

УДК: 615.03

Хохлов А.Л.¹, Малыгин А.Ю.², Мельникова Ю.Е.¹

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе ишемического инсульта: особенности применения статинов в комплексном лечении

¹ — ГБОУ ВПО «Ярославский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии с курсом ИПДО, 150000 Ярославская область, г.Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² — Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области Клиническая больница №8, отделение реанимации, 150030, г.Ярославль, Суздальское ш. д. 39

В 24-месячном исследовании оценивали эффективность раннего и длительного применения статинов в лечении острого ишемического инсульта полушарной локализации. На первом этапе проанализированы показатели смертности и повторных кардиоваскулярных событий, выраженность эндотелиальной дисфункции, динамика липидного профиля, безопасность применения симвастатина. На втором этапе проведен сравнительный анализ динамики изучаемых параметров в зависимости от вида препарата из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и длительности приема.

Ключевые слова: ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые события, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Для цитирования: Хохлов А.Л., Малыгин А.Ю., Мельникова Ю.Е. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе ишемического инсульта: особенности применения статинов в комплексном лечении. Патогенез. 2016; 14(3): 58-64.

Для корреспонденции: Хохлов Александр Леонидович, докт.мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль. e-mail: al460935@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.06.2016

Khokhlov A.L.², Malygin A.Yu.¹, Melnikova Yu.E.²

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of ischemic stroke: aspects of statin therapy

¹ — State healthcare authority of Yaroslavl Region «Clinical Hospital No.8», Yaroslavl

² — State budgetary educational authority «Yaroslavl State Medical University»,
Clinical Pharmacology Chair with post-graduate education

A 24-months study was conducted to assess efficacy of early and long-term statins administration in treatment of acute hemispheric ischemic stroke. During the first stage were analyzed parameters: lethality, incidence of recurrent cardiovascular events, grade of endothelial dysfunction and simvastatin safety. During the second stage, dynamic comparative analysis of study parameters depending on the drug (hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase group) and treatment duration was performed.

Key words: ischemic stroke, endothelial dysfunction, cardiovascular events, HMG-CoA reductase inhibitors

For citation: Khokhlov A.L., Malygin A.Yu., Melnikova Yu.E. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of ischemic stroke: aspects of statin therapy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 58-64 (In Russian).

For correspondence: Alexander L. Khokhlov — MD, PhD, professor, Head of the Clinical Pharmacology Chair with post-graduate education attached to State budgetary educational authority «Yaroslavl State Medical University», Yaroslavl, 150010 Russian Federation; e-mail: al460935@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 29.06.2016

Введение

Цереброваскулярные заболевания — наиболее распространенные патологические состояния в неврологической и общетерапевтической практике [1]. В структуре общей смертности цереброваскулярные заболевания занимают 21,4% [2, 3]. Инсульт во всем мире ежегодно поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней [2]. За последние 10 лет смертность от инсульта увеличилась более чем на 30% [3]. Помимо высокой летальности, инсульт приводит к хроническим нарушениям трудоспособности — от 15 до 30% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), остаются хроническими инвалидами [2]. В настоящее время принята концепция многофакторности инсульта — многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития. Церебральный атеросклероз относится к системному заболеванию со сложным многоэтапным патологическим процессом поражения внутренней оболочки (интимы) артерий крупного и среднего калибра [4]. Главным пусковым механизмом развития атеросклероза является дисфункция эндотелия, который представляет собой однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца. Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение эндотелий-зависимых процессов. При этом в работе эндотелия отмечаются отклонения, способствующие уменьшению вазодилатации и провоцирующие развитие провоспалительного и протромботического состояния [5, 6]. Важно отметить, что развивающаяся по тем или иным причинам эндотелиальная дисфункция всегда сопровождается ослаблением эффектов оксида азота из-за недостаточной продукции этого вещества или нарушения его биодоступности [7–9].

Большое внимание в последние годы сосредоточено на такой группе гиполипидемических препаратов, как статины. Существуют убедительные доказательства в пользу того, что уменьшение уровня холестерина ЛПНП увеличивает показатель эндотелийзависимой вазодилатации [5]. Это связано с тем, что, помимо снижения уровня холестерина в крови, они обладают холестериннезависимым — плейотропным эффектом, в основе которого лежит стабилизация сосудистой стенки, что также подтверждено многочисленными исследованиями [10, 11]. Таким образом, рассматривается положительная роль данной группы препаратов в отношении прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и различных клинических исходов [12]. Согласно наиболее современной гипотезе дисфункции эндотелия развивается вследствие хронического его повреждения и опосредует развитие и прогрессирование цереброваскулярных заболеваний. Одним из маркеров повреждения сосудистого эндотелия является степень его десквамации, которую отражает количество циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови [13]. Увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки. Соответственно, способность статинов снижать выраженность эндотелиальной дисфункции должна играть значимую роль в снижении риска развития инсультов.

Таким образом, на сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза у больных с ишемическим инсультом (ИИ). Созданы и внедряются в клиническую практику методы изучения функции эндотелия. Обнаружено, что действие многих современных эффективных лекарств связано с воздействием на функциональное состояние эндотелиоцита. Ведется разработка новых подходов к направленной коррекции дисфункции эндотелия.

Цель исследования: оценить в 24-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полусферной локализации при назначении симвастатина в дозе 40 мг в сутки в остром периоде болезни.

Методика

Исследование проводилось в 2 этапа. *На первом этапе* в исследование было включено 210 пациентов старше 18 лет (мужчин — 95, женщин — 115; средний возраст — $65,55 \pm 8,2$ года) в острейшем периоде ишемического инсульта (1–5 суток по Е.И.Гусеву с соавт. (1997) [14]), подтвержденным ЯМРТ/КТ головного мозга. Пациенты, включенные в исследование и подписавшие информированное согласие, 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 — $65,77 \pm 8,9$ года). Группу II 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 симвастатина. Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию ишемического инсульта в соответствии с рекомендациями Европейской Инициативной Группы по проблеме Инсульта (EUSI, 2003), Европейской инсультной организации (ESO, 2008), протоколами и стандартами Росздрава, направленными на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики (на 2008–2010 гг.). Стандартная терапия для обеих групп включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромульиторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Пациенты в обеих группах по частоте назначения сопутствующей терапии и сопутствующим заболеваниям были сопоставимы. Период наблюдения первого этапа исследования составил 12 месяцев, во время которых все больные подвергались клинико-неврологическому обследованию по общепринятой схеме на момент первичного осмотра в первые трое суток (визит включения), на 21-й, 90-й, 180-й и 360-й дни исследования. Осуществлялся сбор анамнеза, клиническое исследование неврологического и соматического статуса. Отслеживалась динамика стандартных лабораторных исследований на момент включения, 7-е, 21-е, 90-е, 180-е, 360-е сутки (гемограмма, стандартные биохимические анализы для оценки безопасности применяемого препарата), а также осуществлялся мониторинг уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низ-

кой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) на момент начала исследования и далее на 90-й, 180-й, 360-й день наблюдения. Всем пациентам в первые трое суток, на 21-й, 60-й, 90-й, 180-й и 360-й дни проводимого исследования проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме по методике Hladovec J. (1978) [15] в модификации Н.Н. Петрищева и Л.П. Папаян (1999) [16]. *Второй этап наблюдения* заключался в оценке всех анализируемых параметров спустя 2 года от начала исследования.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$. Статистическую обработку исследования произведена на IBM PC совместимом компьютере с помощью табличного редактора Microsoft Excel и программы Statistica® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

Результаты и обсуждение

Из включенных на первом этапе в исследование 210 пациентов к 90-му дню наблюдения умерли 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180-е сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p > 0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы по-преж-

нему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе при $p = 0,57$) (табл. 1).

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, за время наблюдения в I группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента, во II группе — 16 пациентов. Таким образом, 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 $p = 0,037$.

Из табл. 2 видно, что пациенты обеих групп имели исходно сопоставимый липидный профиль по всем показателям (ОХ, ХС ЛПНП, ТГ). На протяжении исследования в группе I эти показатели не изменялись.

На фоне терапии симвастатином отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС-ЛПНП уже на 90 сутки наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180-му и 360-му дню (табл. 2). К концу первого этапа наблюдения в группе II целевого уровня ОХ ($< 4,5$ ммоль/л) достигли 57,3% ($n = 51$) пациентов, ХС-ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) — 49,4% ($n = 44$).

Уровень десквамации эндотелиальных клеток отражает степень поражения сосудистой стенки и позволяет судить о тяжести течения заболевания и эффективности

Таблица 1

Частота летальных событий в течение 1 года исследования

Заболевание	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	p_{I-II}
Смерть от ишемического инсульта в стационаре, n (%)	4 (3,8%)	3 (2,8%)	0,70
Повторный ишемический инсульт, n (%)	9 (8,5%)	8 (7,6%)	0,80
ОИМ, n (%)	6 (5,7%)	5 (4,7%)	0,75
Всего, n (%)	19 (18,1%)	16 (15,2%)	0,57

Примечание. Здесь и далее: ОИМ — острый инфаркт миокарда

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра в течение 1 года

Показатели	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5,2 ± 1,6	5,5 ± 1,3
	90	5,0 ± 1,08	5,2 ± 1,0*
	180	5,1 ± 0,7	4,9 ± 1,2 ***
	360	5,1 ± 0,7	4,7 ± 0,7*** ##
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1	2,1 ± 0,9	2,2 ± 0,6
	90	2,2 ± 0,5	2,04 ± 0,4*
	180	2,2 ± 0,4	1,9 ± 0,7*** ## #
	360	2,1 ± 0,4	1,8 ± 0,8 *** ## #
ТГ, ммоль/л	1	1,09 ± 0,2	1,2 ± 0,4
	90	0,96 ± 0,3	1,1 ± 0,3 *##
	180	0,94 ± 0,3	0,99 ± 0,4***
	360	1,02 ± 0,3	0,96 ± 0,4 ***

Примечание. Здесь и далее: ОХ — общий холестерин, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходными значениями, то есть с 1-м днем исследования; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ — по сравнению с аналогичными показателями другой группы. ОИМ — острый инфаркт миокарда

проводимой терапии [17]. Подобные изменения указывают на участие дисфункции эндотелия в прогрессировании вторичных повреждающих факторов при ИИ, а именно вазоспазма и вторичной ишемии мозга [18]. В ходе работы были получены данные, подтверждающие наличие у пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся увеличением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. У здоровых людей, по данным J. Hladovec (1978) [15], количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов составляет от 2 до 4 клеток на 100 мкл. В данной работе за нормальное значение принималось 4 клетки на 100 мкл. Так, при включении в исследование, количество десквамированных клеток эндотелия составляло на 100 мкл $17,5 \pm 5,8$ в группе I и $17,7 \pm 6,5$ в группе II ($p = 0,8$).

Финальное уменьшение количества эндотелиоцитов поле зрения в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,7%, в то время как на фоне стандартной терапии — 13,3%, при $p = 0,00001$ (табл. 3). Улучшение функции эндотелия на фоне терапии симвастатином может объясняться нормализацией липидного спектра крови, как за счет уменьшения концентрации атерогенной фракции ЛПНП, так и плеiotропных эффектов, способствующих восстановлению баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными медиаторами, и ангиопротекторным эффектом на сосудистую стенку.

За время первого этапа наблюдения 17 пациентов из группы I начали принимать различные статины связи с перенесенными повторными сердечно-сосудистыми событиями, перенесенным инсультом или сопутствующей патологией. Из статинов присутствовали дженерики симвастатина ($n = 12$) в суточной дозе 10–20 мг/сут или аторвастатина ($n = 5$) в аналогичной дозе. В среднем прием статинов был начат через $205,3 \pm 34,6$ дней от перенесенного инсульта. В связи с тем, что большинство пациентов начали принимать статины более чем через полгода от момента инсульта, было проведено сравнение ряда показателей (уровень ОХ, Х-ЛПНП, ТГ, эндотелиоциты) между пациентами I группы, принимавшими и не принимавшими статины к 360-м суткам наблюдения. Как видно из приведенных данных в табл. 4, непродолжительный и отсроченный прием статинов в низких дозах не оказал существенного влияния на исследуемые параметры.

Полученные результаты подтверждают необходимость раннего назначения статинов (в частности симвастатина) пациентам в острой стадии ИИ, для более быстрого постинсультного восстановления, а также для улучшения функционального состояния эндотелия и улучшения прогноза у данной категории пациентов. В связи с результатами первого этапа наблюдения, интерес представляет оценка продолженного приема симвастатина (более 12 месяцев), а также отсроченного (через 1 год после перенесенного ИИ), начала применения препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и сравнительная характеристика их эффективности.

Таблица 3

Число клеток десквамированного эндотелия (ДЭК) в поле зрения (количество ДЭК/100 мкл)

Сутки наблюдения	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	p_{I-II}
1-е сутки	$17,5 \pm 5,8$ (n = 105)	$17,7 \pm 6,5$ (n = 105)	0,8
7-е сутки	$14,6 \pm 5,1$ (n = 105)	$13,6 \pm 5,1$ (n = 105)	0,13
21-е сутки	$13,6 \pm 4,8$ (n = 101)	$12,3 \pm 4,6$ (n = 102)	0,04
90-е сутки	$14,6 \pm 4,1$ (n = 99)	$11,6 \pm 3,8$ (n = 102)	0,00002
180-е сутки	$14,9 \pm 3,6$ (n = 94)	$10,2 \pm 2,6$ (n = 97)	0,00001
360-е сутки	$15,2 \pm 3,5$ (n = 86)	$9,6 \pm 3,4$ (n = 89)	0,00001

Таблица 4

Показатели липидного профиля при отсроченном непродолжительном приеме статинов

Показатели	Группа с приемом статинов (n = 17)	Группа без приема статинов (n = 69)	$p <$
ОХ, ммоль/л	$4,2 \pm 1,52$	$5,5 \pm 1,41$	0,087
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$2,1 \pm 0,32$	$2,4 \pm 0,36$	0,12
ТГ, ммоль/л	$1,01 \pm 0,27$	$1,1 \pm 0,42$	0,062
Количество эндотелиоцитов, n	$15,2 \pm 3,79$	$16,3 \pm 3,55$	0,095

Таблица 5

Анализ летальности через 2 года от начала исследования

Заболевание	Группа А, n = 84	Группа В, n = 68	Группа С, n = 23
Повторный ишемический инсульт, n (%)	2 (2,4%)	3 (4,4%)	4 (17,4%)
ОИМ, n (%)	3 (3,6%)	4 (5,9%)	5 (21,7%)
Всего, n (%)	5 (5,9%)	7 (10,3%)	9 (39,1%)
$p <$ (группа А — группа В) — 0,3236, $p <$ (группа А — группа С) — 0,0000, $p <$ (группа В — группа С) — 0,0017			

Второй этап исследования

Этот этап заключался в оценке анализируемых параметров спустя 2 года от начала исследования. Всем пациентам после завершения первого этапа исследования был рекомендован прием статинов — препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Из 175 человек на прием статинов согласились 152 пациента. Прием симvastатина продолжили 84 человека (подгруппа А). 68 пациентов (подгруппа В) начали принимать различные статины: аторвастатин — 41, розувастатин — 27 пациентов. 23 человека (подгруппа С) статины не принимали (отказ). Из 210 человек, первоначально включенных в исследование, в течение 1 года наблюдения умерло 35 чел. (в I группе 19 умерших и 16 во II группе при $p = 0,57$). Через 2 года смертность среди пациентов, которые не принимали статины, была достоверно выше ($p < 0,05$, табл. 5). В то время как статически значимых различий в подгруппах пациентов, принимавших различные препараты статинов, не было (табл. 5).

Повторные сердечно-сосудистые события через 2 года достоверно чаще встречались среди пациентов, не принимавших статины. Между подгруппами продолживших терапию достоверные различия отсутствовали (табл. 6).

В течение второго года наблюдения время наблюдения подгруппе А было госпитализировано по различным причинам 7 пациентов (8,3%), в подгруппе В — 10 пациентов (14,7%), в подгруппе С — 5 пациентов (21,7%) ($p > 0,05$). Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 17 случаях подгруппе симvastатина (20,2%), в 24 (35,3%) — в подгруппе В и в 23 (100%) — в подгруппе пациентов, не принимавших статины. Статистически значимыми были различия с группой С (без статинов) ($p = 0,000$).

Из табл. 7, в которой представлены результаты анализа динамики липидного спектра у пациентов, начавших прием статинов по окончании первого этапа исследования, видно, что на фоне приема статинов у всех пациентов наблюдалась сопоставимая достоверная положительная динамика с достижением целевых показателей через

Таблица 6

Частота нежелательных сердечно-сосудистых событий через 2 года от начала исследования

Заболевание	Группа А, n = 84	Группа В, n = 68	Группа С, n = 23
Ишемический инсульт n(%)	2 (2,4 %)	3 (4,4%)	4 (17,4%)
Геморрагический инсульт, n (%)	0	0	0
ОИМ n (%)	3 (3,6%)	4 (5,9 %)	5 (21,7%)
ТЭЛА n (%)	0	0	0
Всего n (%)	5 (5,9%)	7 (10,3%)	9 (39,1%)

Примечание. $p <$ (группа А — группа В) — 0,3236; $p <$ (группа А — группа С) — 0,0000; $p <$ (группа В — группа С) — 0,0004. ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 7

Динамика показателей липидного спектра в подгруппах, принимавших статины

Показатели	День исследования	Группа А	Группа В	Без препарата (группа С)
ОХ, ммоль/л	1	5,5 ± 1,3	5,2 ± 1,6	5,2 ± 1,6
	360	4,7 ± 0,7***#	5,1 ± 0,7	5,1 ± 0,7
	720	4,6 ± 0,9***	4,9 ± 0,9 ***	5,2 ± 0,8#
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1	2,2 ± 0,6	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,9
	360	1,8 ± 0,8 ***#	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,4
	720	1,8 ± 0,7 ***	1,8 ± 0,9 ***	2,2 ± 0,6#
ТГ, ммоль/л	1	1,1 ± 0,4	1,09 ± 0,2	1,09 ± 0,2
	360	0,96 ± 0,4 ***#	1,02 ± 0,3	1,02 ± 0,3
	720	0,94 ± 0,2 ***	0,98 ± 0,3 ***	1,07 ± 0,2#

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходными значениями; # $p < 0,01$ — по сравнению с аналогичными показателями других подгрупп

Таблица 8

Динамика уровня десквамированных эндотелиоцитов в подгруппах, принимавших статины (ммоль/л)

День исследования	Группа А	Группа В	Группа С
1	17,7 ± 6,5	17,5 ± 5,8	17,5 ± 5,8
360	9,6 ± 3,37*	15,2 ± 3,49*	15,2 ± 3,49*
720	7,4 ± 2,7*	9,6 ± 3,8*	14,6 ± 2,9*#

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходными значениями; # $p < 0,01$ — по сравнению с аналогичными показателями других подгрупп

1 год от начала терапии, не зависимо от приема препарата. При этом наблюдались достоверные различия с группой, не получавшей терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне терапии препаратами из группы статинов происходит уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции в виде уменьшения количества десквамированных эндотелиоцитов (табл. 8). Установлено, что более выраженная и достоверная положительная динамика отмечена в подгруппе пациентов, которые регулярно на протяжении 2 лет принимали симвастатин. Сопоставимый регресс наблюдался у пациентов, начавших прием препаратов, спустя год от начала исследования не зависимо от вида статина. У пациентов, не принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 2 года от начала наблюдения, число их оставалось статистически значимо выше по сравнению с подгруппами, получавшими терапию статинами.

Оценивая безопасность терапии статинами на протяжении всего периода наблюдения (на этапе 1 — у пациентов, принимавших 40 мг симвастатина, и на этапе 2 — у пациентов, принимавших симвастатин, аторвастатин или розувастатин) в нашем исследовании не было зарегистрировано клинически значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены препаратов, а изменения уровней печеночных аминотрансфераз и КФК были статистически не значимыми.

Заключение

У пациентов в остром периоде ИИ выявлено увеличение числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов в 4–6 раза выше нормального уровня, что можно рассматривать в качестве показателя степени повреждения эндотелия сосудистой стенки. Как показало наше исследование, раннее назначение симвастатина (40 мг/сут.) больным в острой фазе ИИ наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способно привести к выраженным позитивным сдвигам: активная гиполипидемическая терапия сопровождается регрессом проявлений эндотелиальной дисфункции, в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия. Анализ конечных точек через 12 месяцев от начала наблюдения показал уменьшение количества клинически значимых событий (инсультов, ИМ, ТЭЛА, госпитализаций по любой причине) на 11,5% ($p < 0,05$) на фоне комплексной терапии с включением симвастатина у пациентов с перенесенным ИИ.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что длительная терапия симвастатином в дозе 40 мг в сутки (на протяжении 24 месяцев) после перенесенного ишемического инсульта является безопасной и приводит к уменьшению количества общего числа клинически значимых событий (смертности, инсультов, острых инфарктов миокарда, ТЭЛА, госпитализаций по любой причине). Следует также отметить, что положительная динамика наблюдается и при отсроченном (через 1 год после перенесенного ИИ), но длительном (не менее 12 месяцев) начале приема препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Не выявлено преимуществ какого-либо конкретного препарата (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) в от-

ношении влияния на конечные точки к концу периода наблюдения (720 день). Регресс эндотелиальной дисфункции был более выражен в подгруппе пациентов, которые регулярно на протяжении 2 лет принимали симвастатин.

Список литературы

1. Воробьева О.В. Возможности антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга и профилактике острых диссемий. *Трудный пациент*. 2014; 11: 32-5.
2. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. *Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии*. Под ред. З.А. Суслиной. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. 72 с.
3. Широков Е.А. Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия. *Лечащий врач*. 2015; 5: Available at: <http://www.lvrach.ru/2015/05/15436221/>
4. Статинова, Е.А., Коценко Ю.И., Шульженко Н.А. и др. Гемодинамические и морфофункциональные особенности ишемического инсульта при атеросклеротическом поражении церебральных артерий. *Международный медицинский журнал*. 2015; 3: 27-31.
5. Deanfield J.T., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 15: 1285-95.
6. Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 21: 377-85.
7. Бокерия Л.А., Таскина В.Ю. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе расстройств Мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий. *Клиническая физиология кровообращения*. 2013; 1:46-56.
8. Воробьев Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Росс. кард. ж.* 2010; 2: 84-91.
9. Schmieider R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum *J. Hypertens*. 2006; 24 (2): 31-5.
10. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013; 1:14-22.
11. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 829-37.
12. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet*. 2012; 380: 581-90.
13. Михно В.А. Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайк. мед. вестн.* 2009; 15: 92-97.
14. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б. и др. Метаболическая терапия ишемического инсульта: применение ноотропила. *Журн. невропатологии и психиатрии*. 1997; 97(10): 24-8.
15. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Bohemoslov.* 1978. 27(2): 140-4.
16. Петришев Н.Н., Папаян Л.П. *Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний*. СПб: СПб ГМУ, 1999. 115 с.
17. Thrift, A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T. et al. Global stroke statistics. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2014; 9 (1): 6-18.
18. Giannopoulos S., Giannopoulos S., Katsanos A.H., Tsvigoulis G, Marshall R.S. Statins and cerebral hemodynamics. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(11): 1973-6.

References

1. Vorob'eva O.V. Possibilities of antioxidant therapy in the treatment of chronic cerebral ischemia and prevention of acute dissemin. *Trudnyj pacient*. 2014; 11: 32-5. (in Russian)
2. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. *Prevention of ischemic stroke Recommendations for antithrombotic therapy*. Pod red. Z.A. Suslinoj. M: IMA-PRESS, 2014. 72 s. (in Russian)
3. Shirokov E.A. Primary prevention of ischemic stroke: antithrombotic therapy. *Lechashchii vrach*. 2015; 5. Available at: <http://www.lvrach.ru/2015/05/15436221/> (in Russian)
4. Statinova E.A., Kocenko Ju.I., Shul'zhenko N.A. et al. Hemodynamic and morphofunctional features of ischemic stroke in atheros-

clerotic lesions of cerebral arteries. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*. 2015; 3: 27-31. (in Russian)

5. Deanfield J.T., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 15: 1285-95.

6. Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 21: 377-85.

7. Bokeriya L.A., Taskina V.Ju. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of disorders of Cerebral circulation in atrial fibrillation. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2013; 1: 46-56. (in Russian)

8. Vorob'ev E.N., Shumaher G.I., Horeva M.A., Osipova I.V. Endothelial dysfunction is a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ross. kard. zh.* 2010; 2: 84-91. (in Russian)

9. Schmieder R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum *J. Hypertens.* 2006; 24 (2): 31-5.

10. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of cardiovascular disease. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; 1:14-22. (in Russian)

11. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 829-37.

12. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet*. 2012; 380: 581-90.

13. Mihno V.A. Nikitina I. L. Endothelial dysfunction as a risk factor of diabetes and cardiovascular pathology. *Zabajk. med. Vestn.* 2009; 15: 92-97. (in Russian)

14. Gusev E.I., Burd G.S., Gekht A.B. i dr. Metabolic ischemic stroke therapy: use of nootropil. *Zhurn. nevropatologii i psikiatrii*. 1997; 97(10): 24-8. (in Russian)

15. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Bohemoslov.* 1978. 27(2): 140-4.

16. Petrishchev N.N., Papayan L.P. *Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic disease*. SPb: SPb GMU; 1999. 115 c. (in Russian)

17. Thrift, A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T. et al. Global stroke statistics. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2014; 9 (1): 6-18.

18. Giannopoulos S., Giannopoulos S., Katsanos A.H., Tsvigoulis G, Marshall R.S. Statins and cerebral hemodynamics. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(11): 1973-6.

Сведения об авторах:

Хохлов Александр Леонидович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. e-mail: al460935@yandex.ru; телефон: 8(4852)460935; +79106631155; 150010, г.Ярославль, ул. Попова, 24, ГАУЗ ЯО Клиническая больница №2, кафедра клинической фармакологии с курсом ИПДО ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Малыгин Александр Юрьевич, докт. мед. наук, заведующий отделением реанимации Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области Клиническая больница №8; e-mail: doc_mal@rambler.ru; тел.: +79106653992

Мельникова Юлия Евгеньевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: jul-melnikova@yandex.ru; тел.:+79159866961