

Ю.В. Фломін¹, О.М. Червонописька¹, В.Ю. Романов³, В.Г. Гур'янов², Л.І. Соколова²¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», Київ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ³Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

Дослідження ліпопротеїнового профілю у пацієнтів із мозковим інсультом у різні періоди захворювання

Мета — дослідити ліпідний профіль у пацієнтів із мозковим інсультом (МІ) та його зв'язок із клініко-демографічними показниками, судинними факторами ризику, періодом захворювання та загальним результатом лікування. **Об'єкт і методи дослідження.** У 502 пацієнтів (43,0% жінок), які протягом 2010–2018 рр. перебували на стаціонарному лікуванні у різні періоди МІ (від найгострішого до віддаленого), при госпіталізації прямим методом визначені рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), а також розрахований рівень ХС не-ЛПВЩ. Якісні зміни відображені як число та відсотки, кількісні — за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу. **Результати.** У 428 (85,2%) учасників діагностовано ішемічний інсульт (ІІ), у 74 (14,8%) — внутрішньомозковий крововилив. Медіана віку 67,2 (59,3–75,5) року. Вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ мали значущі ($p < 0,05$) асоціації з лакунарним та іншим/невстановленим підтипами ІІ, ожирінням, відсутністю фібриляції передсердь, інсульту та цукрового діабету в анамнезі. Серед 137 пацієнтів з ІІ, які поступили пізніше 30 днів від початку захворювання, у 115 (83,9%) виявлений підвищений рівень ХС ЛПНЩ, 116 (84,7%) мали підвищений рівень ХС не-ЛПВЩ, у 94 (68,5%) був низький рівень ХС ЛПВЩ. **Висновки.** Підвищені рівні атерогенних ліпопротеїдів виявлені у більшості пацієнтів з ІІ, які поступили у підгострий чи віддалений період захворювання, що вказує на невикористані можливості у вторинній профілактиці.

Ключові слова: мозковий інсульт, холестерин, ліпопротеїди, ліпідний профіль, профілактика.

Вступ

Мозковий інсульт (МІ) — поширене захворювання, яке призводить до тяжких медико-соціальних наслідків та великих економічних втрат. Якщо профілактика МІ істотно не поліпшиться, значення цієї проблеми протягом найближчих десятиліть буде зростати (Hurford R. et al., 2020). Згідно з оцінками дослідників Глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease — GBD), у 2017 р. у світі сталося близько 11,9 млн МІ, майже 6,2 млн людей померли (11% загальної кількості смертей) і >132 млн років здорового життя втрачено внаслідок передчасної смерті або набуттю інвалідності внаслідок МІ (disability-adjusted life years lost — DALYs). Відповідні оцінки GBD щодо України свідчили, що у 2017 р. у нашій країні трапилось 147,7 тис. МІ, 87,4 тис. осіб померли (12,7% загальної кількості смертей), втрачено 1,75 млн DALYs (Global Burden of Disease Study, 2018).

На відміну від інфаркту міокарда, МІ є дуже гетерогенним захворюванням із >150 етіологічними чинниками (Amarencio P. et al., 2009). У сучасних класифікаціях виокремлюють два основних типи МІ: ішемічний (ІІ) та геморагічний інсульт (ГІ), що включає внутрішньомозковий крововилив (ВМК) та субарахноїдальний крововилив (Sacco R.L. et al., 2013). Серед ІІ, відповідно до найбільш імовірної етіології, традиційно виокремлюють такі підтипи:

- атеросклеротичний (пов'язаний з атеросклеротичним ураженням церебральних артерій);
- кардіоемболічний (спричинений тромбоемболією з серця);
- лакунарний (спричинений хворобою дрібних судин мозку);
- іншої визначеної та невстановленої етіології (Jaskova J. et al., 2020).

Підтипи ІІ відрізняються за факторами ризику, результатами лікування, частотою повторних інсультів та оптимальними стратегіями вторинної профілактики (Virani S.S. et al., 2020). Кілька груп дослідників аналізували особливості факторів ризику при певних підтипах ІІ, але результати цих досліджень були суперечливими (Assarzadegan F. et al., 2015; Hindy G. et al., 2018). Встановлено, що гіперхолестеринемія є потужним фактором ризику ішемічної хвороби серця, а її корекція за допомогою ліків

та немедикаментозних втручань дозволяє істотно знизити ризик оклюзивних коронарних захворювань (Collins R. et al., 2016). Зв'язок між ліпідним профілем та МІ є значно складнішим, і низка його аспектів досі не зовсім зрозумілі (Hackam D.G., Hegele R.A., 2019; Wechsler L.R., 2020). Як свідчили результати метааналізу, вища концентрація холестерину (ХС) пов'язана з підвищеним ризиком атеросклеротичного та лакунарного ІІ і водночас з меншою імовірністю ВМК (Lewington S. et al., 2007). Нещодавно також встановлено, що низький рівень загального ХС (ЗХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) асоціюється з підвищеним ризиком ВМК (Kernan W.N. et al., 2014). Однак інші експерти дійшли висновку, що лікування статинами перед ВМК та/або у ранній період ВМК може поліпшити результати лікування (Chang J.J. et al., 2018; Chen C.J. et al., 2019). Крім традиційних підкласів ліпопротеїдів, таких як ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), сучасні клінічні настанови рекомендують виважувати рівень ХС не-ЛПВЩ, який не залежить від прийому їжі та рівня тригліцеридів, що робить його зручним для широкої клінічної практики (Grundy S.M. et al., 2019). Однак, попри потенційно важливу роль, ХС не-ЛПВЩ досі приділяють недостатньо уваги у наукових дослідженнях та клінічній практиці. Крім того, у міжнародній літературі наявно мало даних щодо досліджень ліпідного профілю у пацієнтів із МІ, проведених у країнах Центральної та Східної Європи (Jaskova J. et al., 2020).

Мета — вивчити ліпідний профіль за рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів із МІ, госпіталізованих в інсультний центр (ІЦ), а також проаналізувати зв'язок підкласів ліпопротеїдів із демографічними показниками пацієнтів, їх судинними факторами ризику, підтипом, періодом, тяжкістю і результатами лікування пацієнтів із МІ.

Об'єкт і методи дослідження

Вибірка та умови дослідження

Дослідження проведене в ІЦ — відділенні багатопрофільної лікарні (Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»). Структура і процеси в ІЦ відповідають сучасним галузевим стандартам і принципам функціонування інтегрованого інсультного блоку:

- із пацієнтами працює мультидисциплінарна команда фахівців;
- медична допомога надається відповідно до адаптованих вітчизняних та провідних зарубіжних клінічних настанов;
- ретельне обстеження з визначенням імовірної етіології (підтипу) МІ;
- рання комплексна вторинна профілактика;
- достатній обсяг реабілітаційних практик протягом усього періоду стаціонарного лікування.

В усіх пацієнтів проведені повний неврологічний огляд з оцінюванням за допомогою набору інсультних шкал після госпіталізації та перед випискою з ІЦ, а також необхідні додаткові дослідження, що включали нейровізуалізацію (комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія головного мозку), візуалізацію церебральних судин за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної ангіографії, трансторакальну ехокардіографію, реєстрацію електрокардіограми у 12 відведеннях та холтерівський моніторинг серцевого ритму протягом 24–72 год.

Усі пацієнти оглянуті кардіологом, а особи з ознаками порушень вуглеводного обміну чи іншими ендокринними розладами проконсультовані ендокринологом.

Лабораторні дослідження виконували у сертифікованій лікарняній клініко-діагностичній лабораторії. Рівень ЗХС у сироватці крові визначали прямим способом Cholesterol FS після enzymатичного гідролізу та окиснення. Колориметричним індикатором був хінонеймін (quinoneimine), який утворювався з 4-амінопіріну та фенолу під дією перекису водню з використанням каталітичної активності пероксидази (реакція Тріндера). Рівень ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ також вимірювали прямими гомогеними методами без центрифугування LDL-C Select FS та HDL-c direct FS відповідно. Усі дослідження проведені за допомогою автоматичного лабораторного комплексу DiaSys respons® 920 («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина). Рівень ХС не-ЛПВЩ обчислювали як різницю між ЗХС та ХС ЛПВЩ. Зважаючи на потенційний вплив гормонів щитоподібної залози на ліпідний профіль в усіх учасників дослідження проведений скринінг на гіпотиреоз і у разі його виявлення проводили замісну терапію, згідно з рекомендаціями ендокринолога.

Критеріями включення у дослідження були: клінічний діагноз МІ, верифікований за допомогою нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ тривалістю не менше 3 діб у період між лютим 2010 р. та вереснем 2018 р., наявність результатів оцінювання за основними інсультними шкалами та даних щодо рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ.

З дослідження виключені пацієнти, які померли протягом стаціонарного лікування, а також особи з субарахноїдальним крововиливом внаслідок розриву аневризми або вкрай тяжкими супутніми захворюваннями, що істотно впливали на результати лікування (пізня стадія злоскісного новоутворення, термінальна стадія ниркової недостатності, гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, кахексія, сепсис тощо).

Проаналізовані показники

Визначений набір даних про кожного з пацієнтів внесений до спеціально створеної бази даних. Показники включали вік, стать, тип і підтип МІ, оцінку тяжкості неврологічного дефіциту за інсультною шкалою Національних інститутів здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) після госпіталізації в ІЦ та загального результату лікування МІ за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (mRS) перед випискою з ІЦ.

На основі клініко-інструментальних та лабораторних показників за типом МІ усі пацієнти поділені на дві групи (II та ГІ), а пацієнти з II відповідно до найбільш імовірної причини ураження мозку — на чотири основні етіопатогенетичні підтипи: атеросклеротичний (АТ), кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛА) та інший (ІН).

Під ожирінням, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, розуміли індекс маси тіла $\geq 30,0$ кг/м². Згідно із сучасними рекомендаціями, рівень ЗХС $< 5,2$ вважали нормальним, 5,2–6,2 — помірно підвищеним, $\geq 6,2$ ммоль/л — високим. Для ХС ЛПНЩ нормальним рівнем вважали $< 2,6$, помірно підвищеним — 2,6–4,1, високим — $\geq 4,1$, $\geq 4,9$ ммоль/л — дуже високим. Рівень ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л для чоловіків та $< 1,3$ — для жінок вважали низьким, 1,0–1,5 та 1,3–1,5 ммоль/л відповідно — нормальним, $\geq 1,55$ ммоль/л — високим (Grundy S.M. et al., 2019).

Для ХС не-ЛПВЩ підвищеним вважали рівень 3,4–4,8, значно підвищеним — $> 4,8$ ммоль/л (Mach F. et al., 2020). Періоди МІ залежно від часу, що минув з імовірного моменту появи перших його проявів до госпіталізації в ІЦ, поділяли на найгостріший (0–24 год), гострий (1–7 діб), ранній підгострий (з 8-го по 90-й день), пізній підгострий (із 91-го по 180-й день) та віддалений (> 180 днів) (Bernhardt J. et al., 2017).

Статистичний аналіз

Якісні зміни виражені через частоту та відсотки. Кількісні зміни відображені за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ), оскільки розподіл показників не відповідав закону нормального розподілу. Для порівняння кількісних показників у двох групах використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні, для порівняння більше ніж двох груп використовували критерій Краскела — Уолліса та критерій множинних порівнянь Данна. Для виявлення зв'язку між кількісними показниками розраховували показник рангової кореляції Спірмена. Для порівняння якісних ознак використовували критерій χ^2 . Поріг статистичної значущості встановлений на рівні $p=0,05$. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням пакету «MedCalc v. 19.1» («MedCalc Software Inc», Бельгія).

Результати та їх обговорення

У вибірку дослідження включені 502 пацієнти (43,0% жінок) віком 20–95 років (медіана 67,2 року, МКІ 59,3–75,5). 104 (20,7%) пацієнти поступили у найгостріший, 118 (23,5%) — гострий, 169 (33,7%) — ранній підгострий, 35 (7,0%) — пізній підгострий та 76 (15,1%) — віддалений (хронічний) період МІ. Загалом 343 (68,3%) пацієнти, серед яких 291 з II та 52 з ВМК, поступили протягом перших 30 днів від початку захворювання, 159 (31,7%) пацієнтів з МІ, включаючи 137 з II та 22 з ВМК, госпіталізовані у пізніші терміни. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації варіювала в межах 0–39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6–18). В учасників дослідження була висока розповсюдженість судинних факторів ризику: у 84,8% наявна артеріальна гіпертензія, у 29,5% до госпіталізації в ІЦ діагностовано цукровий діабет (ЦД), зазвичай 2-го типу, 13,4% були курцями, у 25,2% МІ був повторним. Рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів із двома основними типами МІ наведено у табл. 1.

Як видно (див. табл. 1), у пацієнтів з II та ГІ не було статистично значущих відмінностей за рівнем ЗХС та основних фракцій ліпопротеїдів (ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ), а також за розрахованим показником ХС не-ЛПВЩ.

Показники ліпідного профілю (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ) у пацієнтів з основними підтипами II наведено у табл. 2.

Як видно (див. табл. 2), у пацієнтів із різними підтипами II виявлені статистично значущі відмінності за рівнем ЗХС та його фракцій, крім ХС ЛПВЩ. Вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ виявлені у пацієнтів із підтипами II ЛА та ІН порівняно із КЕ чи АТ.

Аналіз рівня ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів у різні періоди II продемонстрував, що у 98 (71,5%) із 137 пацієнтів з II, які госпіталізовані в ІЦ пізніше 30-ї доби від початку захворювання і перед тим перебували на стаціонарному лікуванні в іншому закладі, початковий рівень ХС ЛПНЩ був помірно підвищеним (2,6–4,0 ммоль/л), а 17 (12,4%) мали високий чи дуже високий рівень ХС ЛПНЩ ($\geq 4,1$ ммоль/л). Відповідні оцінки щодо ХС не-ЛПВЩ свідчили, що 116 (84,7%) пацієнтів на момент госпіталізації в ІЦ мали помірно чи значно підвищений рівень. Водночас 94 (68,6%) пацієнти, що надійшли в ІЦ пізніше 30 днів від початку захворювання, мали низький рівень ХС ЛПВЩ. Ці дані свідчать про те, що у більшості пацієнтів у підгострий та віддалений періоди II зберігалася значна гіперхолестеринемія та дисліпідемія, яка не була усунута за рахунок відповідного медикаментозного лікування.

Аналіз зв'язку між показниками ліпідного профілю та початковою тяжкістю інсульту (загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації в ІЦ) продемонстрував слабкий (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $-0,11$), але статистично значущий ($p < 0,05$) зворотний зв'язок між цими показниками: чим тяжчий неврологічний дефіцит у пацієнтів, тим нижчі рівні основних фракцій ліпопротеїдів.

Таблиця 1. Ліпідний профіль у пацієнтів з МІ

Рівень ХС та його фракцій	Рівень значущості відмінностей, р							
	min	max	Me	МКІ	min	max	Me	МКІ
ЗХС, ммоль/л	2,60	7,90	4,59	4,12–5,80	1,82	9,50	4,8	3,79–5,80
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,58	4,0	0,99	0,82–1,33	0,07	4,81	1,06	0,88–1,31
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,11	5,60	3,50	2,21–3,90	0,15	6,27	2,79	1,78–3,84
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	1,58	7,04	3,69	2,82–4,58	1,07	8,31	3,60	2,71–4,64

Тут і в табл. 2: Me – медіана, МКІ – міжквартильний інтервал між 1-м та 3-м квартилями.

Таблиця 2. Ліпідний профіль при основних підтипах ІІ

Підтип ІІ	n	ЗХС		ХС ЛПВЩ		ХС ЛПНЩ		ХС не-ЛПВЩ	
		Me, ммоль/л	МКІ	Me, ммоль/л	МКІ	Me, ммоль/л	МКІ	Me, ммоль/л	МКІ
АТ	174	4,87	3,80–5,87	1,04	0,88–1,27	2,75	1,83–3,87	3,68	2,79–4,68
КЕ	196	4,57	3,74–5,50	1,10	0,87–1,38	2,72	1,69–3,46	3,39	2,57–4,31
ЛА	33	5,44	4,76–6,95	1,09	0,94–1,29	3,84	2,21–4,79	4,57	3,18–5,62
ІН	25	5,10	3,79–6,05	1,00	0,92–1,32	2,90	1,57–3,89	3,96	2,58–5,04
Рівень значущості відмінностей між підтипами ІІ, р		0,008		0,456		0,026		0,005	

Аналіз зв'язку між ліпідним профілем та віком пацієнта свідчив про наявність слабкого (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена 0,21) статистично значущого ($p < 0,001$) прямого кореляційного зв'язку між віком та рівнем ХС ЛПВЩ, проте будь-яких інших значущих асоціацій показників ліпідного профілю з віком пацієнта не виявлено. Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ та загальним результатом лікування пацієнта в ІЦ (оцінка за МШР перед випискою) продемонстрував наявність слабкої (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена –0,14) статистично значущої ($p = 0,0062$) зворотної залежності результату лікування при ІІ від початкового рівня ЗХС, тоді як зв'язок із рештою показників не мав статистичної значущості. При ВМК результат лікування мав слабкий (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена –0,32) статистично значущий ($p = 0,006$) зворотний зв'язок із початковим рівнем ХС ЛПВЩ.

Результати аналізу зв'язку між показниками ліпідного профілю, статтю та судинними факторами ризику у нашій вибірці наведено у табл. 3.

Як видно (див. табл. 3), у жінок із МІ рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ був статистично значущою ($p < 0,01$) вищим, ніж у чоловіків з МІ, але відмінності у рівні ХС не-ЛПВЩ не були значущими. У пацієнтів із ФП в анамнезі рівень ЗХС та ХС не-ЛПВЩ був статистично значущою ($p < 0,01$) нижчим, ніж у пацієнтів без ФП. У пацієнтів із першим у житті МІ рівень ЗХС був статистично значущою ($p < 0,05$) вищим, ніж у пацієнтів із повторним МІ. У осіб, які зловживали алкоголем, рівень ХС ЛПНЩ був статистично значущою ($p < 0,01$) нижчим, ніж у пацієнтів без цього чинника. У пацієнтів з ожирінням рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ був статистично значущою ($p < 0,01$) вищим, ніж у пацієнтів без ожиріння, а у осіб без ЦД рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ — статистично значущою ($p < 0,01$) вищим, ніж у пацієнтів із ЦД.

Аналіз зв'язку між ліпідним профілем (рівнями ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ) та періодом інсульту свідчив про статистично значущою ($p < 0,01$) зниження рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ зі збільшенням часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (рис. 1).

Таким чином, у цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні досить великої когорти пацієнтів із МІ різної тяжкості, які госпіталізовані у різні періоди інсульту, ми поставили мету вивчити ліпідний профіль при госпіталізації та проаналізували зв'язки основних фракцій ліпопротеїдів із низкою клініко-демографічних характеристик. Наскільки нам відомо, це перше дослідження такого роду, яке проведене в Україні з використанням прямих методів визначення рівня фракцій ХС та вивченням рівня ХС не-ЛПНЩ у пацієнтів з МІ. Основними знахідками цього дослідження є вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів з ЛА та ІН, дуже висока частота підвищеного рівня ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ і низького рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ІІ пізніше 30 днів від початку захворювання, вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у жінок та осіб з ожирінням, пацієнтів без ФП, МІ у минулому чи ЦД.

У попередніх дослідженнях продемонстровано, що вищий ХС ЛПНЩ є вагомим чинником ризику ІІ, зокрема підтипів АТ та ЛА, а низький рівень ХС ЛПВЩ є предиктором ІІ різних підтипів, включно з КЕ (Haskam D.G., Hegele R.A., 2019). Інші автори також повідомляли про зв'язок між гіперліпідемією та церебральною мікроангіопатією, що зумовлює ЛА. Також наявні роботи, в яких виявлено асоціацію між гіперхолестеринемією лише з АТ або не встановлено її зв'язку з будь-яким з підтипів ІІ, зокрема ЛА (Jaskova J. et al., 2020).

У проведеному нами дослідженні виявлено лише слабкий зв'язок між загальним результатом лікування МІ (прикінцевою оцінкою за МШР) та рівнем основних підкласів ліпопротеїдів після госпіталізації в ІЦ. Проте результати інших досліджень

Таблиця 3. Показники ліпідного профілю у пацієнтів з МІ залежно від статі й наявності судинних факторів ризику

Фактор		ЗХС		ХС ЛПВЩ		ХС ЛПНЩ		не-ЛПВЩ ХС	
		Me, ммоль/л	МКІ	Me, ммоль/л	МКІ	Me, ммоль/л	МКІ	Me, ммоль/л	МКІ
Стать	Чоловіча	4,59	3,69–5,56	0,97	0,82–1,18	2,66	1,68–3,62	3,59	2,56–4,56
	Жіноча	5,08*	4,11–5,92	1,20*	0,99–1,48	3,02*	2,14–4,04	3,82	2,89–4,76
Артеріальна гіпертензія	+	4,84	3,85–5,87	1,05	0,88–1,31	2,91	1,89–3,90	3,70	2,76–4,68
	–	4,57	3,78–5,40	1,12	0,89–1,46	2,79	1,78–3,38	3,39	2,47–4,33
ФП в анамнезі	+	4,58**	3,70–5,57	1,10	0,88–1,40	2,73	1,68–3,59	3,43**	2,49–4,33
	–	4,88**	3,98–5,95	1,03	0,87–1,29	2,91	1,92–3,95	3,80**	2,82–4,76
Зловживання алкоголем	+	4,68	3,82–5,45	1,04	0,86–1,26	2,65†	1,68–3,24	3,52	2,77–4,00
	–	4,89	3,85–5,90	1,05	0,88–1,32	3,00†	2,00–4,07	3,75	2,77–4,81
Куріння	+	4,88	4,19–5,92	1,02	0,84–1,20	2,99	1,69–3,77	3,79	2,83–4,67
	–	4,71	3,83–5,80	1,05	0,88–1,33	2,90	1,94–3,87	3,64	2,70–4,64
ЦД в анамнезі	+	4,53‡	3,46–5,81	0,99‡	0,85–1,15	2,30‡	1,56–3,71	3,51‡	2,5–4,59
	–	4,86‡	4,04–5,81	1,11‡	0,90–1,38	2,99‡	2,50–3,91	3,70‡	2,82–4,64
Інсульт у минулому	+	4,49†	3,65–5,70	1,03	0,87–1,28	2,62	1,84–3,86	3,34	2,60–4,60
	–	4,83†	3,91–5,80	1,05	0,88–1,33	2,91	1,85–3,84	3,71	2,78–4,60
Ожиріння	+	5,12‡	4,20–6,33	1,02	0,83–1,25	3,15‡	2,14–4,11	3,99‡	3,06–5,14
	–	4,60‡	3,70–5,67	1,07	0,90–1,33	2,69‡	1,85–3,80	3,49‡	2,54–4,42

Тут і далі: ФП – фібриляція передсердь. *Відмінності за рівнем ЗХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ між жінками та чоловіками були статистично значущими ($p < 0,01$). **У пацієнтів із ФП в анамнезі відмінності у рівнях ЗХС та ХС не-ЛПВЩ були статистично значущими ($p < 0,01$) порівняно з пацієнтами без ФП. †У пацієнтів із першим у житті інсультом відмінності у рівні ЗХС були статистично значущими ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами з повторним інсультом. ‡У пацієнтів, які зловживали алкоголем, рівень ХС ЛПНЩ був статистично значущою ($p < 0,01$) нижчим, ніж у пацієнтів, які не зловживали алкоголем. §У пацієнтів з ожирінням відмінності у рівнях ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ були статистично значущими ($p < 0,01$) порівняно із пацієнтами без ожиріння. ¶У пацієнтів із ЦД відмінності у рівнях ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ були статистично значущими ($p < 0,01$) порівняно із пацієнтами без ЦД.

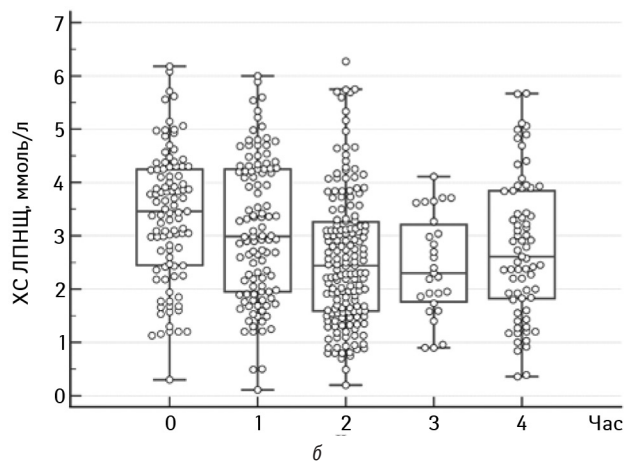
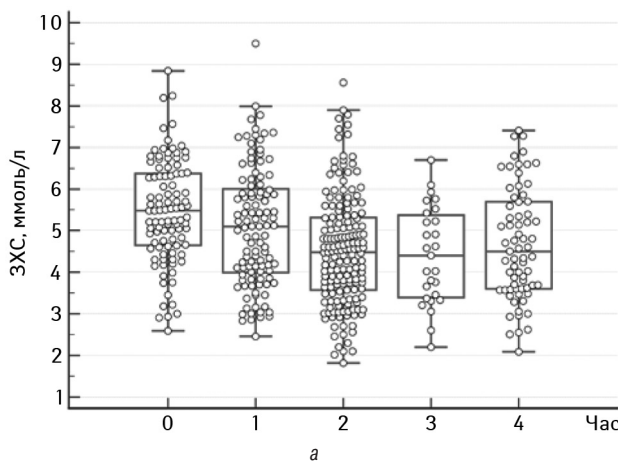


Рисунок. Зворотній зв'язок між рівнем ЗХС (а) і ХС ЛПНЩ (б) та часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ у пацієнтів з МІ (порівняння за допомогою критерію Краскела – Уолліса)
Числами позначені часові періоди інсульту на момент госпіталізації в ІЦ: 0 – найгостріший (0–24 год.); 1 – гострий (з 1-ї по 7-му добу); 2 – ранній підгострий (з 8-го по 90-й день); 3 – пізній підгострий (з 91-го по 180-й день); 4 – віддалений (хронічний).

продемонстрували, що вищий рівень ЗХС при госпіталізації асоціювався з кращими результатами лікування у пацієнтів із ІІ, зокрема з нижчою летальністю та кращим функціональним відновленням (Yeramaneni S. et al., 2017). Згідно з іншими повідомленнями, у пацієнтів із ВМК вищий рівень ХС ЛПНЩ на момент госпіталізації корелював з нижчою летальністю (Chang J.J. et al., 2018). Аналіз даних обсерваційних досліджень та рандомізованих клінічних випробувань свідчив, що застосування статинів як перед ІІ, так і у гострий період ІІ, пов'язане з нижчою 90-денною летальністю в обсерваційних дослідженнях, але не у клінічних випробуваннях. Цей феномен у літературі отримав назву «ліпідний парадокс» (Minhas J.S. et al., 2018). Проте зауважимо, що у більшості цих досліджень аналізували зв'язок результатів лікування з рівнем ЗХС, який відображає як ХС ЛПНЩ, так і ХС ЛПВЩ, що ускладнює інтерпретацію результатів. Чітких пояснень впливу гіперхолестеринемії на результати лікування при МІ, на жаль, поки немає (Yeramaneni S. et al., 2017).

Отримані нами результати свідчать про те, що в більшості учасників нашого дослідження, які госпіталізовані в ІЦ у підгострий період інсульту (пізніше 30 днів від початку захворювання), попри прийом призначеного лікування, зберігалися гіперхолестеринемія та дисліпідемія. Клінічні настанови із вторинної профілактики у пацієнтів після інсульту наголошують на необхідності інтенсивного лікування статинами у пацієнтів із атеросклеротичним ІІ, але не наводять конкретних цільових рівнів ліпопротеїдів, зважаючи на недостатній обсяг даних щодо зв'язку між результатами лікування інсульту та різними рівнями ХС ЛПНЩ (Kernan W.N. et al., 2014). Проте нещодавно з'явилися повідомлення, які свідчать про переваги агресивного зниження рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІІ з метою профілактики судинних подій. Результати клінічних випробувань FOURIER та ODYSSEY свідчили, що зниження рівня ХС ЛПНЩ не супроводжується значущим підвищенням ризику ВМК навіть при досягненні таких значень, як <0,5 ммоль/л (Hackam D.G., Hegele R.A., 2019). У дослідженні TST показано, що інтенсивна гіполіпідемічна терапія (цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л) дозволила істотно знизити ризик повторного ІІ та інших кардіоваскулярних подій і не супроводжувалася статистично значущим підвищенням ризику ВМК чи ЦД порівняно з менш агресивним лікуванням (цільовий рівень ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л) (Amarengo P. et al., 2019). Відповідно, згідно з рекомендаціями сучасних настанов, у пацієнтів із ІІ, які належать до категорії дуже високого кардіоваскулярного ризику, цільовий рівень ХС ЛПНЩ має бути <1,8 (чи навіть <1,4) ммоль/л (Grundy S.M. et al., 2019; Mach F. et al., 2020). Таким чином, у дослідженій популяції недостатньо використані можливості вторинної профілактики, які надає гіполіпідемічна терапія з досягненням цільових рівнів основних фракцій ліпопротеїдів, зокрема ХС ЛПНЩ.

У подальших дослідженнях пропонуємо вивчити, застосування яких засобів гіполіпідемічної терапії дозволяє успішно досягти

цільових рівнів ХС ЛПНЩ у більшості пацієнтів після ІІ у широкій клінічній практиці та яким чином це лікування впливає на віддалені функціональні та когнітивні результати лікування МІ і якість життя пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів із МІ вищі рівні основних атерогенних фракцій ліпопротеїдів (ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ) асоціюються з ЛА та іншим підтипами ІІ, жіночою статтю, ожирінням, відсутністю ФП, інсульту в анамнезі чи ЦД, що свідчить про необхідність більш інтенсивної гіполіпідемічної терапії у цих категорій пацієнтів.

2. Той факт, що рекомендований у сучасних клінічних настановах цільовий рівень ХС ЛПНЩ досягнутий лише у незначній частині пацієнтів з ІІ, госпіталізованих у підгострий період інсульту, передусім, свідчить про невикористані можливості гіполіпідемічної терапії у вторинній профілактиці кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ІІ.

3. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів впливу гіперліпідемії та методів її корекції у гострий та підгострий періоди ІІ на функціональні й когнітивні результати лікування та якість життя пацієнтів, а також визначення оптимальних засобів для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у клінічній практиці.

Список використаної літератури

- Amarengo P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. (2009) Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc. Dis.*, 27(5): 493–501. DOI: 10.1159/000210432.
- Amarengo P., Kim J.S., Labreuche J. et al. (2019) Treat stroke to target trial design: First trial comparing two LDL targets in patients with atherothrombotic strokes (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987319838100>).
- Assarzadegan F., Tabesh H., Shoghi A. et al. (2015) Relation of Stroke Risk Factors with Specific Stroke Subtypes and Territories. *Iran J. Public Health*, 44(10): 1387–1394.
- Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G. et al. (2017) Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int. J. Stroke*, 12(5): 444–450. doi: 10.1177/1747493017711816.
- Chang J.J., Katsanos A.H., Khorchid Y. et al. (2018) Higher low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with decreased mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Atherosclerosis*, 269: 14–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.008.
- Chen C.J., Ding D., Ironside N. et al. (2019) Statins for neuroprotection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 93(24): 1056–1066. doi: 10.1212/WNL.0000000000008627.
- Collins R., Reith C., Emberson J. et al. (2016) Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 388(10059): 2532–2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- Global Burden of Disease Study (2018) GBD Results Tool (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>).
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139(25): e1082–e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.

Hackam D.G., Hegele R.A. (2019) Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke. *Stroke*, 50(2): 537–541. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023167.

Hindy G., Engström G., Larsson S.C. et al. (2018) Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes. A Mendelian Randomization Study. *Stroke*, 49(4): 820–827. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019653>.

Hurford R., Sekhar A., Hughes T.A.T., Muir K.W. (2020) Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract. Neurol.*, 20(8): 306–318. doi: 10.1136/practneurol-2020-002557.

Jackova J., Sedova P., Brown R.D.Jr. et al. (2020) Risk Factors in Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 29(2): 104503. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104503.

Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7): 2160–236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.

Lewington S., Whitlock G., Clarke R. et al.; Prospective Studies Collaboration (2007) Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 370: 1829–1839.

Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.; ESC Scientific Document Group (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 41(1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Minhas J.S., Wang X., Arima H. et al. (2018) Lipid-Lowering Pretreatment and Outcome Following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke: A Post Hoc Analysis of the Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study Trial. *Cerebrovasc. Dis.*, 45(5–6): 213–220. doi: 10.1159/000488911.

Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (2013) An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7): 2064–2089. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.

Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. (2020) American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 141(9): e139–e596.

Wechsler L.R. (2020) Statins and Stroke – It's Complicated. *N. Engl. J. Med.*, 382(1): 81–82. doi: 10.1056/NEJMe1914757.

Yeramaneni S., Kleindorfer D.O., Sucharew H. et al. (2017) Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: A population-based study. *Int. J. Stroke*, 12(2): 152–160. doi: 10.1177/1747493016670175.

Исследование липопротеинового профиля у пациентов с мозговым инсультом в разные периоды заболевания

Ю.В. Фломин, Е.М. Червонопиская, В.Ю. Романов,
В.Г. Гурьянов, Л.И. Соколова

Резюме. *Цель* — изучить липидный профиль у пациентов с мозговым инсультом (МИ) и его связь с клинико-демографическим показателями, сосудистыми факторами риска, периодом заболевания

и общим результатом лечения. *Объект и методы исследования.* У 502 пациентов (43,0% женщин), которые в течение 2010–2018 гг. находились на стационарном лечении в разные периоды МИ (от острейшего до отдаленного), при поступлении прямым методом определены уровни общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также рассчитан уровень ХС не-ЛПВП. Качественные переменные выражены числом и процентами, количественные — с помощью медианы и межквартильного интервала. *Результаты.* У 428 (85,2%) участников диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 74 (14,8%) — внутримозговое кровоизлияние. Медиана возраста 67,2 (59,3–75,5) года. Высокие уровни ОХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП имели значимые ($p < 0,05$) ассоциации с лакунарным и другим/неустановленным подтипами ИИ, ожирением, отсутствием фибрилляции предсердий, инсульта и сахарного диабета в анамнезе. Среди 137 пациентов с ИИ, поступивших позднее 30 дней от начала заболевания, у 115 (83,9%) выявлен повышенный уровень ХС ЛПНП, 116 (84,7%) имели повышенный уровень ХС не-ЛПВП, у 94 (68,5%) был низкий уровень ХС ЛПВП. *Выводы.* Повышенные уровни атерогенных липопротеинов выявлены у большинства пациентов с ИИ, поступивших в подострый или отдаленный период заболевания, что указывает на неиспользованные возможности вторичной профилактики.

Ключевые слова: мозговой инсульт, холестерин, липопротеиды, липидный профиль, профилактика.

Evaluation of the lipoprotein profile in stroke patients in different disease phases

Y.V. Flomin, O.M. Chervonopyska, V.Y. Romanov,
V.G. Gurianov, L.I. Sokolova

Summary. *Aim* — to evaluate the lipid profile in patients with cerebral stroke (CS) and its associations with clinical and demographic characteristics, vascular risk factors, stroke phase and global outcome. *Material and methods.* In 502 patients (43.0% women), admitted in 2010 through 2018 in various stroke phases (from hyperacute to chronic), baseline levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were directly assessed, then non-HDL-C levels were calculated. Qualitative variables are expressed as numbers and percentages, quantitative variables are presented using the median and interquartile range. *Results.* 428 (85.2%) participants were diagnosed with ischemic stroke (IS), 74 (14.8%) with intracerebral hemorrhage. Higher levels of TC, LDL-C, and non-HDL-C were significantly ($p < 0.05$) associated with lacunar and other/undetermined subtypes of IS, obesity, and no history of atrial fibrillation, stroke, or diabetes mellitus. Among 137 patients admitted after 30 days from the index IS, 115 (83.9%) had elevated LDL-C, 116 (84.7%) had elevated non-HDL-C, and 94 (68.5%) had a low level of HDL-C levels. *Conclusions.* Elevated levels of atherogenic lipoproteins documented in the majority of patients admitted with subacute or chronic IS point to unmet needs in secondary prevention.

Key words: stroke, cholesterol, lipoproteins, lipid profile, prevention.

Адреса для листування:

Фломин Юрій Володимирович
03057, Київ, вул. Зоологічна, 3, корпус «В»
Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»
E-mail: flomin.yuriy@gmail.com

Одержано 01.12.2020