

И.Н. Каграманян<sup>1</sup>, А.Ю. Малыгин<sup>2\*</sup>,  
А.Л. Хохлов<sup>1</sup>, О.Н. Курочкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», кафедра клинической фармакологии с курсом института последипломного образования

<sup>2</sup>МУЗ «Государственная клиническая больница № 8», г. Ярославль

# АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

## Резюме

В двенадцатимесячном сравнительном рандомизированном исследовании оценена эффективность терапии симвастатином (40 мг), назначаемым пациентам в остром периоде ИИ. Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ИИ наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений ЭД, ассоциированному с улучшением функции почек.

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

## Abstract

Simvastatin 40 mg/day prescribed with neuroprotective and antihypertensive treatment in acute stage of ischemic stroke leads to lowering of recurrent cardiovascular events number, positive dynamics of neurological status, regression of endothelial dysfunction, associated with improved renal function.

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

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ИИ — ишемический инсульт, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОХ — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

На долю ОНМК приходится почти треть всех случаев сердечно-сосудистой смерти [14, 17, 18]. В России регистрируется более 400 тыс. инсультов в год, среди которых более часто (70–85%) встречаются ИИ [3, 9]. Основным объектом внимания исследователей в последнее время стал эндотелий сосудов, который считается как органом-мишенью для артериальной гипертензии и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе данных состояний [10]. Первичная и вторичная профилактика инсультов справедливо считается одной из приоритетных задач современной медицины. Довольно долгое время оставалась неясной целесообразность гиполипидемической терапии для профилактики мозговых инсультов. В литературе имеются как данные по позитивному влиянию гиполипидемических препаратов (прежде всего статинов) на исходы и рецидивы нарушений мозгового кровообращения [12, 16], так и более скромные результаты исследований в этой области [13]. Влияние статинов на ЭД, вероятно, происходит опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и

с помощью прямого воздействия на эндотелий (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [4].

ЭД — первое звено в патофизиологии кардиоваскулярно-ренального континуума. Немое течение атеросклероза у больных ХБП, с одной стороны, и высокий уровень смертности больных с ХПН от сердечно-сосудистой патологии, с другой, делают очевидной необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП [2]. Существует гипотеза, согласно которой терапия с целью обратного развития ЭД может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и почечной недостаточности [5, 6]. В качестве маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ рассматривается снижение СКФ [7, 8, 11]. Даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска ССО и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с ССЗ [11, 15].

\*Контакты. E-mail: doc\_mal@rambler.ru. Телефон: (4852) 44-79-12

Одним из маркёров повреждения сосудистого эндотелия является степень его десквамации, которую отражает количество циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови [20]. Увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов [4, 19] у пациентов, перенёсших ИИ, рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки [22]. Ввиду того, что ЭД является фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклероза, одной из актуальных задач современного лечения сосудистой патологии является выявление и коррекция нарушенных функций эндотелия.

Целью данного исследования было оценить смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, ЭД и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ИИ при назначении симвастина 40 мг/сут в остром периоде болезни.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 240 пациентов (мужчин — 95, женщин — 115; средний возраст —  $65,55 \pm 8,2$  года) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с КТ или МРТ головного мозга в острый период заболевания (в течение 24–48 ч от момента появления первых симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13–15 баллов по шкале ком Глазго). В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания. 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 являлись летальность, динамика неврологического статуса и подсчёт клеток десквамированного эндотелия. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В 1-ю группу было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ИИ (мужчин — 47, женщин — 58, средний возраст —  $65,77 \pm 8,9$  года). 2-ю группу составили 105 человек (мужчин — 48, женщин — 57, средний возраст  $65,29 \pm 7,3$  года). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастина. Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и ХСН. Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90-й, 180-й и 360-й день исследования. Производился контроль жизненно

важных функций, отслеживалась динамика стандартных показателей крови, уровней ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ, неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Всем пациентам в 1-й, 7, 24-й, 90-й, 180 и 360-й день проводился подсчёт клеток десквамированного эндотелия в плазме. Для оценки функции почек определяли СКФ с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [21].

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли *t* тест Стьюдента,  $\chi^2$  для анализа таблиц сопряжённости. Достоверными считались различия, если полученное значение *p* для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости  $\alpha = 0,05$ . Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC с помощью программ Statistica (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате рандомизации обе группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим и исследуемым показателям (табл. 1).

Из включённых в исследование 240 пациентов к 90-му дню наблюдения умерли 9 больных (6 в 1-й и 3 во 2-й 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 1-й группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в 1-й и 16 во 2-й группе). Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в 1-й группе 24,9% ( $n = 23$ ) и 16,19% ( $n = 17$ ) во 2-й группе,  $p > 0,05$ . Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64-х случаях в 1-й группе (60,9%) и в 49-ти (46,6%) во 2-й ( $p = 0,037$ ).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль (табл. 1). На протяжении исследования в 1-й группе все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастином во 2-й группе отмечено отчётливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90-е сут наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180-му и 360-му дню (табл. 2)

Динамику неврологического статуса больных оценивали с помощью шкал: Скандинавской, MMSE и NIHSS. По каждой из них исходный неврологический статус пациентов не имел достоверных различий

между группами (табл. 1). При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985) учитывается уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах в руке, кисти, ноге, стопе. Оценка этих показателей в исследуемых группах продемонстрировала позитивное влияние как стандартного, так и дополненного назначением статина лечения. В каждой из групп отмечалось достоверное нарастание баллов к 90-му и далее к 180-му и 360-му дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших симвастатин. Абсолютные показатели оценки в этой группе были достоверно выше, чем в 1-й группе в конце исследования (рис. 1).

Шкала Mini Mental State Examination — MMSE (M. Folstein и соавт., адаптированная, 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функ-

ций (ориентация, восприятие, внимание и счёт, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30). Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций. При оценке ментальных функций участников исследования также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих 40 мг симвастатина (рис. 2).

Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительности). В отличие от двух других шкал, в которых положительную динамику в состоянии больных с нарушением мозгового кровообращения отражает максимальное число баллов, позитивная оценка по NIHSS подразумевает их минимизацию. В нашем исследовании улучшение

Таблица 1. Рандомизация. Исходные показатели ( $M \pm m$ )

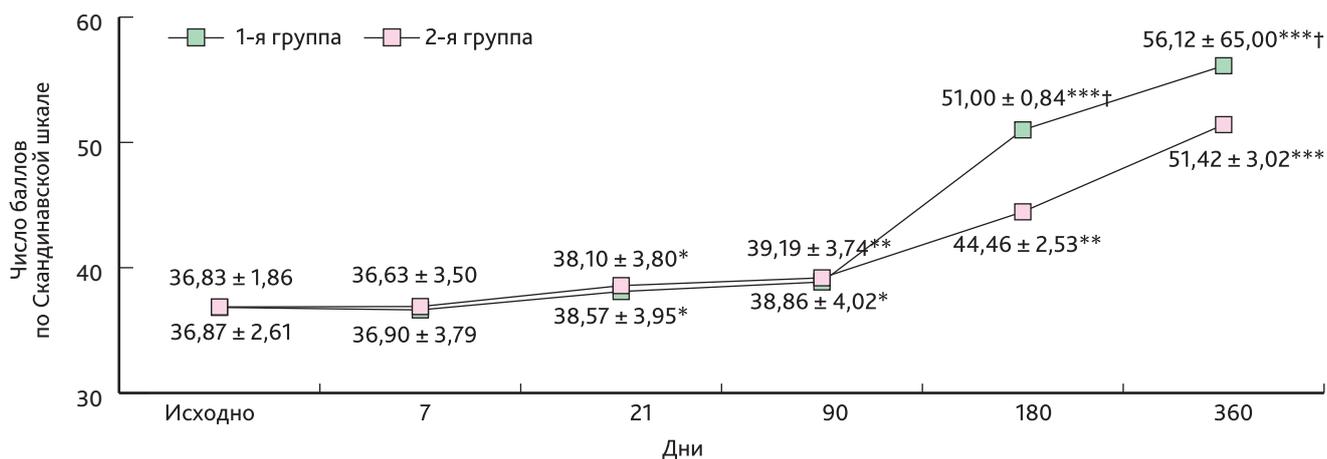
Показатель	1-я группа (n = 105)	2-я группа (n = 105)	$\rho$ 1-й и 2-й групп
Возраст, лет	65,77 ± 8,9	65,29 ± 7,3	0,9
Мужчины, n (%)	47 (44,7%)	48 (45,7%)	0,8
Женщины, n (%)	58 (55,2%)	57 (54,2%)	0,8
АД сист, мм рт. ст.	156,78 ± 16,1	156,44 ± 15,3	0,8
АД диаст, мм рт. ст.	84,63 ± 10,1	83,91 ± 9,7	0,5
ЧСС, уд./мин	86,09 ± 12,2	85,90 ± 12,6	0,9
ОХ, ммоль/л	5,16 ± 1,64	5,46 ± 1,38	0,15
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,2	1,45 ± 0,4	0,4
Клетки десквамированного эндотелия, кол-во в поле зрения	17,51 ± 5,8	17,67 ± 6,5	0,8
СКФ (MDRD), мл/мин	76,2 ± 21,8	75,8 ± 19,1	0,8
NIHSS, баллы	9,19 ± 3,74	9,02 ± 4,03	0,7
MMSE, баллы	17,22 ± 3,31	17,32 ± 3,72	0,8
Скандинавская шкала, баллы	36,83 ± 1,86	36,87 ± 2,61	0,9

Примечание. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра ( $M \pm m$ )

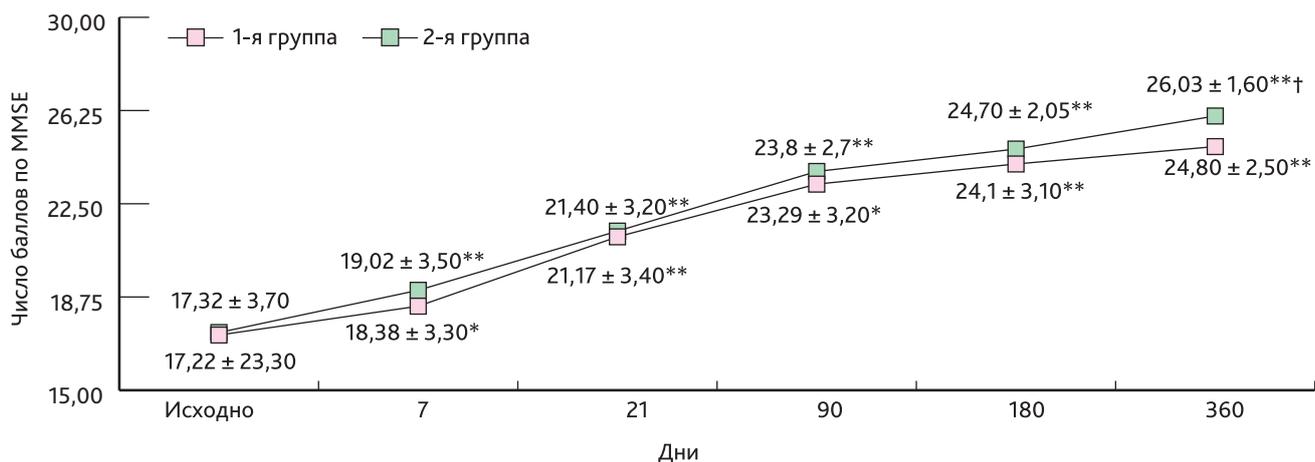
Показатель	День исследования	1-я группа	2-я группа
ОХ, ммоль/л	1	5,16 ± 1,6	5,46 ± 1,3
	90	5,0 ± 1,08	5,22 ± 1,0*
	180	5,06 ± 0,7	4,91 ± 1,2***
	360	5,07 ± 0,7	4,72 ± 0,7*** ††
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2,21 ± 0,9	2,21 ± 0,6
	90	2,17 ± 0,5	2,04 ± 0,4*
	180	2,25 ± 0,4	1,94 ± 0,7*** †††
	360	2,12 ± 0,4	1,83 ± 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***

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



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

**Рисунок 1.** Динамика неврологического статуса по Скандинавской шкале (баллы) ( $M \pm m$ )



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

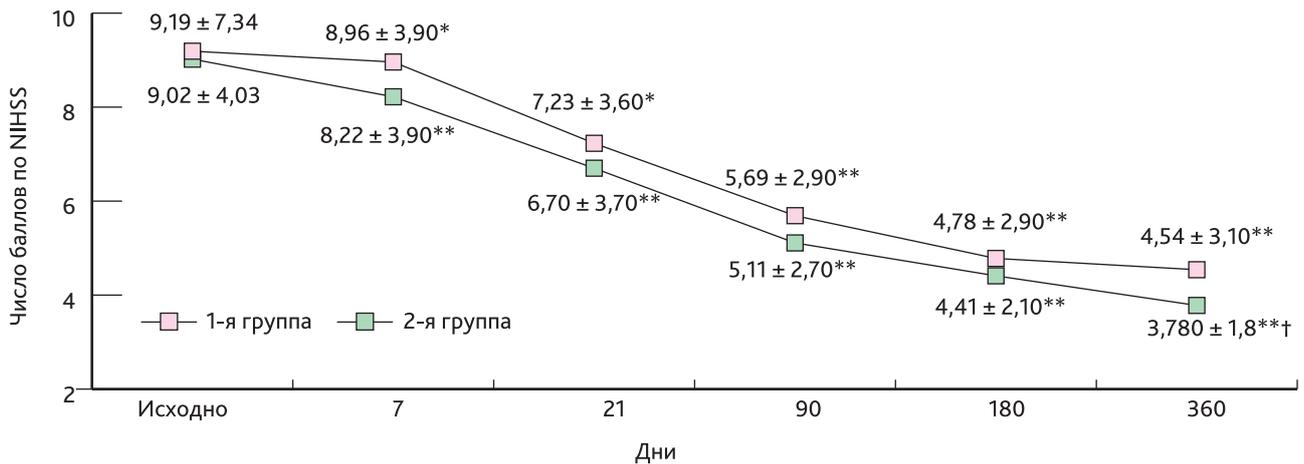
**Рисунок 2.** Динамика неврологического статуса по шкале MMSE (баллы) ( $M \pm m$ )

показателей по шкале NIHSS было зафиксировано также в каждой из групп, но у пациентов 2-й группы это улучшение было более отчётливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ( $p = 0,04$ ) (рис. 3).

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики J. Nádovics [20]. На фоне стандартного лечения в 1-й группе, 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 исходно-

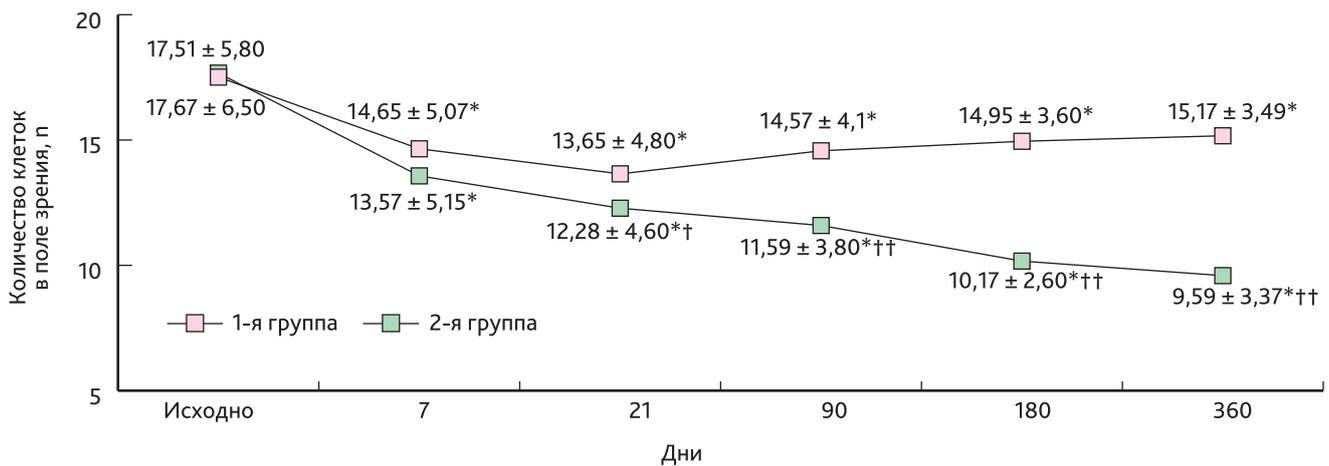
му уровню. Напротив, во 2-й группе достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приёма симвастатина продолжало выражено регрессировать и составило в конце периода наблюдения  $9,59 \pm 3,37$  против  $17,67 \pm 6,5$  клеток исходно ( $p < 0,001$ ). Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рис. 4, который демонстрирует финальное снижение этого показателя на 45,7% в группе больных, лечившихся симвастатином, и только на 13,3% у пациентов на фоне стандартной терапии.

Исходно у пациентов обеих групп имело место умеренное снижение СКФ. На фоне стандартного лече-



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

**Рисунок 3.** Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS (баллы) ( $M \pm m$ )



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

**Рисунок 4.** Динамика числа клеток десквамированного эндотелия ( $M \pm m$ )

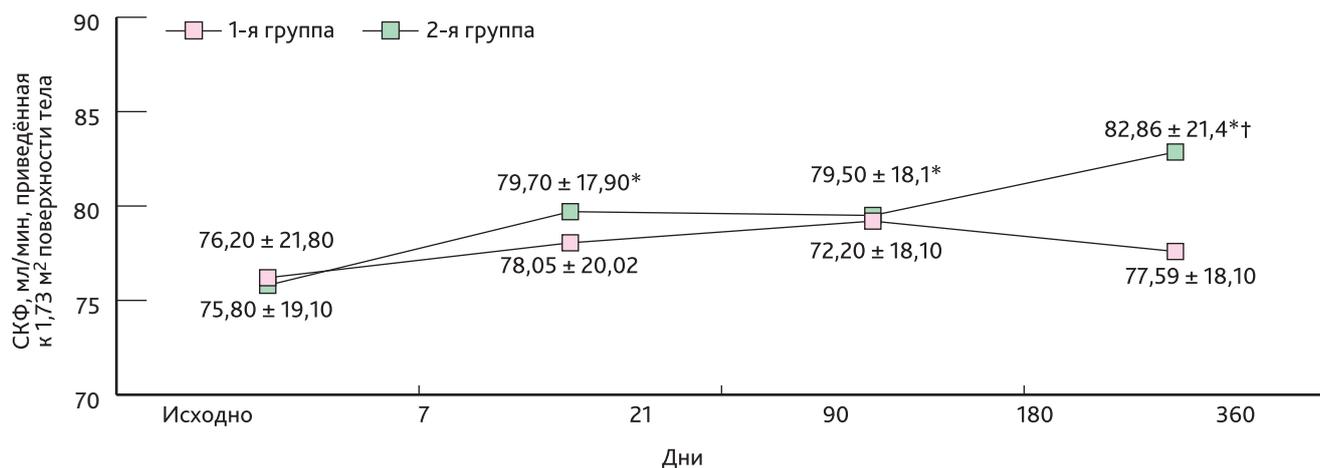
ния в 1-й группе наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90-м сут наблюдения при  $p > 0,05$  с дальнейшим статистически незначимым ростом по отношению к исходному уровню. Во 2-й группе достоверное повышение данного показателя отмечено на протяжении всего периода наблюдения (рис. 5).

## Выводы

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что назначение 40 мг симвастатина, начиная с острой фазы ИИ, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапи-

ей, способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф; отчётливой положительной динамике неврологического статуса; регрессу проявлений ЭД в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия, ассоциированного с улучшением функции почек. Достигнутые результаты определяются как воздействием применённого препарата из группы статинов (высокодозированного симвастатина) на липидный обмен, так и, возможно даже в большей степени, его плеiotропными эффектами, прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию.

Ⓐ



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

**Рисунок 5.** Динамика СКФ ( $M \pm m$ )

### Список литературы

1. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал. 2002; 10(19): 874–877.
2. Волгина Г.В., Перепечных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2002. № 4. С. 252–259.
3. Дамулин И.В., Парфёнов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В: Яхно Н.Н., редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Том 1. М.: Медицина; 2005: 231–302.
4. Довгалевский П.Я., Фурман Н.В. Стабилизация атеросклеротической бляшки — основа лечения острого коронарного синдрома // Атмосфера. Кардиология. 2004; (3): 6–10.
5. Мазуренко О. Уменьшение риска возникновения кардиоваскулярных событий путем регресса эндотелиальной дисфункции: БРА, ИАПФ или их комбинация? Ожидания от программы исследований ONTARGET // Здоровье Украины, 2007, № 19, с. 17–19.
6. Мовчан Е.А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек // Бюллетень сибирской медицины, 2008. Приложение 2, с. 88–96.
7. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // Клини. фармаколог. тер., 2002; 11(3): 16–8.
8. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер. архив, 2007; 6:5–10.
9. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы. Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», 27–29 апреля 2011 г., Судак (Украина). Судак; 2011.
10. Суслина З.А., Танащян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Атеротромбоз 2009; (2): 60–67.
11. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), Приложение 3, с. 6.
12. Amarenco P., Bogouslavsky J., Callahan A. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 335:549–559.
13. Amarenco P., Labreuche J., Lavalle'e P., Touboul P.-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. Stroke 2004; 35: 2902–9.
14. American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2001.
15. Arch Neurol 2008; 65: 934–938.
16. Bianco M., Nombela F., Castellanos M. et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study. Neurology 2007; 69: 904–910.
17. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339:342–4.
18. Bonita R. Stroke prevention: a global perspective. In: Norris JW, Hachinsky V, eds. Stroke Prevention. New York, NY: Oxford University Press; 2001:259–74.
19. Bory M., Sampol J., Yvorra S. et al. Detection des cellules endotheliales circulantes: un nouveau test diagnostique de l' angor de repos. Arch Mal Coeur Vaiss 1995;88(12): 1827–1831.
20. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol. Bohemoslov. 1978. Vol. 27:140–144.
21. Hladovec J. Physiol. Bohemoslov. 1978. Vol.27. P. 140–144.
22. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–70.
23. Vanhoutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels. J Hypertens 1999; 17(8): 1047–1058.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующие интересы.