквамированных эндотелиоцитов (чем выше уровень липидов, тем более выражены проявления — большее число эндотелиальных клеток в поле зрения).

9. Наиболее выраженное увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов в остром периоде ИИ отмечено у пациентов с исходным уровнем диастолического АД более 90 мм рт. ст. Снижение проявлений ЭД наблюдается во всех группах, вне зависимости от исходного АД. Однако более существенная положительная динамика к 360-м суткам наблюдения происходит на фоне терапии симвастатином и в большей мере у лиц, имевших диастолическое АД > 90 мм рт. ст. при включении в исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова В. В., Стаховская Л. В., Шанина Т. В. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — Т. 11. — С. 87—94.
2. Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. Ц., Шлейфер С. Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
3. Пантелеев М. А., Атауллаханов Ф. И. // Клиническая онкогематология. — 2008. — Т. 1, № 3. — С. 259—265.
4. Стаховская Л. В., Мешкова К. С., Шеховцова К. В., Сворцова В. И. // Consilium medicum. Прил.: Неврология. — 2009. — № 1. — С. 16—18.
5. Степанов И. О., Кирпичева С. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8, № 82. — С. 35—36.
6. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. // Атмосфера. Нервные болезни. — 2011, № 1. — С. 2—7.

7. Demaerschalk B. M., Hwang H. M., Leung G. // Am J Manag Care. — 2010. — № 16 (7). — P. 525—533.
8. ESO. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. [www.eso-stroke.org]
9. Majaz Moonis // Stroke. — 2012. — № 43. — P. 1992—1993.
10. Squizzato A., Romualdi E., et al. // Stroke. — 2012. — № 43. — P. 18—19.

Контактная информация

Малыгин Александр Юрьевич — к. м. н., зав. отделением анестезиологии и реанимации ГУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 8», e-mail: doc_mal@rambler.ru

УДК 616.366-002-089

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К ВЫБОРУ НОВОГО СПОСОБА МАЛОИНВАЗИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И. В. Михин, Ю. В. Кухтенко, М. Б. Доронин

*Волгоградский государственный университет,
кафедра хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

В настоящей статье отражен опыт хирургического лечения 182 пациентов, страдающих калькулезным холециститом, представлены технические аспекты и эффективность применения трех малоинвазивных методик: лапароскопического трансумбиликального доступа (TUES), единого лапароскопического доступа с троакарной поддержкой («SILS+») и комбинированной минилапароскопической технологии. Анализированы ближайшие результаты этих операций.

Ключевые слова: малоинвазивные технологии, минилапароскопическая холецистэктомия, единый лапароскопический доступ.

IDENTIFYING APPROACHES TO CHOOSING NEW METHOD OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS

I. V. Mikhin, Yu. V. Kukhtenko, M. B. Doronin

This article presents the experience of surgical treatment of 182 patients with calculous cholecystitis. Technical aspects and the efficiency of three minimally invasive techniques: a transumbilical endoscopic access (TUES), single laparoscopic access with troacarc support («SILS+») and combined minilaparoscopic technologies are presented in this article. Immediate outcomes of these operations were analyzed.

Key words: minimally invasive technologies, minilaparoscopic cholecystectomy, single laparoscopic access.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) остается одним из самых распространенных хирургических заболеваний. Нетрудоспособность, инвалидность и летальность от осложнений этого заболевания по сей день не потеряли своей социальной и экономической значимости. Поэтому качественное радикальное лечение больных холецистолитиазом является важной задачей современной хирургии [9].

В последние 20 лет в нашей стране активно внедряются малоинвазивные хирургические вмешательства [8]. Методика лапароскопической холецистэктомии быстро вошла в широкую клиническую практику и уже в начале 90-х годов XX в. стала «золотым стандартом»

лечения больных с желчнокаменной болезнью [2]. Совершенствование малотравматичных технологий значительно расширило возможности их использования в хирургии [1].

Эволюция хирургического доступа направлена на уменьшение длины разреза: от традиционной лапаротомии к минилапаротомии, лапароскопии и стремительно развивающемуся в последнее время направлению — минимально инвазивной хирургии. Снижение травматичности трансабдоминального доступа может быть достигнуто за счет уменьшения количества портов, например, через единый лапароскопический доступ (ЕЛД), единый лапароскопический доступ с дополнительной троака-