

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СИМВАСТАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Аннотация

Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных 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.

Malygin A.Yu.¹, Khokhlov A.L.²

¹PhD, MD, Head of resuscitation unit, Yaroslavl Municipal Clinical Hospital №8; ²PhD, MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy

PERSPECTIVES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Abstract

Simvastatin 40 mg/day prescribed along with neuroprotective and antihypertensive treatment in acute stage of ischemic stroke leads to lowering of recurrent cardiovascular events number, positive dynamics of neurological status and regression of endothelial dysfunction reflected by significant decrease in number of circulating desquamated endotheliocytes.

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

В последние годы в нашей стране отмечается увеличение частоты острых нарушений мозгового кровообращения (ОИМК). Решающее значение в снижении смертности и инвалидизации после перенесенного инсульта принадлежит первичной и вторичной профилактике, которая заключается в превентивном лечении бессимптомных больных с выраженными факторами риска развития инсульта и активным снижением риска повторного инсульта у уже переболевших пациентов [1]. Большинство ОИМК являются ишемическими и тесно патогенетически связаны с развитием атеросклероза экстра- и интракраниальных сосудов. Сегодня считается, что эндотелиальная дисфункция является одним из самых ранних маркеров и важным патогенетическим звеном атеросклероза, при котором нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин — PGI), и факторами, повреждающими стенку сосуда (ЭТ-1, тромбоксан А2, супероксид-анион). Очевидно, что рано или поздно, факторы сердечно-сосудистого риска нарушают тонкий баланс между важнейшими функциями эндотелия, что в конечном итоге, реализуется в прогрессировании атеросклероза и сердечно-сосудистых инцидентах. Поэтому основой одного из новых клинических направлений стал тезис о необходимости коррекции дисфункции эндотелия [2]. Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови (Hladovec J., 1978). У пациентов, перенесших ишемический инсульт, выявлено увеличение числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов, что можно рассматривать как показатель степени повреждения сосудистой стенки [3]. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. Следует подчеркнуть, что это свойство статинов проявляется уже при малых дозах и для этого не требуется продолжительных сроков лечения [4].

Цель исследования: оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита и эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом при назначении симвастатина в остром периоде болезни.

Материалы и методы. 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 симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Период наблюдения - 12 месяцев. Выполняли подсчет клеток десквамированного эндотелия; оценивали динамику уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицеридов (ТГ), неврологический статус по шкалам MMSE, NIHSS, Скандинавской. 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. Активность ферментов печени: аланиновую трансаминазу (АЛТ), аспарагиновую трансаминазу (АСТ), креатинфосфокиназу (КФК) определяли в первые трое суток (визит включения), на 30, 90, 180 и 360 день исследования. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме [5]. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли t тест Стьюдента, Хи квадрат. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha=0,05$.

Результаты. Из включенных в исследование 210 пациентов к 90 дню наблюдения умерли 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180 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 ($p=0,037$). На протяжении исследования в группе I показатели липидного спектра не менялись. В группе II отмечено снижение уровней ОХ, ХСЛПНП, ТГ уже на 90 сутки с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 360 дню. Финальное снижение количества эндотелиоцитов в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,3%, в то время как на фоне стандартной терапии - 13,3%. Более раннее восстановление когнитивных способностей отмечено у больных, принимающих симвастатин (шкалы MMSE, NIHSS, Скандинавская). Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ, АСТ и КФК не выявлено. Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов, за весь период наблюдения не зарегистрировано.

Заключение. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что назначение 40 мг симвастатина (Зокор форте) начиная с острой фазы ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, способствует: уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф; отчетливой положительной динамике неврологического статуса; регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия.

Литература

1. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта // Consilium Medicum, 2006; 8: 2.
2. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. По материалам XIII Международной конференции "Актуальные направления в неврологии", Судак, 2011. [электронный ресурс] URL <http://neurology.com.ua/2011/05/11/page,4,patogeneticheskie-osobennosti-lokalnoj-regulyacii-mozgovogo-krovoobrashheniya-pri-yendotelialnoj-disfunkcii.html>.
3. Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness// Circ 2009; 119: 1005–12.
4. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium// New England Journal of Medicine, 1990; 323: 27-36.
5. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions //Physiol Bohemoslov 1978; 27:140-144.

Михальчишин Г.П.¹, Боднар П.Н.², Кобыляк Н.Н.³

¹Доцент, кандидат медицинских наук, ²профессор, доктор медицинских наук, ³аспирант, Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, кафедра эндокринологии

СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИЛ-1В У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Аннотация

В исследовании по типу "случай-контроль" изучается уровень ИЛ-1β у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В исследование включены 85 больных. Установлено, что у больных с НАЖБП наблюдается повышенный уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1β по сравнению с контрольной группой. Концентрация ИЛ-1β статистически достоверно увеличивается параллельно с прогрессированием инсулинорезистентности и распространенностью ожирения у лиц с НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, неалкогольная жировая болезнь печени, ИЛ-1β, инсулинорезистентность, ожирение.

Mykhalchyshyn G.P.¹, Bodnar P.N.², Kobyliak N.N.³

¹Associate professor, PhD, ²professor, MD, ³postgraduate student, National Bogomolets Medical University, Department of Endocrinology

SERUM IL-1β CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Abstracts

In "case-control" study we determined level of IL-1β in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), depending on the availability of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The study included 85 patients. Found that proinflammatory cytokine IL-1β is increased in NAFLD compared to the control group. The concentration of IL-1β was significantly increased due to the progression of insulin resistance and the prevalence of obesity in patients with NAFLD.

Keywords: diabetes mellitus type 2, nonalcoholic fatty liver disease, IL-1β, insulin resistance, obesity.

Сахарный диабет типа 2 (СД2) является распространенным и гетерогенным заболеванием. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) это неспецифическое, интегральное и многофакторное поражение печени при СД2. В ее развитии прослеживаются стадии стеатоза печени, стеатогепатита, фиброза и стеатогенного цирроза.

Патогенез НАЖБП тесно связан с синдромом инсулинорезистентности (ИР), накоплением триглицеридов (ТГ) и формированием жирового гепатоза – первого этапа, или "толчка" заболевания. В дальнейшем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез в гепатоцитах de novo жирных кислот, которые при избыточном накоплении в клетках печени индуцируют развитие перекисного окисления липидов (ПОЛ) и генерацию реактивных форм кислорода (РФК) - теория «второго толчка». Дальше стеатоз переходит в стеатогепатит, с последующей прогрессией к фиброзу при избыточном образовании экстрацеллюлярного матрикса. Факторами, вызывающими воспаление, считаются липотоксичность, нарушение функции внутриклеточных структур (митохондрий, микросом), а гибель гепатоцитов и развитие фиброза провоцирует - ПОЛ, РФК, секреция цитокинов [1].

К семейству цитокинов ИЛ-1 относятся представители, среди которых часть обладает выраженной провоспалительной активностью - ИЛ-1α, ИЛ-1β и ИЛ-18, а остальные являются противовоспалительными медиаторами - антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) и ИЛ-37 [2]. Мы обратили внимание на ИЛ-1β роль которого в патогенезе НАЖБП остается до конца невыясненной и противоречивой. **Целью нашего исследования** является изучение сывороточной концентрации ИЛ-1β у больных СД2 и НАЖБП в зависимости от выраженности ожирения и ИР.

Материалы и методы. Мы провели исследования по типу "случай-контроль" критериями включения в которое были согласие больного, возраст старше 18 лет, наличие НАЖБП подтвержденной ультразвукографическими и лабораторными методами. В основную группу вошло 60 (70,5%) больных СД2 с НАЖБП. Средний возраст их составил 53,27±8,39 лет, длительность СД - 5,97±3,88 лет. Контрольную группу составили 25 (29,5%) больные СД2 без НАЖБП. Их средний возраст составил 53,57±7,16 лет, а длительность заболевания - 5,0±2,81 года.

В исследование не включали пациентов злоупотребляющих алкоголем, а также тех, кто имел признаки хронического вирусного гепатита, ассоциированного с HBV-, HCV-, HDV-инфекциями, аутоиммунного и лекарственного гепатитов, болезни Коновалова-Вильсона и идиопатического гемохроматоза.

Схема обследования пациентов включала биохимические методы исследования, которые позволили оценить функциональное состояние печени, показатели липидного и углеводного обмена. Оценка уровня ИР проводилась с помощью структурной математической модели на основе определения концентрации глюкозы плазмы и инсулина натощак - НОМА (homeostasis model assesment), с определением индекса НОМА-IR по формуле:

НОМА-IR = иммунореактивный инсулин (мкЕД/мл) × глюкоза плазмы натощак / 22,5

Концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-1β определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (Россия) и выражали в пг/мл.

Статистический анализ выполняли с помощью стандартного пакета программ SPSS версии 20.0 и Microsoft Excel. Количественные изменения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения средней величины (M±SD), качественные в виде %. Для оценки различия количественных показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ (One-Way ANOVA) и t критерий Стьюдента для независимых выборок. При анализе качественных переменных применяли критерий χ².

Результаты и их обсуждение. Данные обследования представлены в табл. 1. Группы больных, принявшие участие в исследовании были однотипными по возрасту и полу. Между основной и контрольной группами не отмечалось статистически достоверной разницы по продолжительности СД2 (p=0,068). По нашим данным наблюдалось достоверное увеличение