

**АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА:  
АКЦЕНТ НА КОРРЕКЦИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ***А.Ю. Малыгин<sup>1</sup>, А.Л. Хохлов<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Клиническая больница № 8, Ярославль, Россия<sup>2</sup> Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия**ASPECTS OF TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE:  
FOCUS ON THE CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION***A. Malygin<sup>1</sup>, A. Khokhlov<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Clinical Hospital № 8, Yaroslavl, Russia<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia

© А.Ю. Малыгин, А.Л. Хохлов, 2013

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, ассоциированному с улучшением функции почек.

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

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, regression of endothelial dysfunction, associated with improved renal function.

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

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. [1, 2]. В России ежегодно регистрируется около 450–500 тыс. новых случаев инсульта [3, 4]. На долю инсульта приходится почти треть всех случаев сердечно-сосудистой смерти [5, 6], а у выживших больных инвалидизация составляет более 60% [7, 8]. Наиболее распространённым вариантом среди всех видов инсульта является ишемическое поражение головного мозга, составляющее 70–80% общего числа острых нарушений мозгового кровообращения. Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой гетерогенный клинический синдром [9, 10]. Активное изучение этапов «ишемического каскада» привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи сложных биохимических реакций, лежащих в его основе. Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях активации гемостаза,

также имеется их связь со структурными изменениями сосудистого русла [11]. Важная роль в патогенезе ОНМК отводится атеротромбозу и изменениям реологических свойств крови. На долю атеротромботических инсультов приходится 30–50% от общего числа ишемических инсультов [12].

Одним из центральных звеньев патофизиологии является усиление гемостатической активности с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция. Согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением баланса между основными функциями эндотелия – вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиоксидантной и прооксидантной. Доказано, что функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11, 13, 14–17]. В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие

практически всех известных факторов риска атеросклероза реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия [18, 19].

Первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов справедливо считается одной из приоритетных задач современной медицины. Подходы к лекарственной терапии ишемического инсульта подробно освещены в соответствующих руководствах и клинических рекомендациях [20]. Убедительно доказано, что адекватная гипотензивная терапия существенно снижает риск инсультов. За последние годы несомненным успехом в этой области стало активное назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов при нарушениях сердечного ритма и застойной сердечной недостаточности. Однако довольно долгое время оставалась неясной целесообразность гиполипидемической терапии для профилактики мозговых инсультов. Данные доказательной медицины относят статины к одним из основных классов базы для лечения ишемических и сосудистых заболеваний с высокой степенью доказательности. Тем не менее, данный класс препаратов менее всего применяется при лечении ишемических заболеваний головного мозга. Возможно, это связано с тем, что отсутствует достаточное количество исследований по применению статинов именно у пациентов с ишемическим инсультом, в то время как многочисленные исследования влияния ингибиторов гидроксиметилглутарил-Коэнзим А-редуктазы (ГМК-редуктазы) на частоту сердечно-сосудистых событий [21] подтверждают безусловное лидерство этих препаратов в первичной и вторичной профилактике коронарной и цереброваскулярной болезни. Рекомендации по лечению гиперхолестеринемии, подготовленные NCEP США [22], дают основание считать, что статины показаны большинству больных с атеросклеротической болезнью из групп риска в отношении развития любых тяжелых атеротромботических ишемических исходов.

В литературе имеются данные как по позитивному влиянию дислипидемических препаратов (прежде всего статинов) на исходы и рецидивы нарушений мозгового кровообращения [23, 24], так и более скромные результаты исследований в этой области [25]. При этом у сторонников терапии статинами нет единого мнения о том, как рано следует назначать эти препараты пациентам с ишемическим инсультом. Если при ишемической болезни сердца раннее назначение статинов считается безус-

ловно оправданным, то польза применения этих препаратов уже в острой стадии мозгового инсульта окончательно не выяснена и требует дополнительных исследований. Возможные механизмы, ответственные за превентивный эффект статинов в отношении инсультов, это и выраженный гиполипидемический эффект, способствующий замедлению и регрессии атеросклеротического процесса, в том числе и в сосудах головы и шеи; и ряд плеiotропных эффектов, обуславливающих стабилизацию атеросклеротических бляшек, улучшение функций эндотелия, уменьшение активности воспалительных и атеротромботических процессов [26, 27].

Недавние исследования установили наличие тесной связи между патологическими изменениями в сердце, сосудах и почках, а также подтвердили, что они обусловлены одинаковыми факторами риска: артериальной гипертензией (АГ), гипергликемией, дислипидемией и ожирением. Механические и химические повреждения, обусловленные перечисленными факторами риска, ускоряют прогрессирование сосудистых изменений, начальными проявлениями которых являются эндотелиальная дисфункция и атеросклероз. В дальнейшем возникает протеинурия, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и преходящие нарушения мозгового кровообращения, а конечным итогом является хроническая болезнь почек (ХБП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. Эти изменения получили название кардиоваскулярно-ренального континуума. Эндотелиальная дисфункция – первое звено в патофизиологии кардиоваскулярно-ренального континуума, в основе которого лежит прогрессирующее поражение сосудов, усугубляющееся действием факторов риска и ведущее к почечной недостаточности и обострению сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция периферических и коронарных сосудов является прогностическим фактором риска смерти от кардиоваскулярных причин. Немое течение атеросклероза у больных с ХБП – с одной стороны, и высокий уровень смертности больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) от сердечно-сосудистой патологии, с другой, делают очевидной необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях хронической болезни почек [28,29]. Таким образом, существует гипотеза, согласно которой терапия с целью обратного развития эндотелиальной

дисфункции может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и почечной недостаточности [30].

Ввиду того, что эндотелиальная дисфункция является фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклероза, одной из актуальных задач современного лечения сосудистой патологии является выявление и коррекция нарушенных функций эндотелия [31]. Ранняя и быстрая диагностика эндотелиальной дисфункции, которой отводится большая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в целом, и инсультов в частности, может послужить важным подспорьем в дальнейшем лечении.

**Цель исследования:** оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полушарной локализации при назначении симvastатина в дозе 40 мг в сутки в остром периоде болезни.

#### Материалы и методы

В исследование включены 210 пациентов (мужчин – 95, женщин – 115; средний возраст –  $65,55 \pm 8,2$  лет) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (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). Набор пациентов проводился в 2008–2011 гг. 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 выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия. Протокол исследования и форма информированного согласия пациента были одобрены Этическим комитетом ЯГМА. Пациенты, вклю-

ченные в исследование, подписали информированное согласие.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта (мужчин – 47, женщин – 58, средний возраст –  $65,77 \pm 8,9$  лет). Группу II составили 105 человек (мужчин – 48, женщин – 57, средний возраст  $65,29 \pm 7,3$  лет). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симvastатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90, 180 и 360 день исследования. Производился контроль жизненно важных функций, отслеживалась динамика стандартных показателей крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов, неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме. Для оценки функции почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [32]. 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.

Изучение уровня циркулирующих эндотелиоцитов крови (ЦЭК) проводилось с помощью метода J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и Л.П. Папаян (1999). Метод определения ЦЭК основан на изоляции клеток эндотелиемии вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозинфосфата следующим образом. У пациента производили забор крови из локтевой вены в количестве 5 мл. Кровь центрифугировали и выделяли эндотелиоциты по J. Hladovec (1978) [33]. Подсчет эндотелиоцитов производили под

микроскопом в камере Горяева. При значениях количества эндотелиоцитов от 6 до 10 клеток повреждение стенок сосудов расценивали как умеренное, от 11 до 25 в поле зрения – среднее, а от 26 и выше – как выраженное.

Данные были классифицированы по типу наблюдаемых признаков, проверены на предмет характера распределения (с помощью критерия Шапиро – Уилка) и соответствующим образом описаны. Точность количественных данных определялась точностью измерений того метода или прибора, с которого сняты показания. Затем было произведено сравнение исследуемых групп. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение вариант изучаемых параметров было нормальным, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Количественные характеристики исследуемых признаков, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлялись в виде ( $M \pm m$ ), где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения. Для сравнения величин применяли  $t$  тест Стьюдента, Хи-квадрат для анализа таблиц сопряженности. 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 совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

### Результаты и их обсуждение

В результате рандомизации пациенты были сопоставимы по основным демографическим и исследуемым показателям (табл. 1). Также не отмечалось различий по наличию сопутствующей патологии (табл. 2).

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) (табл. 3).

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 (табл. 4) при  $p > 0,05$ .

Кроме того, в I группе были госпитализированы по различным причинам 22 пациента, во II группе 16 пациентов (табл. 5).

Таблица 1

### Характеристика групп (рандомизация, исходные показатели)

Показатель	Группа I ( $n = 105$ )	Группа II ( $n = 105$ )	$p$ I–II группы
Возраст, лет	65,77 $\pm$ 8,9	65,29 $\pm$ 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 $\pm$ 16,1	156,44 $\pm$ 15,3	0,8
АД диаст, мм. рт. ст.	84,63 $\pm$ 10,1	83,91 $\pm$ 9,7	0,5
ЧСС, уд/мин	86,09 $\pm$ 12,2	85,90 $\pm$ 12,6	0,9
ОХ, ммоль/л	5,16 $\pm$ 1,64	5,46 $\pm$ 1,38	0,15
ТГ, ммоль/л	1,9 $\pm$ 0,2	1,15 $\pm$ 0,4	0,4
Клетки десквамированного эндотелия, кол-во в поле зрения	17,51 $\pm$ 5,8	17,67 $\pm$ 6,5	0,8
СКФ (MDRD), мл/мин	76,2 $\pm$ 21,8	75,8 $\pm$ 19,1	0,8
NIHSS, баллы	9,19 $\pm$ 3,74	9,02 $\pm$ 4,03	0,7
MMSE, баллы	17,22 $\pm$ 3,31	17,32 $\pm$ 3,72	0,8
Скандинавская шкала, баллы	36,83 $\pm$ 1,86	36,87 $\pm$ 2,61	0,9

*Примечание:* АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХ – общий холестерин; Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



Таблица 2

**Характеристика групп (рандомизация, сопутствующая патология)**

Заболевание	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	P I-II
АГ, n (%)	80 (76,1%)	77 (73,3%)	0,63
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (7,6%)	9 (8,5%)	0,80
ФП, n (%)	15 (14,2%)	17 (18,3%)	0,70
ХОБЛ, n (%)	7 (6,6%)	6 (5,7%)	0,77
СД II, n (%)	13 (12,3%)	9 (8,5%)	0,36
Хр. заболевания ЖКТ, n (%)	14 (13,3%)	10 (9,5%)	0,38

*Примечание:* АГ – артериальная гипертония, ИМ – инфаркт миокарда, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3

**Частота летальных событий за время 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 (18,09%)	16 (15,2%)	0,57

*Примечание:* ОИМ – острый инфаркт миокарда.

Таблица 4

**Частота нежелательных сердечно-сосудистых событий за время исследования**

Заболевание	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	P I-II
Ишемический инсульт, n(%)	14 (13,3%)	8 (7,6%)	0,17
Геморрагический инсульт n (%)	0	1 (0,9%)	0,31
ИМ, n (%)	9 (8,5%)	7 (6,6%)	0,60
ТЭЛА, n (%)	0	1 (0,9%)	0,31
Всего, n (%)	23 (21,9%)	17 (16,1%)	0,29

*Примечание:* ИМ – инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 5

**Частота и причины повторных госпитализаций**

Причины госпитализации	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	P I-II
Реабилитация, n(%)	14 (13,3%)	10 (7,6%)	0,38
Обострение ХОБЛ, n (%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	1,0
Пневмония, n (%)	3 (2,9%)	2 (1,9%)	0,65
Сахарный диабет, n (%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	0,56
Заболевания ЖКТ, n (%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1,0
Всего, n (%)	22 (20,95%)	16 (15,23%)	0,28

*Примечание:* ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

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  $p = 0,037$  (рис. 1, табл. 6).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль и не различались по содержанию общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови

(см. табл. 1). На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симvastатином в группе II отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90 суток наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180 и 360 дню (табл. 7).

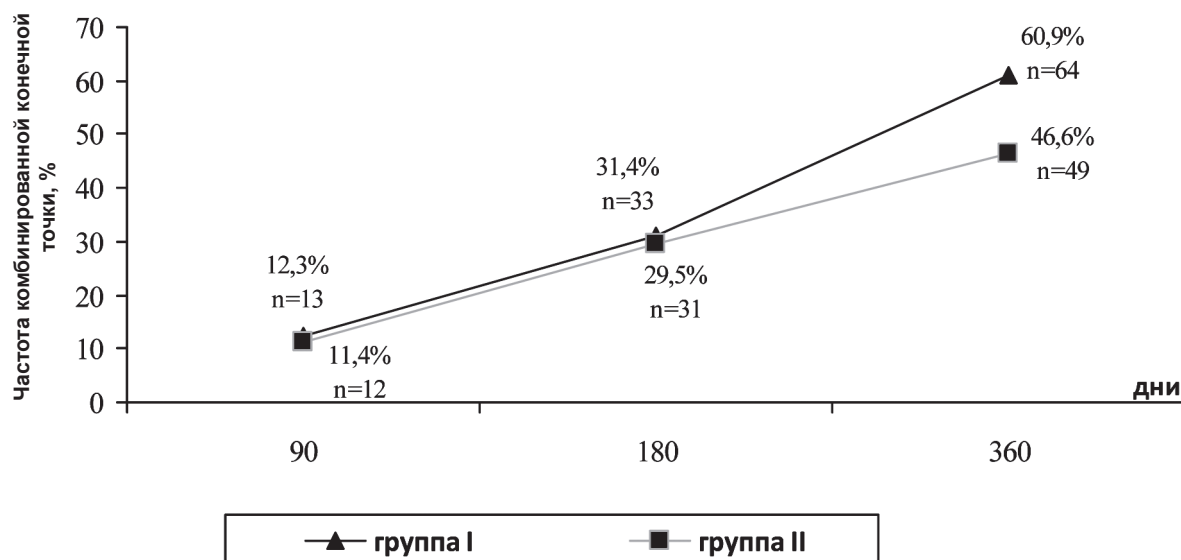


Рис. 1. Частота комбинированной конечной точки

Таблица 6

Показатели комбинированной конечной точки по количеству и времени развития

Группы больных	90 суток	180 суток	360 суток
Группа I (n = 105)	Смерть – 6 ИИ – 1 ОИМ – 1 Повторная госпитализация – 5 Всего – 13	Смерть – 5 ИИ – 5 ОИМ – 3 Повторная госпитализация – 7 Всего – 20	Смерть – 8 ИИ – 8 ОИМ – 5 Повторная госпитализация – 10 Всего – 31
Группа II (n = 105)	Смерть – 3 ИИ – 2; Гем. И – 1 ОИМ – 2; ТЭЛА – 1 Повторная госпитализация – 3 Всего – 12	Смерть – 5 ИИ – 2 ОИМ – 3 Повторная госпитализация – 9 Всего – 19	Смерть – 8 ИИ – 4 ОИМ – 2 Повторная госпитализация – 4 Всего – 18
P I–II	0,83	0,85	0,033

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; Гем. И. – геморрагический инсульт; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 7

## Динамика показателей липидного спектра (ммоль/л)

Показатель	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5,16±1,6	5,46±1,3
	90	5,0±1,08	5,22±1,0*
	180	5,06±0,7	4,91±1,2 ***
	360	5,07±0,7	4,72±0,7*** ††
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2,21±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: ОХ – общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды; \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$ , †† $p<0,01$ , ††† $p<0,001$  (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики Hladovec J [33]. На фоне стандартного лечения в группе I, 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 исходному уровню. Напротив, в группе II достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приема симвастатина продолжало выраже-

но регрессировать, и составило в конце периода наблюдения  $9,59\pm3,37$  против  $17,67\pm6,5$  клеток исходно ( $p<0,001$ ). Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рисунке 2, 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. Наиболее выраженное снижение числа клеток десквамированного эндотелия отмечено у пациентов 2 группы имеющих сахарный диабет 2-го типа (рис. 3).

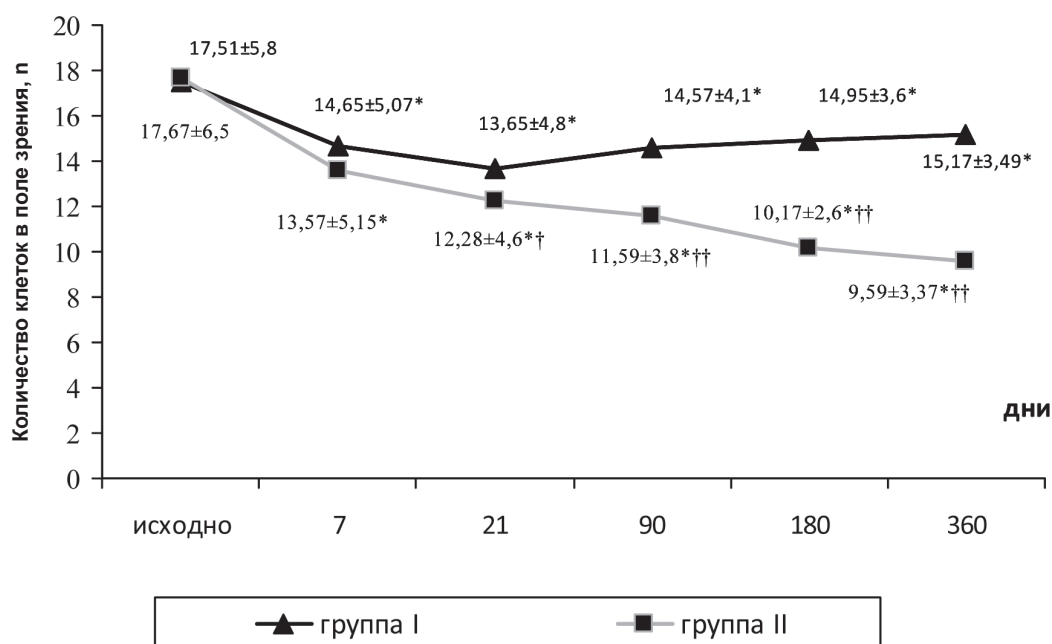


Рис. 2. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия; \* $p<0,001$  (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$ , †† $p<0,001$  (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

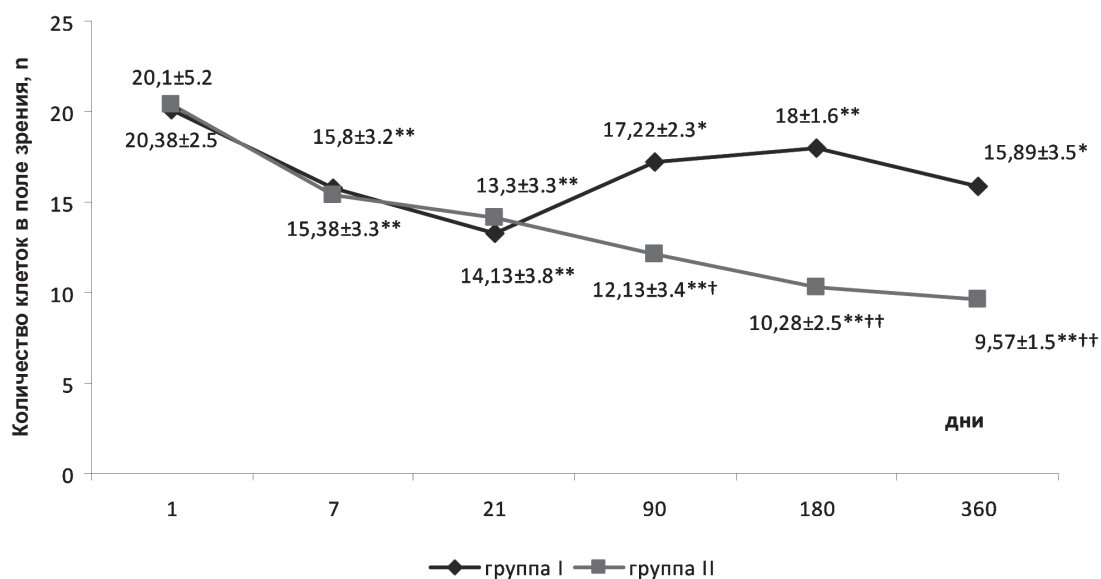


Рис. 3. Динамика количества слущенных клеток эндотелия у пациентов с СД II типа; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,01$ , †† $p < 0,001$  (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

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 (см. табл. 1).

При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.) 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 и далее к 180 и 360 дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших Зокор-форте. Абсолютные показатели оценки в этой группе были достоверно выше, чем в группе I в конце исследования (рис. 4).

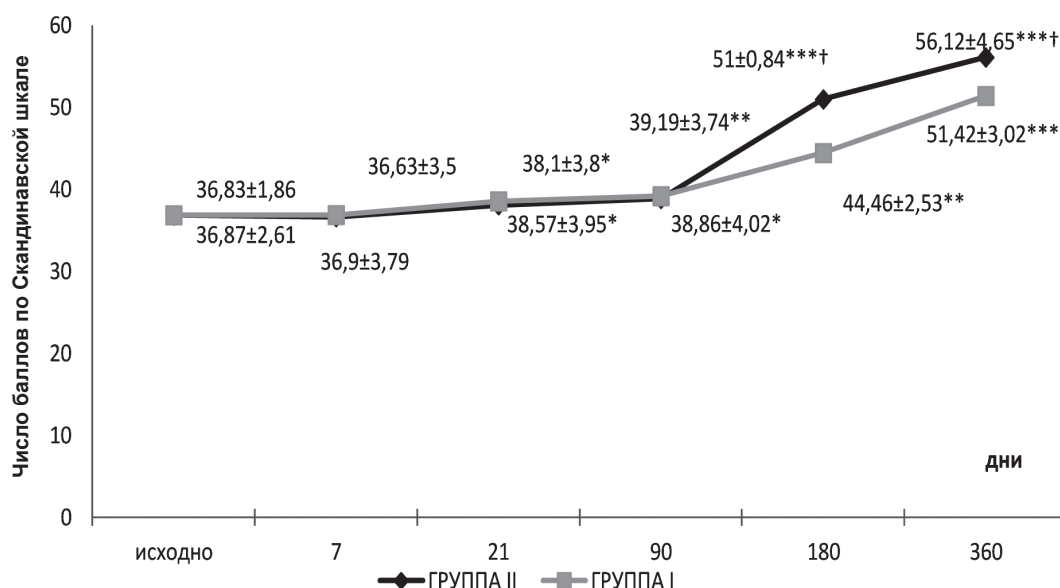


Рис. 4. Динамика неврологического статуса по Скандинавской шкале (баллы); \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,05$  (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).



Шкала Mini Mental State Examination – MMSE (Folstein M. et al., адаптированная 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счет, 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 включенных в исследование пациентов также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих 40 мг симвастина (рис. 5).

Шкала NIHSS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительность). 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 улучше-

ние показателей по шкале NIHSS было зафиксировано также в каждой из групп, но у пациентов группы 2 это улучшение было более отчетливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ( $p = 0,04$ ) (рис. 6).

Для оценки функции почек в настоящем исследовании определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Исходно у пациентов обеих групп отмечалось незначительное снижение СКФ (MDRD) (см. табл. 1). На фоне стандартного лечения в группе I наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90 суткам наблюдения при  $p > 0,05$ , с дальнейшим статистически незначимым ростом по отношению к исходному уровню. В группе II достоверное повышение данного показателя отмечено на протяжении всего периода наблюдения (рис. 7).

Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ, АСТ и КФК не выявлено. Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов, за весь период наблюдения не зарегистрировано.

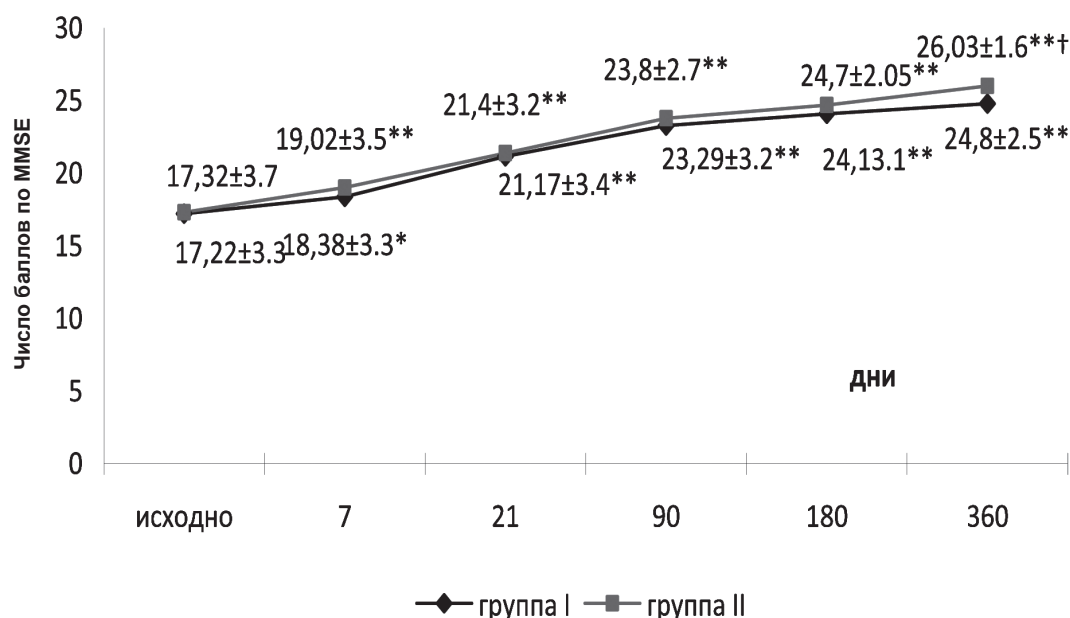


Рис. 5. Динамика неврологического статуса по шкале MMSE (баллы); \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,001$  (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

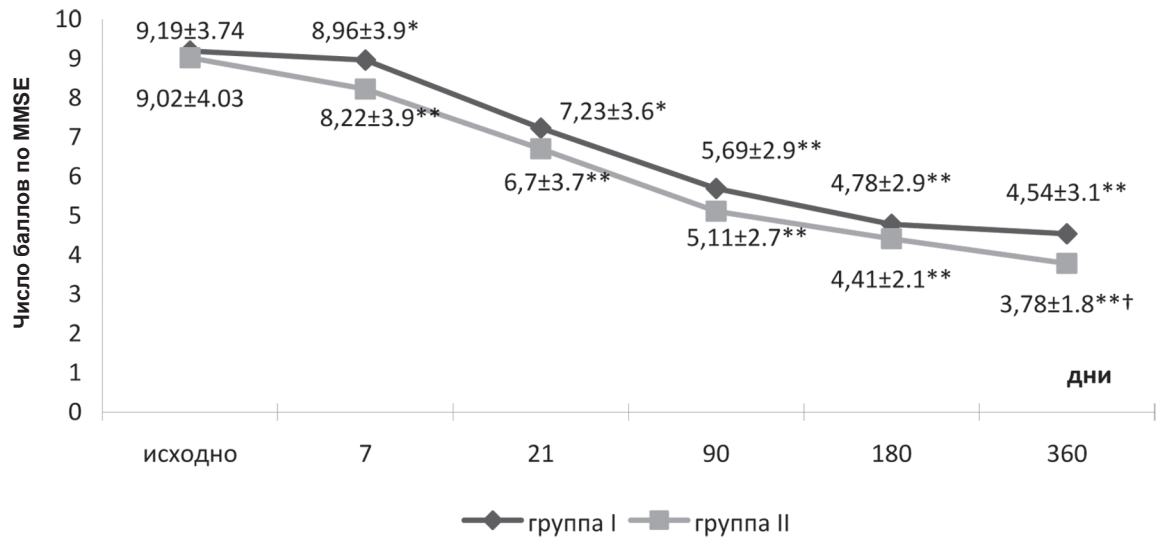


Рис. 6. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS (баллы); \* $p<0,01$ , \*\* $p<0,001$  (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$  (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

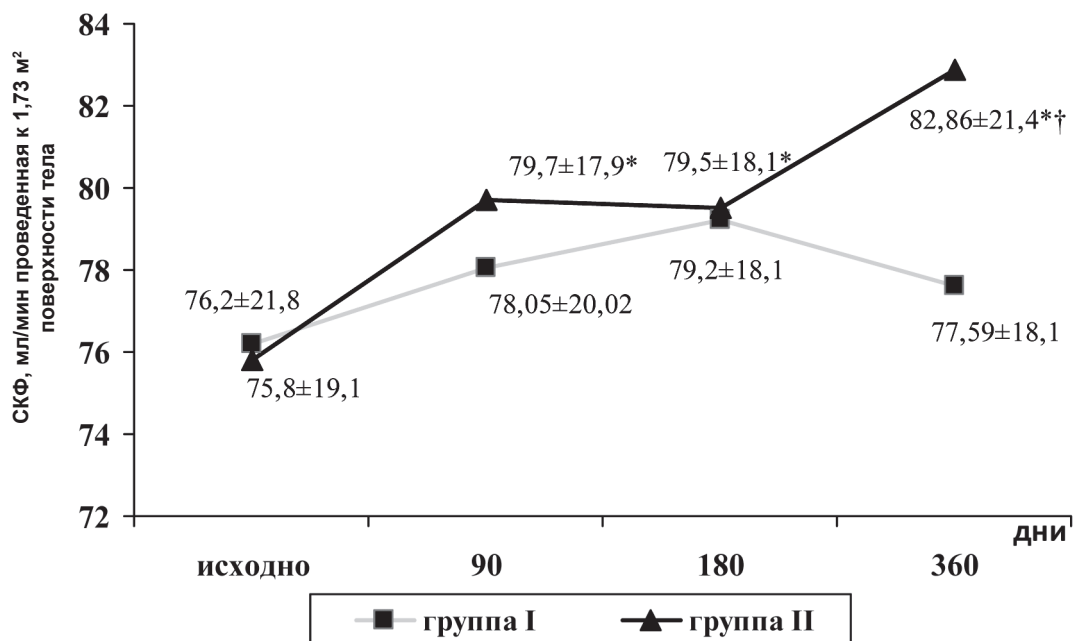


Рис. 7. Динамика скорости клубочковой фильтрации MDRD (мл/мин приведенная к 1,73 м² поверхности тела); \* $p<0,05$  (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$  (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

### Заключение

У пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Установлено, что раннее назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией уже в периоде

реабилитации, приводит к выраженным позитивным сдвигам, которые заключаются в нормализации липидного спектра и более выраженном регрессе неврологического дефицита, по сравнению с пациентами, не получавшими статин. Кроме того, активная гиполипидемическая терапия сопровождается уменьшением проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного снижения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного

эндотелия, а также в улучшении функции почек в виде повышения СКФ. При этом зафиксированные к 90-му дню положительные характеристики нарастают в дальнейшем и статистически значимо отличаются от таковых у больных, не получавших симвастатин.

Полагаем, что достигнутые результаты определяются как воздействием примененного препарата из группы статинов (высокодозного Зокора-форте) на липидный обмен, так и, возможно даже в большей степени, его плеiotропными эффектами – прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию, антитромботическим и реопротекторным действием.

### Литература

1. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
2. *Фонякин, А.В.* Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта. / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 2. – С.17–22.
3. *Исайкин, А.И.* Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта / А.И. Исайкин // *Трудный пациент* (Архив). – 2010. – № 4. – С. 21–25.
4. *Котова, О.В.* Профилактика инсультов: неучтенные возможности / О.В. Котова // *РМЖ*. – 2012. – № 10. – С. 514.
5. *Bonita, R.* Stroke prevention: a global perspective / R. Bonita; In: Norris J.W., Hachinsky V., eds. // *Stroke Prevention*. New York, NY: Oxford University Press. – 2001. – P. 259–274.
6. *World Health Organization (WHO).* The World Health Report. Geneva: WHO; 1999.
7. *American Heart Association.* 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2001.
8. *Bonita, R.* Epidemiology of stroke / R. Bonita // *Lancet*. – 1992. – № 339. – P. 342–344.
9. *Дамулин, И.В.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. / И.В. Дамулин [и др.]; под ред. Н.Н. Яхно // *Болезни нервной системы : руководство для врачей*. – М. : Медицина, 2005. – Т.1. – С. 231–302.
10. *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) / З.А. Суслина. – Судак, 2011.
11. *Суслина, З.А.* Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова. – М. : Медицинская книга, 2005. – 248 с.
12. *Комиссарова, С.Д.* Состояние агрегации тромбоцитов в острой стадии ишемического инсульта / С.Д. Комиссарова [и др.] // *Медицина в Кузбассе*. – 2009. – № 10 – С.40.
13. *Коркушко, О.В.* Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // *Кровообращение и гемостаз*. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
14. *Затейщиков, Д.А.* Дисфункция – есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? : лекция / Д.А. Затейщиков – Кафедра кардиологии и общей терапии УНЦ МЦ УД Президента РФ. – Режим доступа: [www.rusmedserv.com](http://www.rusmedserv.com) (5 дек. 2008).
15. *Агеев, Ф.Т.* Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // *Сердечная недостаточность*. – 2003. – № 1. – С. 22–25.
16. *Домашенко, М.А.* Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта : дисс. ... канд. мед. наук / М.А. Домашенко. – М., 2006. – 130 с.
17. *Дисфункция эндотелия.* Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003.
18. *Эндотелий.* Функция и дисфункция / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц. Гурович, С.Г. Шлейфер. – Б. : КРСУ, 2008. – С. 255–260.
19. *Хорева, М.А.* Прогностическое значение маркеров дисфункции эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.А. Хорева. – Иркутск, 2009. – 21 с.
20. *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association* // *American Stroke Association. Stroke*. – 2011. – № 42. – P. 227–276.
21. *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins // *Lancet*. – 2005. – № 366. – P. 1267–1278.
22. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.* Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – № 285. – P. 2486–2497.

23. *Amarenco, P.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – № 335. – P. 549–559.

24. *Bianco, M.* Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study / M. Bianco, F. Nombela, M. Castellanos [et al.] // Neurology. – 2007. – № 69. – P. 904–910.

25. *Amarenco, P.* Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis / P. Amarenco, J. Labreuche, P. Lavalle'e, P.-J. Touboul // Stroke. – 2004. – № 35. – P. 2902–2909.

26. *Fuentes, B.* Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome / B. Fuentes, P. Martínez-Sánchez, E. Díez-Tejedor // Cerebrovasc Dis. – 2009. – № 27. Suppl 1. – P. 126–133.

27. *Stead, L.G.* Statins in ischemic stroke: just low-density lipoprotein lowering or more? / L.G. Stead, L. Vaidyanathan, G. Kumar [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2009. – № 18. – P. 124–127.

28. *Волгина, Г.В.* Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью / Г.В. Волгина, Ю.В. Перепечных, Б.Т. Бикбов [и др.] //

Нефрология и диализ. – 2002. – № 4. – С. 252–259.

29. *Мухин, Н.А.* Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Тер. архив. – 2007. – № 6. – P. 5–10.

30. *Мовчан, Е.А.* Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек / Е.А. Мовчан // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Приложение 2. – С. 88–96.

31. *Головченко, Ю.И.* Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. По материалам XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», Судак, 2011 г. / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская [электронный ресурс] – Режим доступа. – URL <http://neurology.com.ua/2011/05/11/page,4,patogeneticheskie-osobennosti-lokalnoj-regulyacii-mozgovogo-krovoobrashheniya-pri-yendotelialnoj-disfunkcii.html>.

32. *Levey, A.S.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis [et al.] // Ann Intern Med. – 1999. – № 130. – P. 461–470.

33. *Hladovec, J.* Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.

---

*А.Ю. Малыгин*

*e-mail: e-mail: doc\_mal@rambler.ru*