

*fibrinogen, D-dimer, ADP-induced platelet aggregation, von Willebrand factor and also lipid spectrum analysis and ultrasound triplex scanning of arteries of brachiocephalic trunk.*

**Results.** 24 week with atorvastatin and rosuvastatin treatment resulted in reducing of total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, von Willebrand factor, D-dimer, fibrinogen levels and increasing of interval to the beginning of ADP-induced platelet aggregation ( $p < 0.05$ ). Atorvastatin also increased HDL-cholesterol level ( $p < 0.05$ ). Cross-sectional area of the lumen of the left internal carotid artery due to atorvastatin therapy increased by 25.6% ( $p < 0.05$ ), and cross-sectional area of the lumen of the right internal carotid artery due to rosuvastatin treatment increased by an average of 21.6% ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Long term statin therapy results in clinical improvement, achievement of target levels of lipid metabolism and also reduction of the severity of endothelial dysfunction and thrombogenic potential of the blood, slowing in some cases atherosclerosis progression in arteries of brachiocephalic trunk.

**Key words:** dyslipidemia, coagulation, brachiocephalic trunk, cardiovascular diseases, risk of death, statins.

## Введение.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее распространенных заболеваний, особенно в экономически развитых странах. В ходе ряда эпидемиологических исследований была установлена прямая связь между нарушениями липидного обмена, в частности, высокого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), и повышением риска развития ИБС [1]. В тоже время, в литературе имеются противоречивые данные о корреляции между степенью выраженности дислипидемии и морфологическими изменениями, выявляемыми при ультразвуковом сканировании артерий брахиоцефального ствола (БЦС) у больных ИБС [2,3].

Развитие атеросклероза наряду с изменениями липидного профиля тесно связано с нарушениями в системе гемостаза [4,5]. В настоящее время не вызывает сомнения, что тромбоз, возникающий на месте атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью, является решающим патогенетическим фактором прогрессирования ИБС и возникновения острых коронарных событий [6,7]. В ряде работ продемонстрировано, что с повышением уровня фибриногена увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

В настоящее время внимание многих исследователей привлечено к изучению роли фактора Виллебранда (фВ) в патогенезе атеросклероза и, в частности, ИБС. Повышение уровня фВ в плазме крови коррелирует с клиническими проявлениями ИБС [8,9], а также с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и степенью артериальной гипертензии [10].

По данным J. Oldgren [11] в случае острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСБП ST) связи между повышенным уровнем D-димера и ближайшими (госпитальными) исходами не отмечено, однако содержание этого маркера оказалось в числе предикторов неблагоприятных

ишемических событий при более длительном (1-4 года) наблюдении за больными.

Учитывая вышеуказанное, представляет интерес изучение изменений показателей системы гемостаза в развитии ИБС.

Наиболее распространенным классом лекарственных препаратов, используемых для воздействия на липидный обмен, считаются ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы (статины) [12]. Об эффективности статинов в коррекции дислипидемий свидетельствуют результаты таких исследований, как АТЛАНТИКА [13], КЭБ [14] и многих других. В настоящее время плейотропные эффекты статинов хорошо изучены, однако, в литературе имеются противоречивые сведения о влиянии данных препаратов на фВ, D-димер, агрегацию тромбоцитов [15, 16]. Учитывая большую роль вышеперечисленных показателей в развитии атеротромбоза, актуальным представляется изучение возможности коррекции нарушений гемостаза на фоне терапии статинами.

## Цель исследования.

Изучить особенности клинической картины ишемической болезни сердца, липидемических, гемостазиологических нарушений и ремоделирования артерий брахиоцефального ствола у пациентов категории очень высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также возможности коррекции выявленных изменений с помощью терапии статинами.

## Материал и методы.

Работа выполнена на базе кафедры и клиники факультетской терапии Самарского государственного медицинского университета. В исследование включено 116 пациентов с ИБС в возрасте от 42 до 60 лет с дислипидемией и атеросклеротическим поражением артерий БЦС.

Критерии включения: пациенты категории очень высокого риска смерти от ССЗ, у которых выявлялись осложненные формы ИБС (ОКС без подъема сегмента ST); получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 60 лет, ОКСБП ST, острая (впервые возникшая) блокада левой ножки пучка Гиса, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, пороки сердца, атриовентрикулярная блокада II-III степени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ и III стадии, выраженные нарушения функции печени и почек, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), коагулопатии, сахарный диабет.

В ходе исследования в контрольную группу (ГК) вошли 60 практически здоровых людей без ИБС и дислипидемии (лица, проходившие ежегодное диспансерное обследование на базе консультативно-диагностического центра). Среди них 37 мужчин и 23 женщины. Средний возраст составил  $53,3 \pm 3,9$  лет.

У всех пациентов определяли общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ). Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом на спектрофотометрическом анализаторе «Livia» (Cormay).

Для оценки состояния системы гемостаза проводилось определение протромбинового времени по А. Quick (1935) с расчетом протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО); активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с использованием набора «АПТВ – тест» (Технология – Стандарт, Россия), тромбинового времени (ТВ) – набора Тромбо – тест (Технология – Стандарт, Россия), фибриногена по Clauss (1957); времени начала АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-ИАТ) по А.С. Шитиковой (1984); D-димера – набора D – Dimer Test (Roche Diagnostics, Швейцария), фВ – набора STA LIATEST vWF (Roche Diagnostics, Швейцария). Значения фибриногена, АЧТВ, протромбиновое время, ТВ и фВ определялись с использованием коагулометра STA – COMPACT (Roche, Швейцария).

Для выявления характера и степени выраженности поражения атеросклерозом экстракраниальных отделов БЦС (общие (ОСА), внутренние (ВСА), наружные сонные артерии, позвоночные, подключичные артерии (ПКА)) использовали ультразвуковое триплексное сканирование. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере Logiq 7 (США) с помощью мультимодального линейного датчика с частотой 4-10 МГц и мультимодального конвексного датчика с частотой 2,5-5 МГц. Гемодинамически значимыми считали бляшки, которые суживали просвет артерии более чем на 50 % с увеличением систолической скорости кровотока в месте стеноза более 1,25 м/с [17].

В работе для оценки состояния атеросклеротического поражения артерий БЦС рассчитывалась площадь поперечного сечения просвета сосуда по формуле:  $S = \pi D^2 / 4$  (мм<sup>2</sup>), где S, мм<sup>2</sup> – площадь поперечного сечения просвета сосуда; D, мм – диаметр просвета сосуда с учетом утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) или наличия бляшки.

Пациенты с ИБС разделены на группы в зависимости от исходного и целевого уровня ХС ЛНП и общего холестерина. I группа – пациенты с умеренно повышенным уровнем общего холестерина (ОХ) (5,0-5,9 ммоль/л) и ХС ЛНП (3,0-3,9 ммоль/л, 56 человек), получающие аторвастатин (Липримар, Pfizer) в начальной дозе 40 мг/сутки. II группа – пациенты с высоким уровнем ОХ ( $\geq 6,0$  ммоль/л) и ХС ЛНП ( $\geq 4,0$  ммоль/л, 60 человек), получающие розувастатин (Крестор, Astra Zeneka) в начальной дозе 20 мг/сут.

В подборе препарата мы руководствовались данными рекомендаций Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002), а также Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012) о сравнительной эффективности статинов в зависимости от дозы и степени снижения уровня ХС ЛНП [12, 18].

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В ходе наблюдения проводилась терапия ИБС, которая включала нитраты, антикоагулянты прямого действия,  $\beta$ -адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), антагонисты кальция по показаниям.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами непараметрической статистики ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий U Манна-Уитни, корреляция Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты.

В ходе работы проводился анализ показателей липидного обмена в каждой группе до лечения, а также через 4, 12 и 24 недель на фоне приема статинов.

У пациентов I группы уровень ХС ЛНП и ОХ оказался выше на 29 % и 33 % соответственно, уровень ХС ЛВП – на 18,6 % ниже по сравнению с ГК ( $p < 0,05$ ).

До лечения у больных данной группы средний уровень ХС ЛНП составил  $3,47 \pm 0,23$  ммоль/л. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 1,8 ммоль/л необходимо снизить исходный уровень на 1,67 ммоль/л (48%), поэтому пациентам данной

группы назначен аторвастатин в дозе 40 мг/сутки.

Через 4 недели уровень ХС ЛНП уменьшился на 24 % ( $p < 0,001$ ), 21 пациент (37,5%) достиг целевого уровня ХС ЛНП. Так как 35 больных (62,5%) не смогли достигнуть целевого уровня ХС ЛНП, доза аторвастатина увеличена до 80 мг/сут. Через 12 недель уровень ХС ЛНП уменьшился на 42 % ( $p < 0,001$ ), 42 пациента (75%) достигли целевого уровня. У 1 пациента отмечалась выраженная мышечная боль, сопровождающаяся повышением уровня КФК выше пяти верхних пределов нормы, что послужило причиной отмены препарата и исключения пациента из дальнейшего исследования.

Через 24 недели уровень ХС ЛНП уменьшился на 48 % ( $p < 0,001$ ), 54 пациента (96%) достигли целевого уровня. У 1 пациента при приеме аторвастатина в дозе 80 мг/сут наблюдалось повышение уровня АлАТ и АсАТ выше трех верхних пределов нормы, поэтому препарат был отменен. В результате титрования средняя доза аторвастатина составила 64 мг/сут.

Через 4, 12 и 24 недели на фоне лечения аторвастатином уровень ОХ снизился на 14%, 25 % и 33 % соответственно, ХС ЛВП увеличился на 4,5%, 7 % и 8,6 % соответственно, ТГ уменьшился на 13%, 22 % и 30 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в таблице 2.

У пациентов II группы уровень ХС ЛНП, ОХ и ТГ были выше на 44%, 53 % и 30 % соответственно по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ).

До лечения у больных II группы средний уровень ХС ЛНП составил  $4,62 \pm 0,58$  ммоль/л. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 1,8 ммоль/л необходимо снизить исходный уровень на 2,82 ммоль/л (56,7%), поэтому пациентам данной группы назначен розувастатин в дозе 20 мг/сутки.

Через 4 недели уровень ХС ЛНП уменьшился на 28,6 % ( $p < 0,001$ ), 12 пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП. У 1 пациента на фоне приема розувастатина отмечалась повышение АлАТ и АсАТ выше трех верхних пределов нормы, у 1 больного – аллергическая реакция, что послужило причиной отмены препарата и исключения пациентов из дальнейшего исследования. Так как 48 больных (80%) не смогли достигнуть целевого уровня ХС ЛНП, доза розувастатина увеличена до 40 мг/сут. Через 12 недель уровень ХС уменьшился на 50 % ( $p < 0,001$ ), 51 пациент (85%) достиг целевого уровня. Через 24 недели уровень ХС ЛНП уменьшился на 56 % ( $p < 0,001$ ), 54 пациента (95%) достигли целевого уровня.

Через 22 недели с момента включения в исследование у 1 пациента наблюдался смертельный случай от ССЗ, смерть наступила в результате инфаркта миокарда. В результате титрования средняя доза розувастатина составила 29 мг/сут.

Через 4, 12 и 24 недели на фоне лечения розувастатином уровень ОХ снизился на 24%, 32 % и 38 % соответственно, ТГ уменьшился на 11%,

15 % и 21 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень ХС ЛВП изменился недостоверно. Данные представлены в таблице 3.

В данной работе проводился анализ показателей системы гемостаза у пациентов каждой группы до лечения и через 4, 12 и 24 недели на фоне приема статина.

У больных I группы уровень ПТИ, фибриногена, фВ, D-димера были выше на 14%, 25,5%, 33,5 % и 65 % соответственно, а уровни МНО, АТЧВ, ТВ и АДФ-ИАТ – ниже на 9,4%, 7%, 4,4 % и 8 % соответственно по сравнению с ГК ( $p < 0,05$ ).

В ходе лечения аторвастатином у пациентов I группы через 4 недели уровни фибриногена и фВ снизились на 9 % и 15,6 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 12 недель терапии уровни фибриногена, фВ и D-димера снизились на 14%, 23 % и 21 % соответственно ( $p < 0,05$ ), АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов увеличилась на 8,3 % ( $p < 0,05$ ).

Через 24 недели лечения уровень фибриногена, фВ и D-димера снизились на 19%, 30 % и 30 % соответственно ( $p < 0,05$ ), АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов увеличилась на 12 % ( $p < 0,05$ ). Для остальных показателей различия не достигли статистической значимости. Данные представлены в таблице 4.

По сравнению с ГК у больных II группы уровень ПТИ, фибриногена, фВ, D-димера были выше на 15,5%, 27,4%, 35 % и 67 % соответственно, а уровни МНО, АТЧВ и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов ниже – на 10,4%, 9,5%, и 6 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

В результате лечения розувастатином у пациентов II группы через 4 недели уровни фибриногена и фВ снизились на 7 % и 17%, АДФ-ИАТ увеличилось на 9 % ( $p < 0,05$ ). Через 12 недель терапии уровни фибриногена, фВ и D-димера снизились на 14%, 27,6 % и 21 % соответственно ( $p < 0,05$ ), АДФ-ИАТ увеличилось на 11 % ( $p < 0,05$ ).

Через 24 недели лечения уровень фибриногена, фВ и D-димера снизились на 20%, 34 % и 22 % соответственно ( $p < 0,05$ ), АДФ-ИАТ увеличилось на 17 % ( $p < 0,05$ ). Для остальных показателей различия были недостоверны. Данные представлены в таблице 5.

С целью изучения влияния статинов на степень атеросклеротического поражения артерий БЦС нами проведена ультразвуковая доплерография с триплексным сканированием до лечения и через 24 недели на фоне терапии статинами с расчетом площади поперечного сечения просвета сосуда (S).

У пациентов I группы по данным триплексного сканирования атеросклеротические бляшки в правой ОСА обнаружены у 25 пациентов (в среднем  $S = 27,6 \pm 10,2$  мм<sup>2</sup>), утолщение КИМ от 1,1 до 1,3 мм у 8 пациентов (в среднем  $S = 69,4 \pm 4,2$  мм<sup>2</sup>). Через 24 недели на фоне приема аторвастатина площадь поперечного сечения просвета ОСА

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИБС.

Показатели	I группа	II группа
Количество больных (мужчины/женщины)	56 (50%/50%)	60 (48%/52%)
Средний возраст, лет	55,5 ± 3,6	53,1 ± 3,9
Курение	19 (34%)	15 (25%)
Ожирение	25 (45%)	29 (48%)
Артериальная гипертензия	31 (55,4%)	37 (62%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	11 (20%)	14 (23%)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	10 (18%)	8 (13%)
Количество пациентов ХСН	42 (75%)	45 (75%)
Средний балл по ШОКС	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,2
Нарушения ритма	5Э (9%)	2Э/4ФП (10%)

Примечание: Э – экстрасистолия, ФП – фибрилляция предсердий; для всех показателей значение  $p > 0,05$

Таблица 2. Динамика показателей липидного обмена у пациентов I группы.

Показатели, ммоль/л	Группа контроля	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
ХС ЛНП	2,57 ± 0,4	3,47 ± 0,23*	2,63 ± 0,63**	2,22 ± 0,31**	1,81 ± 0,16**
ОХ	3,6 ± 0,5	5,4 ± 0,28*	4,63 ± 0,42**	4,07 ± 0,57**	3,64 ± 0,59**
ХС ЛВП	1,3 ± 0,2	1,06 ± 0,26*	1,11 ± 0,23**	1,14 ± 0,21**	1,16 ± 0,21**
ТГ	1,51 ± 0,23	1,86 ± 0,98	1,62 ± 0,94**	1,45 ± 0,79**	1,31 ± 0,63**

Примечание: Э – экстрасистолия, ФП – фибрилляция предсердий; для всех показателей значение  $p > 0,05$

справа на фоне терапии в среднем увеличилась на 3,2 % ( $p > 0,05$ ).

Атеросклеротическое поражение в левой ОСА обнаружено у 31 пациента, из них у 28 пациентов выявлена атеросклеротическая бляшка (в среднем  $S = 29,7 \pm 11,3 \text{ мм}^2$ ), у 3 – утолщение КИМ 1,1 мм (в среднем  $S = 72,3 \text{ мм}^2$ ). Через 24 недели терапии площадь поперечного сечения просвета ОСА слева при лечении аторвастатином в среднем увеличилась на 9,4 % ( $p > 0,05$ ).

До лечения атеросклеротическая бляшка в ВСА справа обнаружена у 23 пациентов (в среднем  $S = 12,8 \pm 6 \text{ мм}^2$ ). В ходе лечения площадь поперечного сечения просвета правой ВСА на фоне лечения в среднем увеличилась на 19,5 % ( $p > 0,05$ ).

До лечения в ВСА слева у 18 пациентов выявлена атеросклеротическая бляшка ( $S = 14,3 \pm 2,5 \text{ мм}^2$ ), у 1 пациента утолщение КИМ до 1,2 мм ( $S = 32,2 \text{ мм}^2$ ). При этом через 24 недели лечения

у 17 пациентов отмечался регресс бляшки ( $S$  увеличилась на 33,6 % ( $p < 0,05$ )), у 1 пациента уменьшилась толщина КИМ с увеличением  $S$  на 16,4%. Стабилизация атеросклеротического процесса выявлена у 1 больного. Таким образом, площадь поперечного сечения просвета ВСА слева в среднем увеличилась на 25,6 % ( $p = 0,01$ ).

У 9 пациентов до лечения выявлена атеросклеротическая бляшка в ПКА (в среднем  $S = 20,8 \pm 8 \text{ мм}^2$ ). Через 24 недели лечения площадь поперечного сечения просвета ПКА в среднем увеличилась на 6 % ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в таблице 6.

У пациентов II группы по данным триплексного сканирования до лечения атеросклеротические бляшки в правой ОСА обнаружены у 36 пациентов ( $S = 26,6 \pm 13,1 \text{ мм}^2$ ). Через 24 недели на фоне приема розувастатина площадь поперечного сечения просвета ОСА справа в среднем увеличилась на 3,2 % ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена у пациентов II группы.

Показатели, ммоль/л	Группа контроля	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
ХС ЛНП	2,57 ± 0,4	4,62 ± 0,58*	3,3 ± 0,46**	2,31 ± 0,46**	2,03 ± 0,21**
ОХ	3,6 ± 0,5	7,6 ± 0,9*	5,76 ± 0,8**	5,18 ± 0,71**	4,7 ± 0,56**
ХС ЛВП	1,3 ± 0,2	1,37 ± 0,32	1,4 ± 0,4	1,43 ± 0,39	1,49 ± 0,41
ТГ	1,51 ± 0,23	2,15 ± 1,12*	1,91 ± 0,9**	1,82 ± 0,82**	1,7 ± 0,83**

\*  $p < 0,05$  – различие с группой контроля, \*\*  $p < 0,05$  – различие по сравнению с состоянием до лечения

Таблица 4. Динамика показателей системы гемостаза у пациентов I группы.

Показатели	ГК	До лечения	Через 4 нед	Через 12 нед	Через 24 нед
ПТИ, %	93 ± 7,7	108,3 ± 9,6*	104,8 ± 8,7	100,2 ± 6,7	97,5 ± 6,9
МНО	1,06 ± 0,06	0,96 ± 0,06*	0,98 ± 0,06	1,0 ± 0,05	1,02 ± 0,06
АЧТВ, сек	37,8 ± 3	35,1 ± 4,0*	35,0 ± 2,58	35,3 ± 2,8	35,6 ± 3,6
ТВ, сек	18,1 ± 4,2	17,3 ± 2,1*	17,4 ± 1,4	17,8 ± 1,4	18,2 ± 1,9
Фибриноген, г/л	2,86 ± 0,45	3,84 ± 0,36*	3,5 ± 0,33**	3,3 ± 0,3**	3,11 ± 0,34**
ФВ, %	95,2 ± 10,6	143,1 ± 17,2*	120,8 ± 19,3**	110,3 ± 15,2**	100,8 ± 11,5**
Д-димер, мкг/мл	0,4 ± 0,1	1,14 ± 0,7*	0,93 ± 0,6	0,9 ± 0,6**	0,8 ± 0,6**
АДФ-ИАТ, сек	14,5 ± 1,1	13,3 ± 1,7*	13,7 ± 1,3	14,5 ± 1,2**	15,1 ± 1,1**

\*  $p < 0,05$  – различие с группой контроля, \*\*  $p < 0,05$  – различие по сравнению с состоянием до лечения

Атеросклеротическое поражение ОСА слева до лечения выявлено у 45 пациентов, из них у 42 пациентов обнаружена атеросклеротическая бляшка (в среднем  $S = 24 \pm 14 \text{ мм}^2$ ), у 3 – утолщение КИМ 1,1 и 1,2 мм (в среднем  $S = 71 \pm 2,1 \text{ мм}^2$ ). Через 24 недели терапии площадь поперечного сечения просвета ОСА слева в среднем увеличилась на 8,3 % ( $p > 0,05$ ).

До лечения атеросклеротическая бляшка в ВСА справа обнаружена у 24 пациентов (в среднем  $S = 11,1 \pm 6,8 \text{ мм}^2$ ). В ходе 24 – недельной терапии отмечалось уменьшение размеров бляшки у 20 пациентов (в среднем  $S$  увеличилась на 40,8 % ( $p < 0,05$ )). Стабилизация атеросклеротического процесса наблюдалась у 4 пациентов. Таким образом, площадь поперечного сечения просвета правой ВСА на фоне лечения в среднем увеличилась на 21,6 % ( $p = 0,005$ ).

До лечения в ВСА слева у 19 пациентов выявлена атеросклеротическая бляшка (в среднем  $S = 11,7 \pm 5,8 \text{ мм}^2$ ). При этом через 24 недели лечения розувастатином площадь поперечного сечения просвета ВСА слева в среднем увеличилась на 17,6 % ( $p > 0,05$ ).

У 7 пациентов до лечения выявлена атеросклеротическая бляшка в ПКА ( $S = 21,1 \pm 8,3 \text{ мм}^2$ ).

Через 24 недели терапии площадь поперечного сечения просвета ПКА в среднем увеличилась на 17 % ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в таблице 7.

У пациентов I группы атеросклеротическое поражение чаще отмечалось в ОСА, одинаково выраженное с обеих сторон. В ходе лечения аторвастатином наибольшие изменения в плане регресса и стабилизации атеросклеротических бляшек отмечены в проекции ВСА справа, ВСА слева и ПКА. у 3 пациентов (5,4%) на фоне лечения отмечен регресс трех ранее визуализированных бляшек, у 2 пациентов (3,6%) – четырех бляшек, у 1 больного (1,8%) – стабилизация трех бляшек. у пациентов II группы атеросклеротическое поражение чаще отмечалось в ОСА, одинаково выраженное с обеих сторон. В ходе лечения розувастатином наибольшие изменения в плане регресса и стабилизации атеросклеротических бляшек отмечены в проекции ВСА справа и ПКА. у 5 пациентов (8,3%) на фоне лечения отмечен регресс трех ранее визуализированных бляшек, у 1 пациента – пяти бляшек.

В нашем исследовании проводился анализ клинических показателей при применении гиполипидемической терапии (артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС)). На фоне лечения статинами отмечается снижение

Таблица 5. Динамика показателей системы гемостаза у пациентов II группы.

Показатели	ГК	До лечения	Через 4 нед	Через 12 нед	Через 24 нед
ПТИ, %	93 ± 7,7	110,1 ± 6,6	107,8 ± 7,5	103,7 ± 8,04	100,9 ± 9,7
МНО	1,06 ± 0,06	0,95 ± 0,04	0,99 ± 0,09	0,99 ± 0,05	1,01 ± 0,08
АЧТВ, сек	37,8 ± 3	34,2 ± 4,0*	34,7 ± 3,46	35,7 ± 2,9	35,9 ± 2,4
ТВ, сек	18,1 ± 4,2	17,7 ± 2,1	17,8 ± 1,7	18,0 ± 1,39	18,4 ± 1,5
Фибриноген, г/л	2,86 ± 0,45	3,94 ± 1,0*	3,65 ± 0,7**	3,39 ± 0,54**	3,15 ± 0,5**
фВ, %	95,2 ± 10,6	146 ± 20*	121,3 ± 21,3**	105,7 ± 12,7**	97 ± 15,5**
Д-димер, µг/мл	0,4 ± 0,1	1,22 ± 0,9*	1,16 ± 0,9	0,97 ± 0,8**	0,95 ± 0,8**
АДФ-ИАТ, сек	14,5 ± 1,1	13,6 ± 3,0*	15,0 ± 1,9**	15,3 ± 1,7**	16,4 ± 2,1**

\*  $p < 0,05$  – различие с группой контроля, \*\*  $p < 0,05$  – различие по сравнению с состоянием до лечения

Таблица 6. Динамика площади поперечного сечения просвета сосуда у пациентов I группы.

Артерии БЦС	До лечения	Через 24 недели	p
ОСА справа, мм <sup>2</sup>	32,8 ± 17,2	33,9 ± 12,0	p=0,33
ОСА слева, мм <sup>2</sup>	35,6 ± 16,5	39,3 ± 13,2	p=0,16
ВСА справа, мм <sup>2</sup>	12,8 ± 6,0	15,9 ± 4,4	p=0,09
ВСА слева, мм <sup>2</sup>	13,4 ± 8,8	18,0 ± 9,8	p=0,01
ПКА, мм <sup>2</sup>	20,8 ± 8,02	22,1 ± 7,9	p=0,14

АД, ЧСС ( $p > 0,05$ ). Наиболее вероятно, что данные изменения связаны с влиянием препаратов сопутствующей терапии, в первую очередь, и АПФ/АРА и  $\beta$  – адреноблокаторов.

В результате 24-недельной терапии статинами у пациентов с ИБС не было зарегистрировано ни одного случая ОНМК. Среди пациентов категории очень высокого риска зарегистрирован один смертельный случай от ССЗ, смерть наступила через 22 недели с момента включения в исследование в результате инфаркт миокарда. У 5 пациентов II группы отмечалось увеличение функционального класса стабильной стенокардии напряжения. Прогрессирование сердечной недостаточности выявлено у 8 пациентов очень высокого риска. У 19 больных II группы отмечалось уменьшение функционального класса стабильной стенокардии напряжения и повышение толерантности к физической нагрузке.

### Обсуждение.

У пациентов с ИБС наблюдается повышение концентрации фВ, сопровождающегося дисфункцией эндотелия, повышение уровня D-димера,

характеризующего активацию внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза, и укорочение времени начала АДФ-ИАТ, проявляющегося активацией тромбоцитарного гемостаза [19].

В ходе нашей работы было выявлено, что наибольшим гиполипидемическим эффектом обладает розувастатин, позволяющий снизить уровень ХС ЛНП более чем на 50 % и уровень ОХ более чем на 30 % у пациентов категории очень высокого риска через 24 недели терапии. Однако по влиянию на уровень ТГ и ХС ЛВП данный препарат несколько уступал аторвастатину. Полученные нами данные согласуются со сведениями литературы [20, 21].

В ходе работы под влиянием терапии статинами отмечается уменьшение уровня фВ, что согласуется с данными литературы [22, 23]. В нашей работе розувастатин в дозе 29 мг/сутки приводит к более выраженному снижению уровня фВ, чем аторвастатин в средней дозе 55 мг/сутки. При улучшении функции эндотелия за счет уменьшения выработки им прокоагулянтных веществ снижается адгезия и агрегация тромбоцитов, что сопровождается уменьшением тромбогенного потенциала крови [22, 24].

**Таблица 7.** Динамика площади поперечного сечения просвета сосуда у пациентов II группы.

Артерии БЦС	До лечения	Через 24 недели	p
ОСА справа, мм <sup>2</sup>	32,8 ± 17,2	33,9 ± 12,0	p=0,33
ОСА слева, мм <sup>2</sup>	31,2 ± 21,7	34,02 ± 21,1	p=0,15
ВСА справа, мм <sup>2</sup>	12,0 ± 6,3	15,3 ± 6,4	p=0,005
ВСА слева, мм <sup>2</sup>	11,7 ± 5,8	14,2 ± 6,0	p=0,25
ПКА, мм <sup>2</sup>	21,1 ± 8,3	25,4 ± 5,8	p=0,22

Данные нашего исследования согласуются со сведениями Van de Ree M.A. et al. о том, назначение аторвастатина приводит к снижению уровня D-димера [25]. Кроме того, в литературе имеются данные о достоверном снижении уровня фибриногена на фоне терапии аторвастатином [19]. Таким образом, снижение уровня фибриногена во всех группах в ходе лечения способствует уменьшению вязкости плазмы крови и риска тромбообразования, в то время как снижение уровня фВ сопровождается уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции. Уменьшение уровня D-димера в процессе лечения свидетельствует о снижении активации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза.

В нашем исследовании статины наряду с вышеперечисленными эффектами обладают также способностью к уменьшению выраженности каротидного атеросклероза, что было показано в большом количестве исследований [26, 27].

## Выводы.

У больных ИБС категорий очень высокого риска смерти от ССЗ наряду с нарушениями липидного обмена отмечается повышение уровня фактора Виллебранда, являющегося одним из маркеров эндотелиальной дисфункции, D-димера, являющегося маркером активации внутрисосудистого свертывания крови, и прогрессирование каротидного атеросклероза, проявляющегося в уменьшении площади поперечного сечения просвета артерий БЦС. Включение статинов в комплексную терапию ИБС в течение 24 недель приводит к улучшению клинического состояния больных, достижению целевых уровней показателей липидного обмена, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции и тромбогенного потенциала крови, и, в ряде случаев, замедляет прогрессирование атеросклероза артерий БЦС.

## Список литературы.

1. S. Ip, A.H. Lichtenstein, M. Chung, et al. Systematic Review: Association of Low-Density Lipoprotein Subfractions With Cardiovascular Outcomes. *Ann intern med.* 2009;150:474-484.
2. Б.М. Липовецкий. Поражение аорты и ее брахиоцефальных ветвей при дислипидемических состояниях. *Российский кардиологический журнал.* 2005;3:38-40.
3. Н.С. Артемова. Эффективность длительной терапии статинами третьего поколения дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза I и II стадии: автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.13. Пермь, 2007:44 с.
4. Е.П. Панченко. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. *Атеротромбоз.* 2008;1:22-27.
5. I.K. Jang, G.J. Tearney, B. MacNeill, et al. In Vivo Characterization of Coronary Atherosclerotic Plaque by Use of Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 2005;111:1551-1555.
6. З.С. Баркаган. Воспалительная концепция атеротромбоза и перспективы вазопротекторной профилактики и терапии больных пожилого и преклонного возраста. *Клиническая геронтология.* 2007; 4:25-31.
7. И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. Атеротромбоз. Современное состояние проблемы и пути ее разрешения. *Клиническая медицина.* 2008;8:4-11.
8. I. Tzoulaki, A.J. Lee, G. Murray, et al. Are Novel Risk Factors Related to Future Heart Disease and Stroke independent of Asymptomatic Disease? *The Edinburgh Artery Study.* *Circulation.* 2006;113(8):E358.
9. A. Smith, C. Patterson, J. Yarnell, et al. Which Hemostatic Markers Add to the Predictive Value of Conventional Risk Factors for Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke? *The Caerphilly Study.* *Circulation.* 2005;112:3080-3087.
10. Н.Н. Крюков, с соавт. Изменения фактора Виллебранда при артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007;6 (5):162.

11. J. Oldgren, K. Under, L. Grip et al. Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2001;21:1059-1065.
12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский кардиологический журнал. Приложение 1. 2012;4(96):32с.
13. В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов, Б.Б. Жагар от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология.* 2008;48(11):1-9.
14. Б.Д. Кулев, Ф.Т. Азеев от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия. *Кардиология.* 2009;49(5):4-10.
15. Z. Bolaman, G. Kadikoylu, N. Ozgel, et al. Effects of atorvastatin on coagulation parameters and homocysteine in patients with primary hypercholesterolemia. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(8):1273-7.
16. A. Squizzato, E. Romualdi, W. Ageno. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4: 1925–1927.
17. Roth S, Back M, Bandyс D. et al. A rational algorithm for duplex scan surveillance after carotid endarterectomy. *J Vase Surg.* 1999;30(3):453-60.
18. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002:284 p.
19. А.А. Яльмов. Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом: автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.06. Москва, 2007:24 с.
20. W. Insull, J.K. Gbali, D.R. Hassman, et al. Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in High-Risk Patients in Managed Care: Comparison of Rosuvastatin, Atorvastatin, and Simvastatin in the SOLAR Trial. *Mayo Clinic Proceedings May.* 2007;82(5):543-550.
21. T.C. Weng, Y.H. Yang, S.J. Lin, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):139-51.
22. C. Bickel, H.J. Rupprecht, S. Blankenberg, et al. AtheroGene Investigators. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002; 89(8):901-8.
23. T. Tekten, C. Ceyhan, E. Ercan, et al. The effect of atorvastatin on platelet function in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2004;59(3):311-5.
24. Horvath, B. Short-term effects of atorvastatin on haemorrhagic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolaemia / B. Horvath, L. Szaparyb, Z. Martona et al. // *Eur Heart J.* – 2004. – №25 (1). – P. 96.
25. M.A. Van de Ree, M.P.M. De Maat, C. Kluijft, et al. Decrease of hemostatic cardiovascular risk factors by aggressive vs. conventional atorvastatin treatment in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2003;1:1753 – 1757.
26. J.R. Crouse, J.S. Raichlen, W.A. Riley, et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344-1353.