

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

© А.В. Зыбин<sup>1</sup>, А.В. Покровский<sup>1,2</sup>, И.Е. Тимина<sup>2</sup>,  
А.Ф. Харазов<sup>1,2</sup>, З.А. Адырхаев<sup>1,2</sup>

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия (1)

ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия (2)

**Цель.** Анализ влияния факторов риска (ФР) на прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий после выполненной односторонней каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) на фоне терапии статинами. **Материалы и методы.** Проанализировано 262 случая КЭАЭ (262 пациента). Оценивалось влияние ФР на фоне статинотерапии на частоту нарушений мозгового кровообращения (НМК), инфаркта миокарда (ИМ), выживаемость, состояние сонных артерий и липидного профиля. В раннем периоде оценены результаты у 100% пациентов, в отдаленном – у 93,5%. Пациенты распределены: группа симвастатина – 41,6% в периоперационном периоде и 24,5% – в отдаленном, аторвастатина – 51,9% и 54,7%, розувастатина – 6,5% и 20,8% соответственно. Превалировали (83,2%) пациенты с 3 и более ФР (по шкале SCORE). **Результаты.** В анализируемой выборке летальность составила 6,5%, частота фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 7 случаев (2,3%), нефатальных НМК – 5 случаев (1,9%). Значимое влияние на прогрессирование изменений в сонной артерии определялось у больных с 3 ФР ( $p=0,03$ ). Протяженность атеросклеротической бляшки (АСБ) максимальна у больных с 5 ФР ( $p=0,01$ ). При наличии от 3 ФР отмечается повышение уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП),  $p=0,001$ . В отдаленном периоде в группе аторвастатина уровень ЛПНП снижался на 19,1%,  $p=0,0001$ , в группе розувастатина увеличивался уровень ЛПВП на 3,4%,  $p=0,02$ . В группе розувастатина достижение рекомендуемых значений ХС определялось на 64,7% чаще в сравнении с симвастатином,  $p=0,03$ . Частота ССО возрастает у пациентов  $>68$  лет,  $p=0,04$ . Частота летальных исходов увеличивается при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 25-30$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,05$ ) и наличии сахарного диабета 2 типа ( $p=0,03$ ). На отдаленные результаты также продемонстрировали влияние: курение ( $p=0,04$ ), артериальная гипертензия ( $p=0,019$ ), хроническая сердечная недостаточность ( $p=0,01$ ), склонность к брадикардии ( $p=0,03$ ), атеросклеротическое поражение более одного артериального бассейна ( $p=0,006$ ). ФР влияли на частоту развития рестенозов внутренней сонной артерии (ВСА)  $>50\%$  на стороне операции в 4 наблюдениях (1,5%). В группе аторвастатина наблюдалось наиболее эффективное (на 47,1%) влияние на липидные ФР в сравнении с другими группами ( $p=0,001$ ). Терапия аторвастатином стабилизировала стенку ВСА и контралатеральной общей сонной артерии (ОСА) на 17,6% чаще ( $p=0,05$ ) в сравнении с симвастатином и розувастатином. **Заключение.** Определена прямая взаимосвязь влияния ФР на прогрессирование атеросклеротических изменений в сонных артериях и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений на протяжении периоперационного и отдаленного периодов, а также влияние проводимой статинотерапии на показатели липидного обмена и более высокая эффективность синтетических статинов.

**Ключевые слова:** статины, дислипидемия, холестерин, каротидная эндартерэктомия, факторы риска, хирургическое лечение.

## INFLUENCE OF RISK FACTORS ON PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS OF BRACHIOCEPHALIC ARTERY WITH UNDERLYING TREATMENT WITH STATINS

A.V. Zybin<sup>1</sup>, A.V. Pokrovsky<sup>1,2</sup>, I.E. Timina<sup>1,2</sup>, A.F. Harazov<sup>1,2</sup>, Z.A. Adyrkhayev<sup>1,2</sup>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia (1)

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia (2)

**Aim.** Analysis of influence of risk factors (RF) on progression of atherosclerosis of brachiocephalic arteries after unilateral carotid endarterectomy (CEA) with the underlying treatment with statins. **Materials and Methods.** 262 Cases (262 patients) were analyzed. Influence of RFs on the frequency of cerebral circulation disorders (CCD), myocardial infarction (MI), survival rate, condition of the carotid arteries and on lipid profile with the underlying treatment with statins was evaluated. In the early period the results were evaluated in 100% of patients, in a long-term period – in 93.5%. Patients were arranged in groups: a group that received simvastatin – 41.6% in the preoperative period and 24.5% in the long-term period, a group of atorvastatin – 51.9% and 54.7%, a group of rosuvastatin – 6.5% and 20.8%, respectively. Predominating (83.2%) were patients with more than 3 RFs (according to SCORE scale). **Results.** Lethality rate in the analyzed sample group was 6.5%, the rate of fatal cardio-vascular complications (CVC) – 7 cases (2.3%), of non-fatal CCD – 5 cases (1.9%). A significant influence on the progression of alterations in the carotid artery was found in patients with 3 RFs ( $p=0.03$ ). The length of atherosclerotic plaque (ASP) was maximal in patients with 5 RFs (0.01). In the presence of more than 3 RFs, elevation of the total cholesterol (CL) and of low density lipoproteins (LDLP) was noted,  $p=0.001$ . In the long-term period in the atorvastatin group the level of LDLP decreased by 19%,  $p=0.0001$ , in the rosuvastatin group the level of HDLP increased by 3.4%,  $p=0.02$ . In the rosuvastatin group, the recommended values of CL were achieved 64.7% more often in comparison with the simvastatin group,  $p=0.03$ . The rate of CVC increased in patients  $>68$  years of age,  $p=0.04$ . The lethality rate increased in case of body mass index (BMI)  $\geq 25-30$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.05$ ) and in case of type 2 diabetes mellitus ( $p=0.03$ ). The influence of the following factors on long-term results was demonstrated: smoking ( $p=0.04$ ), arterial hypertension ( $p=0.019$ ), chronic cardiac insufficiency ( $p=0.01$ ), a tendency to bradycardia ( $p=0.03$ ), atherosclerotic lesions of more than one arterial pool ( $p=0.006$ ). RFs influenced the rate of development of restenosis of the internal carotid artery (ICA)  $>50\%$  on the side of the operation in 4 observations (1.5%). In the atorvastatin group the most significant positive influence on lipid spectrum was observed in comparison with other groups (by 47.1%,  $p=0.001$ ). Therapy with atorvastatin stabilized the wall of ICA and of the contralateral common carotid artery (CCA) 17.6% ( $p=0.05$ ) more frequently in comparison with simvastatin and rosuvastatin. **Conclusion.** A direct influence of RFs on the progression of atherosclerotic alterations in the carotid arteries and on the rate of development of cardiovascular complications in the perioperative and long-term periods, and also influence of underlying statin therapy on the parameters of lipid metabolism, and a higher effectiveness of synthetic statins were determined.

**Keywords:** statins, dyslipidemia, cholesterol, carotid endarterectomy, risk factors, surgical treatment.

По данным ВОЗ, заболевания сердечно-сосудистой системы стоят на первом месте среди всех причин инвалидизации и смертности в мире. Нарушение моз-

гового кровообращения (НМК) в структуре смертности в России занимает второе место. Ведущей причиной развития НМК по ишемическому типу является атеро-

склеротическое поражение брахиоцефальных артерий. Течение атеросклероза, в т.ч. в каротидном бассейне, определяется наличием предикторов – факторов риска (ФР). Комплексная оценка ФР позволяет прогнозировать их негативное влияние на патологические процессы в стенке артериального сосуда и развитие осложнений [1].

Основным методом лечения значимого атеросклеротического поражения, в т.ч. асимптомного, внутренней сонной артерии (ВСА), по данным исследования ACST, является каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), которая снижает частоту развития НМК и уровень смертности [2,3]. Медикаментозное лечение проводится с целью коррекции ФР, уменьшения риска развития рестеноза ВСА, частоты конечных точек (инфаркта миокарда (ИМ), НМК и, в итоге, снижения летальности в периоперационном периоде [4,5]. В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) была продемонстрирована эффективность назначения статинов с целью вторичной профилактики НМК, за счет коррекции одного из важнейших ФР – гиперлипидемии [6]. D. Efthymios с соавт. (2016) ретроспективно оценены результаты КЭАЭ в течение 11 лет (n=1639), в т.ч. на фоне статинотерапии. Было продемонстрировано незначительное прогрессирование поражения с ипсилатеральной и контралатеральной стороны, а также НМК [7].

Назначение статинов в предоперационном периоде проводится с целью коррекции липидного профиля и их плеiotропного действия [8]. Плеiotропность более выражена у синтетических статинов, к которым относятся аторвастатин и розувастатин. Плеiotропный эффект проявляется стабилизацией атеросклеротической бляшки (АСБ), противовоспалительной и антитромбогенной активностью [9,10].

Проведенные исследования показали необходимость коррекции ФР, которые влияют на развитие рестеноза и прогрессирование атеросклероза в контралатеральном каротидном бассейне, развитие НМК, ИМ и

выживаемость в периоперационном периоде и при динамическом контроле. Однако, до настоящего времени не определена степень влияния отдельных статинов и необходимость достижения рекомендуемых значений липидного обмена, что и является нашей задачей в данном исследовании.

*Цель работы* – анализ влияния ФР на прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий после выполненной односторонней КЭАЭ на фоне терапии статинами.

### Материалы и методы

В институте хирургии им. А.В. Вишневского в отделении хирургии сосудов было выполнено 262 КЭАЭ у 262 пациентов с односторонним значимым поражением ВСА на фоне статинотерапии с января 2009 г. по декабрь 2010 г. На протяжении периода наблюдения (от 9 до 52 месяцев) оценивалось влияние ФР (по шкале SCORE) на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), выживаемость, состояние каротидного бассейна с обеих сторон. Всем пациентам выполнено цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определен липидный профиль (на фоне постоянной статинотерапии).

На дооперационном этапе назначение статинов проводилось как минимум за 2 недели до выполнения КЭАЭ. В периоперационном и отдаленном периодах пациенты были распределены в зависимости от проводимой статинотерапии: группа симвастатина (полусинтетический статин) – 109 пациентов в периоперационном периоде и 60 – в отдаленном периоде, аторвастатина (синтетический статин) – 136 и 134 пациента, розувастатина (синтетический статин) – 17 и 51 пациент соответственно. Исходная клиническая характеристика изучаемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Таким образом, средний возраст пациентов составил  $65,53 \pm 8,32$  года, соотношение мужчин и женщин 1,6:1. Три и четыре ФР были зарегистрированы у 180 пациентов из 262 (68,7%). Сопутствующая патология: предожирение – 45,2%,

Таблица 1

*Клиническая характеристика пациентов в периоперационном периоде*

Параметры	Симвастатин (n=109)	Аторвастатин (n=136)	Розувастатин (n=17)
Возраст, лет	66,25±8,24	65,18±8,34	63,71±8,64
Пол (М/Ж), %	61,5 / 38,5	72,8 / 27,2	70,6 / 29,4
<b>Факторы риска</b>			
Курение, n (%)	46 (42,2)	73 (53,7)	7 (41,2)
АГ, n (%)	102 (93,6)	128 (94,1)	16 (94,1)
СД, n (%)	21 (19,3)	32 (23,5)	3 (17,6)
ХС, ммоль/л	5,44±1,42	5,26±1,27	4,72±1,23
ЛПНП, ммоль/л	3,26±1,04	3,25±1,18	2,26±0,88
ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,33	1,35±0,38	1,17±0,25
ТГ, ммоль/л	1,64±0,74	1,75±1,04	1,78±1,36
ИМ, n (%)	18 (16,5)	31 (22,8)	4 (23,5)
Нарушение ритма сердца, n (%)	23 (21,1)	35 (25,7)	3 (17,6)
ХСН, n (%)	24 (22)	34 (25)	4 (23,5)
АКШ, n (%)	7 (6,4)	9 (6,6)	2 (11,8)
Стентирование коронарных артерий, n (%)	2 (1,8)	4 (2,9)	0
Хроническая ишемия нижних конечностей, n (%)	27 (24,8)	40 (29,4)	4 (23,5)
Синдром Лериша, n (%)	9 (8,3)	15 (11,0)	1 (5,9)
Окклюзия артерий нижних конечностей, n (%)	29 (26,6)	39 (28,7)	3 (17,6)
НМК гомолатеральная, n (%)	19 (17,4)	24 (17,6)	3 (17,6)
НМК контралатеральная, n (%)	8 (7,3)	16 (11,8)	1 (5,9)
ТИА гомолатеральная, n (%)	13 (11,9)	20 (14,7)	2 (11,7)
ТИА контралатеральная, n (%)	4 (3,7)	1 (0,7)	0

*Примечания:* АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ТИА – транзиторная ишемическая атака

курение – 48,1%, сахарный диабет (СД) – 21,4%, артериальная гипертензия (АГ) – 93,9%, ИМ – 20,2%, нарушение сердечного ритма – 23,3%, хроническая артериальная недостаточность артерий нижних конечностей – 27,1%.

В отдаленном периоде выживаемость составила 93,5%. Клиническая характеристика групп пациентов в отдаленном периоде представлены в таблице 2.

Оценена зависимость типа АСБ в контралатеральной ВСА от степени прогрессирования патологического процесса в отдаленном периоде. На основании классификации, разработанной в институте хирургии им. А.В. Вишневского (профессором И.Е. Тиминой), анализируемые случаи были отнесены к I типу (однородная АСБ)

в периоперационном периоде – 34 случая (13,1%), в отдаленном периоде – 62 случая (29,4%); ко второму II типу (неоднородная АСБ с преобладанием гипеохогенной зоны без нарушения целостности покрышки) – 163 (62,7%) и 75 (35,6%) соответственно; III типу (неоднородная АСБ с преобладанием гипеохогенной в сочетании с нарушением целостности покрышки) – 44 (16,9%) и 6 (2,8%) соответственно; IV типу (неоднородная АСБ с чередованием анэхогенной и гипеохогенной зон с преобладанием компонентов высокой эхогенности с наличием или отсутствием акустической тени) – 19 (7,3%) и 68 (32,2%) соответственно.

Динамика прогрессирования сужения просвета сонной артерии в среднем составила чуть более 1%, и распределение от

Таблица 2

*Клиническая характеристика пациентов в отдаленном периоде*

Параметры	Симвастатин (n=60)	Аторвастатин (n=134)	Розувастатин (n=51)
Курение, n (%)	24 (40,0)	55 (41,0)	20 (39,2)
АГ (АД $\geq$ 140 мм рт. ст. на момент осмотра), n (%)	24 (40,0)	47 (35,1)	15 (29,4)
СД, n (%)	15 (25,0)	31 (23,1)	10 (19,6)
ХС, ммоль/л	5,05 $\pm$ 0,98	4,95 $\pm$ 0,81	4,79 $\pm$ 0,99
ЛПНП, ммоль/л	2,68 $\pm$ 0,78	2,63 $\pm$ 0,61	2,68 $\pm$ 0,99
ЛПВП, ммоль/л	1,19 $\pm$ 0,43	1,20 $\pm$ 0,32	1,21 $\pm$ 0,35
ТГ, ммоль/л	1,54 $\pm$ 0,88	1,58 $\pm$ 0,85	1,38 $\pm$ 0,32
ИМ, n (%)	1 (1,67)	6 (4,47)	1 (1,9)
Нарушение ритма сердца, n (%)	14 (23,3)	32 (23,8)	7 (13,7)
ХСН, n (%)	1 (1,67)	4 (2,9)	0
АКШ, n (%)	3 (5,0)	15 (11,2)	4 (7,8)
Стентирование коронарных артерий, n (%)	2 (3,3)	2 (1,5)	5(9,8)
Хроническая ишемия нижних конечностей, n (%)	21 (35,0)	40 (29,8)	8 (15,7)
Синдром Лериша, n (%)	9 (15,0)	11 (8,2)	3 (5,9)
Окклюзия артерий нижних конечностей, n (%)	24 (40,0)	42 (31,3)	7 (13,7)
НМК гомолатеральная, n (%)	0	2 (1,5)	0
НМК контралатеральная, n (%)	0	1 (0,75)	1 (1,9)
ТИА гомолатеральная, n (%)	0	2 (1,5)	0
ТИА контралатеральная, n (%)	0	1 (0,8)	0

*Примечания:* АД – артериальное давление, ХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ТИА – транзиторная ишемическая атака

степени стеноза контралатеральной ВСА: отсутствие стеноза – 41 пациент в отдаленном периоде (первичные данные в периперационном периоде – 45); стеноз 20-49% – 155 случаев (первично – 157); стеноз 50-69% – 58 пациентов (первично – 56); стеноз 70-79% – 4 случая (первично – 0).

Влияние ФР оценивалось по трем основным критериям: тяжесть течения атеросклеротического процесса в периперационном периоде, достижение конечных точек в 30-дневном послеоперационном периоде, результаты атеросклеротических изменений и развитие ССО в отдаленном периоде. Полученные статистические данные обработаны в Statistica 7.0 для Windows 7. Использовались стандартные методики оценки статистической значимости: критерии Стьюдента, Фишера и др. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

В дооперационном периоде был про-

веден анализ эффективности проводимой статинотерапии на основании достижения целевых показателей липидного обмена. Уровень ХС (4,72 $\pm$ 1,23 ммоль/л) и ЛПНП (2,26 $\pm$ 0,88 ммоль/л) находился в пределах рекомендуемых значений в группе розувастатина в отличие от других групп ( $p=0,05$ ), максимальные показатели ХС и ЛПНП отмечались в группе симвастатина (табл. 1). У пациентов с 3 и более ФР отмечалась гиперхолестеринемия и повышение уровня ЛПНП ( $p=0,001$ ).

Проанализированы данные рисков развития ССО, и отмечено большее количество (на 68,7%) пациентов с  $\geq 3$  ФР в сравнении с другими группами ( $p=0,02$ ), большая протяженность у этих пациентов АСБ в ВСА ( $p=0,04$ ). Степень выраженности стеноза также больше у пациентов с наличием с  $\geq 3$  ФР ( $p=0,03$ ). В большинстве наблюдаемых случаев определяется наличие, как минимум, одного модифицируемо-



го ФР, который можно корректировать и тем самым снизить частоту ССО и повлиять на скорость прогрессирования атеросклеротического поражения.

Протяжённость АСБ во всех группах статинотерапии более 2 см, минимальные средние показатели протяженности ( $23,35 \pm 8,15$  мм) отмечены в группе аторвастатина ( $p=0,05$ ), максимальная протяженность АСБ (до 48 мм) – у пациентов с 5 ФР

( $p=0,001$ ). Наличие поражения более одного артериального бассейна и преобладание нестабильности АСБ и более выраженной степени прогрессирования стеноза отмечалось в группе розувастатина ( $p=0,04$ ).

Значимыми характеристиками для определения степени влияния ФР являются оценка послеоперационных осложнений в течение 30-дневного периода наблюдения (табл. 3).

Таблица 3

*Клиническая характеристика пациентов в зависимости от проводимой статинотерапии в течение 30-дневного периоперационного периода после выполненной КЭАЭ*

Ранние послеоперационные осложнения	Виды статинотерапии (n=262)			Итого
	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин	
НМК гомолатеральная, n (%)	1 (0,38)	0	0	1 (0,38)
НМК контралатеральная, n (%)	0	0	0	0
ТИА гомолатеральная, n (%)	1 (0,38)	0	0	1 (0,38)
ТИА контралатеральная, n (%)	0	0	0	0
ИМ, n (%)	0	1 (0,38)	0	1 (0,38)
ХСН, n (%)	1 (0,38)	1 (0,38)	0	2 (0,76)
Нарушение ритма сердца, n (%)	2 (0,76)	3 (1,14)	0	5 (1,91)
Повреждение черепно-мозговых нервов, n (%)	9 (3,44)	10 (3,82)	1 (0,38)	20 (7,63)
Летальность, n (%)	2 (0,76)	1 (0,38)	0	3 (1,14)

*Примечания:* ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Периоперационная летальность и НМК составили 1,14 и 0,38% соответственно, значимой статистической разницы между группами не выявлено. Послеоперационная летальность отмечалась в группах симвастатина и аторвастатина, причинами развития являются в одном случае – кардиальная смерть от сердечной недостаточности, во втором случае – желудочно-кишечное кровотечение, в третьем – смерть от инфекционных осложнений.

Развитие неврологических осложнений: НМК и транзиторной ишемической атаки (ТИА) в ипсилатеральном бассейне, – отмечалось в первые сутки после выполненной КЭАЭ (n=2), оба случая произошли у пациентов группы симвастатина. Причинами послужило формирование тромбоза в зоне реконструкции, что потребовало ре-

протезирования и пластики синтетической заплатой. Данные осложнения были обусловлены техническими погрешностями. Распределение кардиологических осложнений было относительно равнозначным, без статистически значимых различий.

В отдаленном периоде оценена степень влияния ФР на развитие ССО (табл. 4).

На развитие ССО (ИМ, НМК и ТИА) в анализируемой выборке пациентов продемонстрировали влияние следующие модифицируемые ФР, входящие в оценочную шкалу рисков SCORE: курение, АГ и гиперхолестеринемия. Отрицательного влияния этих ФР на прогрессирование атеросклеротического процесса в ВСА не зарегистрировано. При сочетании  $\geq 3$ ФР изменения в стенке артериального сосуда возникали чаще ( $p=0,03$ ).

Таблица 4

*Влияние ФР на развитие ССО в отдаленном периоде*

Факторы риска	Статистическая значимость (p)
Курение	0,04
АГ	0,019
СД	0,6
Окклюзия артерий нижних конечностей	0,009
Артериальные реконструкции	0,77
Стентирование коронарных артерий	0,03
Гиперхолестеринемия	0,05
Триглицеридемия	0,02
ЛПНП выше значений	0,015
ЛПВП ниже значений	0,03

Летальность в отдаленном периоде составила 6,06%. Сердечно-сосудистые причины смертности: АГ ( $p=0,0001$ ), нарушения ритма (5,9%,  $p=0,01$ ), сердечная недостаточность (29,4%,  $p=0,008$ ), ИМ (28,5%,  $p=0,00001$ ). На летальность продемонстрировали влияние: повышение индекса массы тела (ИМТ) до 25-30 кг/м<sup>2</sup> и более ( $p=0,05$ ). Снижение летальности отмечалось у пациентов с частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд./мин ( $p=0,03$ ) и сердечной недостаточностью ( $p=0,04$ ), значимое снижение – у пациентов в группе аторвастатина ( $p=0,05$ ).

Нефатальное НМК отмечалось в 5 наблюдениях (1,9%). Основными ФР его развития стали: поражение более одного артериального бассейна (35,3%,  $p=0,02$ ), окклюзия артерий нижних конечностей (64,7%,  $p=0,0003$ ), выполненная реконструкция на артериях нижних конечностей (23,5%,  $p=0,0006$ ), СД 2 типа (41,2%,  $p=0,03$ ).

Эффективность статинотерапии после КЭАЭ определяется развитием рестеноза ВСА, а также особенностями атеросклеротических изменений в контралатеральной сонной артерии. Частота развития рестеноза ВСА с поражением более 50% составила 2%. Эти пациенты получали аторвастатин, влияние ФР не отмечено и корреляционных зависимостей не определялось.

Наиболее оптимальным критерием эффективности статинотерапии являлось определение состояния контралатерального каротидного бассейна. В группе аторвастатина состояние ОСА оставалось интакт-

ным, в отличие от других групп ( $p=0,02$ ). Наиболее выраженное пролонгированное поражение ОСА отмечалось в группе симвастатина ( $p=0,03$ ).

Прогрессирование стеноза контралатеральной ВСА отмечено в 1,6% наблюдений. На него оказывали наиболее выраженное влияние: курение ( $R=0,302$ ,  $p=0,274$ ), гиперхолестеринемия ( $R=0,544$ ,  $p=0,036$ ) и нарушение обмена ЛПНП ( $R=0,368$ ,  $p=0,178$ ). Зависимость протяженности стеноза от ФР –  $R=0,619$ ,  $p=0,006$ . В группе аторвастатина стенка ВСА интактна на 17,6% чаще ( $p=0,05$ ) в сравнении с другими группами. В группе розувастатина более выражено снижение уровня ХС и уменьшение скорости прогрессирования стеноза в контралатеральной ВСА в сравнении с симвастатином ( $p=0,03$ ).

В отдаленном периоде достигнуты оптимальные показатели липидного профиля, при этом снижение уровня ХС (на 6%), наиболее выражено в группе симвастатина. В группе аторвастатина уровень ЛПНП отмечался со средним значением  $2,63 \pm 0,61$  ммоль/л, целевой уровень ЛПНП достигался чаще в сравнении с другими группами на 19,1% ( $p=0,0001$ ). Прирост уровня ЛПВП на 3,4% отмечался в группе розувастатина, что оказалось статистически значимо в сравнении с группой симвастатина ( $p=0,02$ ). ЛПВП были зарегистрированы на более высоком уровне у пациентов с двумя ФР в сравнении с пациентами с 4 и 5 ФР ( $p=0,01$ ).

Таким образом, по итогам проведенного исследования можно утверждать, что тяжесть атеросклеротических изменений в каротидном бассейне у пациентов, нуждающихся в проведении КЭАЭ с одной стороны и наличием незначимого атеросклеротического поражения ВСА с контралатеральной стороны, на фоне терапии статинами, зависит от наличия ФР. В исследовании SPARCL также была определена взаимосвязь между ФР и атеросклеротическим поражением сонных артерий [6].

Определена прямая корреляционная зависимость между количеством ФР по шкале SCORE и степенью выраженности поражения ВСА. Так, при увеличении числа рисков SCORE до 3-4 пропорционально увеличивается протяженность АСБ в ВСА ( $p=0,04$ ). Максимальные средние показатели протяженности атеросклеротического стеноза достоверно чаще отмечались у пациентов с наличием пяти ФР ( $p=0,001$ ). Основным ФР, свидетельствующим о тяжести изменений в стенке артериального сосуда, являются показатели липидного профиля. Гиперхолестеринемия – ФР, входящий в оценочную шкалу развития ССО, – в проведенном анализе имеет прямую взаимосвязь с развитием неврологических осложнений (ТИА и НМК) и уровнем ХС. Увеличение уровня ХС и ЛПНП пропорционально возрастает с увеличением количества ФР ( $p=0,001$ ). В Framingham Heart Study показано влияние на степень стенотического поражения ВСА и увеличения уровня ХЛ [11,12].

Было также продемонстрировано влияние проводимой статинотерапии на достижение целевых значений липидного профиля. По нашим данным, наиболее эффективная группа – это группа розувастатина, при проведении сравнения с группой симвастатина на дооперационном этапе ( $p=0,05$ ). Интересно, что в ряде проведенных проспективных исследований авторы не выявили преимуществ определенных групп статинов, однако отмечено эффективное снижение частоты осложнений в периоперационном периоде при проведении статинотерапии [13-15].

Среди значимых модифицируемых ФР следует отметить курение, АГ, нарушения ритма сердца, сердечную недостаточность, наличие атеросклеротического поражения более одного артериального бассейна и нарушение липидного обмена. В проведенных мета-анализах, показано влияние этих ФР на изменения в каротидном бассейне в разные сроки наблюдения с разной силой воздействия на патологические процессы [16,17].

Эффективность проведенного оперативного лечения определяется развитием осложнений в послеоперационном периоде. По нашим данным, на частоту развития осложнений в 30-дневный период после проведенной КЭАЭ влияли: возраст более 68 лет ( $p=0,04$ ), наличие ожирения ( $p=0,05$ ) и СД 2 типа ( $p=0,03$ ). Разницы в группах статинотерапии на развитие конечных точек выявлено не было, частота НМК и летальность составила 1,14% и 0,38%. G.M. La Muraglia, et al. показали низкую частоту развития инсульта и летальности в периоперационном периоде на фоне проводимой липидоснижающей терапии (1,4%) [17].

Наличие ФР определяет развитие рестеноза ВСА и прогрессирование атеросклеротического стеноза с контралатеральной стороны. Также выявлена взаимосвязь между предикторами и ССО: НМК, ИМ и летальностью в отдаленном периоде. Частота развития рестенозов, по данным различных авторов, после проведенной КЭАЭ на фоне коррекции ФР и проводимой терапии статинами за срок наблюдения более 2 лет колеблется от 3 до 10%, [7,16,17], по нашим данным, рестеноз выявлен в 2% случаев.

Прогрессирование стеноза в каротидном бассейне контралатеральной стороны, зависело от наличия следующих ФР: курение, гиперхолестеринемия, высокий уровень ЛПНП. При этом, наиболее эффективное влияние на стабилизацию стенки сонной артерии отмечалось в группе аторвастатина, также как и его положительное влияние на ФР (гиперхолестеринемия, высокий уровень ЛПНП). В группе розувастатина отмечен более выраженный эффект при гипер-



холестеринемии и прогрессировании контралатерального стеноза ( $p=0,05$ ). На развитие осложнений в отдаленном периоде влияли: курение, АГ, нарушение частоты сердечных сокращений, сердечная недостаточность и мультифокальное поражение артериального русла, что соотносится с результатами исследования I. Barbetta, et al. [18]. Показатели летальности в нашем исследовании составили 6,5%, что сопоставимо с данными G.M. La Muraglia, et al. [17].

Показатели липидного профиля в отдаленном периоде являются наиболее оптимальными критериями определения выбора группы статиноотерапии. В нашем исследовании наибольшая эффективность влияния на дислипидемию отмечена в группе синтетических статинов (аторвастатина и розувастатина) над полусинтетическими (симвастатина). Умеренная коррекция уровня ХС отмечена в группе аторвастатина ( $p=0,0001$ ). В группе розувастатина ХС при первичном назначении находится на уровне рекомендуемых значений и сохраняет его на протяжении всего периода наблюдения ( $p=0,05$ ). Назначение полусинтетических статинов, по итогам проведенного анализа, является неоправданным, так как средние показатели остаются на уровне, превышающем рекомендуемые значения. Положительное влияние синтетических статинов продемонстрировано и в других работах, в частности в исследовании

ARBITER, где показано снижение уровня ЛПНП при назначении аторвастатина на 48,5% [19]. В группе розувастатина отмечено благоприятное влияние на уровень ЛПВП, при этом максимальное увеличение ЛПВП было зарегистрировано у пациентов с 2 ФР и более ( $p=0,01$ ). Стоит отметить, что самостоятельного влияния изучаемых нелипидных ФР на липидный обмен зарегистрировано не было.

### Заключение

Факторы риска оказывают прямое влияние на развитие атеросклеротических изменений в каротидном бассейне и, в результате, на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Проведенное исследование подтвердило необходимость корректировки модифицируемых факторов риска, в том числе с помощью назначения статиноотерапии, при проведении каротидной эндалтерэктомии, как в периоперационном, так и в отдаленном периоде.

По нашим данным, в этой категории пациентов наиболее оптимальным является назначение синтетических статинов (аторвастатина или розувастатина), что согласуется с результатами работ других авторов. Назначение полусинтетических статинов (симвастатина), по итогам проведенного анализа, является неоправданным, так как средние показатели липопротеидов низкой плотности остаются на уровне, превышающем рекомендуемые значения.

### Литература

1. Aridi H.D., Locham S., Nejim B., et al. Comparison of 30-day readmission rates and risk factors between carotid artery stenting and endarterectomy // *Journal of Vascular Surgery*. 2017. Vol. 66, №5. P. 1432-1444. doi:10.1016/j.jvs.2017.05.097
2. Halliday A., Mansfield A., Marro J., et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms // *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 1491-1502. doi:10.1016/S0140-6736(04)16146-1
3. Moore W.S., Barnett H.J., Beebe H.G., et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association // *Circulation*. 1995. Vol. 91. P. 566-579.
4. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., и др. Факторы риска неблагоприятного исхода различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и сонных артерий в 30-дневном послеоперационном периоде // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018. Vol. 22, №1. P. 36-48. doi:10.21688-1681-3472-2018-1-36-48
5. Volteas N., Labropoulos N., Leon M., et al. Risk factors associated with recurrent carotid stenosis // *Int. Angiol*. 1994. Vol. 13. P. 143-147.
6. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. III, et al. Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355. P. 549-559. doi:10.1056/NEJMoa061894

7. Avgerinos E.D., Go C., Ling J., et al. Carotid artery disease progression and related neurologic events after carotid endarterectomy // *J. Vasc. Surg.* 2016. Vol. 64, №2. P. 354-360. doi:10.1016/j.jvs.2016.02.026
8. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1267-1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1
9. Paraskevas K.I., Athyros V.G., Briana D.D., et al. Statins exert multiple beneficial effects on patients undergoing percutaneous revascularization procedures // *Curr. Drug Targets.* 2007. Vol. 8. P. 942-951.
10. Koh K.K. Effects of statins on vascular wall (vasomotor function, inflammation, and plaque stability) // *Cardiovasc. Res.* 2000. Vol. 47. P. 648-657.
11. Perler B. The effect of statin medications on perioperative and long term outcomes following carotid endarterectomy or stenting // *Semin. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 20. P. 252-258. doi:10.1053/j.semvasc surg.2007.10.008/
12. Wilson P.W., Hoeg J.M., D'Agostino R.B., et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 516-522.
13. Оганов Р.Г., ред. Национальные клинические рекомендации ВНОК. 2-е изд. М.: Сицилея-Полиграф; 2009.
14. Schouten O., Kertai M.D., Bax J.J., et al. Safety of perioperative statin use in highrisk patients undergoing major vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 95. P. 658-660.
15. Durazzo A.E., Machado F.S., Ikeoka D.T., et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial // *J. Vasc. Surg.* 2004. Vol. 39. P. 967-976.
16. Ballotta E., Da Giau G., Ermani M., et al. Early and long-term outcomes of carotid endarterectomy in the very elderly: an 18-year single-center study // *Journal of Vascular Surgery.* 2009. Vol. 50, №3. P. 518-525. doi:10.1016/j.jvs.2009.04.053
17. La Muraglia G.M., Stoner M.C., Brewster D.C., et al. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: effects of serum lipids and lipid-lowering drugs // *Journal of Vascular Surgery.* 2005. Vol. 41, №5. P. 762-768.
18. Barbeta I., Bissacco D., Carmo M., et al. Validation of a risk scoring system to predict life expectancy after CEA in patient with asymptomatic carotid artery stenosis // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2015. Vol. 50, №3. P. 396-397.
19. Taylor A.J., Kent S.M., Flaherty P.J., et al. ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 2055-2060. doi:10.1161/01.CIR.0000034508.55617.65

## References

1. Aridi HD, Locham S, Nejim B, et al. Comparison of 30-day readmission rates and risk factors between carotid artery stenting and endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery.* 2017;66(5):1432-44. doi:10.1016/j.jvs.2017.05.097
2. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms. *Lancet.* 2004;363:1491-502. doi:10.1016/S0140-6736(04)16146-1
3. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation.* 1995;91:566-79.
4. Tarasov PC, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Risk factors of adverse outcomes of various interventions when treating patients with concomitant lesions of the coronary bed and carotid arteries in 30-day follow-up. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2018;22(1):36-48. (In Russ). doi:10.21688-1681-3472-2018-1-36-48
5. Volteas N, Labropoulos N, Leon M, et al. Risk factors associated with recurrent carotid stenosis. *Int Angiol.* 1994;13:143-7.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. III, et al. Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59. doi:10.1056/NEJMoa061894
7. Avgerinos ED, Go C, Ling J, et al. Carotid artery disease progression and related neurologic events after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2016; 64(2):354-60. doi:10.1016/j.jvs.2016.02.026
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366:1267-78. doi:10.1016/S0140-6736(05) 67394-1
9. Paraskevas KI, Athyros VG, Briana DD, et al. Statins exert multiple beneficial effects on patients undergoing percutaneous revascularization procedures. *Curr Drug Targets.* 2007;8:942-51.
10. Koh KK. Effects of statins on vascular wall (vasomotor function, inflammation, and plaque stability). *Cardiovasc Res.* 2000;47:648-57.
11. Perler B. The effect of statin medications on perioperative and long term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg.* 2007; 20:252-58. doi:10.1053/j.semvasc surg.2007.10.008
12. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1997;337:516-22.
13. Oganov RG, editor. *Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii VNOK.* 2-e ed. Moscow: Sitsileya-Poligraf; 2009. (In Russ).
14. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ, et al. Safety of perioperative statin use in highrisk patients under-

- going major vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2005;95:658-60.
15. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39:967-76.
16. Ballotta E, Da Giau G, Ermani M, et al. Early and long-term outcomes of carotid endarterectomy in the very elderly: an 18-year single-center study. *Journal of Vascular Surgery.* 2009;50(3):518-25. doi:10.1016/j.jvs.2009.04.053
17. La Muraglia GM, Stoner MC, Brewster DC, et al. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: effects of serum lipids and lipid-lowering drugs. *Journal of Vascular Surgery.* 2005;41(5):762-8.
18. Barbeta I, Bissacco D, Carmo M, et al. Validation of a risk scoring system to predict life expectancy after CEA in patient with asymptomatic carotid artery stenosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2015;50(3):396-7.
19. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002;106:2055-60. doi:10.1161/01.CIR.0000034508.55617.65

#### Дополнительная информация [Additional Info]

**Финансирование исследования.** ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневого Минздрава России. [Financing of study. Budget of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.]

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

**Участие авторов.** Зыбин А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, Покровский А.В. – концепция исследования, Тимина И.Е. – диагностические данные, Харазов А.Ф. и Адырхаев З.А. – редактирование. [Participation of authors. A.V. Zybin – concept and design of the study, acquisition and processing of the material, statistical processing, writing the text, A.V. Pokrovsky – concept of the study, I.E. Timina – diagnostic data, A.F. Harazov and Z.A. Adyrkhayev – editing.]

#### Информация об авторах [Authors Info]

\*Зыбин Алексей Вадимович – аспирант ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия. [Alexey V. Zybin – PhD student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.]  
SPIN: 3553-9790, ORCID ID: 0000-0001-7331-6987, Researcher ID: Q-8788-2018. E-mail: meda83@mail.ru

Покровский Анатолий Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделением хирургии сосудов ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневого Минздрава России, Москва, Россия; заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия. [Anatoly V. Pokrovsky – MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Vascular Surgery Department, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia; Head of the Department of Clinical Angiology and Vascular Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.]  
SPIN: 8369-9949, ORCID ID: 0000-0003-0171-4788, Researcher ID: Q-8871-2018.

Тимина Ирина Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением ультразвуковой диагностики и лечения ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневого Минздрава России, Москва, Россия. [Irina Ye. Timina – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics and Treatment, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia.]  
ORCID ID: 0000-0001-7026-9417, Researcher ID: Q-8860-2018.

Харазов Александр Феликсович – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневого Минздрава России, Москва, Россия; заведующий учебной частью ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия. [Alexander F. Kharazov – MD, PhD, Senior Researcher, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia; Head of Educational Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.]  
SPIN: 5239-8127, ORCID ID: 0000-0002-6252-2459, Researcher ID: Q-8901-2018.

Адырхаев Заурбек Ахсарбекович – к.м.н., научный сотрудник ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневого Минздрава России, Москва, Россия и ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия. [Zaurbek A. Adyrkhayev – PhD, Researcher, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia and Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.]  
SPIN: 2745-8355, ORCID ID: 0000-0001-6013-4017, Researcher ID: Q-8883-2018.

**Цитировать:** Зыбин А.В., Покровский А.В., Тимина И.Е., Харазов А.Ф., Адырхаев З.А. Влияние факторов риска на прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий у пациентов на фоне терапии статинами // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №3. С. 396-406. doi:10.23888/PAVLOVJ2018263396-406

**To cite this article:** Zybin AV, Pokrovsky AV, Timina IE, Harazov AF, Adyrkhayev ZA. Influence of risk factors on progression of atherosclerosis of brachiocephalic artery with underlying treatment with statins. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2018;26(3):396-406. doi:10.23888/PAVLOVJ2018263396-406

Поступила/Received: 18.04.2018  
Принята в печать/Accepted: 10.09.2018