

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА ПРОГНОЗ И ДИНАМИКУ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Якусевич^{1*}, А.Ю. Малыгин², А.В. Кабанов¹

¹ Ярославская государственная медицинская академия. 150000, Ярославль, Революционная ул., 5

² МУЗ ГKB №8. 150000, Ярославль, Суздальское шоссе, 39

Цель. Оценить в открытом 12-месячном проспективном рандомизированном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полушарной локализации после назначения симвастатино 40 мг/сут в остром периоде болезни.

Материал и методы. Включено 210 пациентов старше 18 лет (95 мужчин и 115 женщин) в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты были рандомизированы в две группы. В группе 1 (n=105) проводили стандартное лечение ишемического инсульта. В группе 2 (n=105) в дополнение к стандартной терапии инсульта был назначен симвастатин 40 мг/сут. Период наблюдения составил 12 мес. Проводили мониторинг показателей липидного спектра, числа циркулирующих в крови клеток десквамированного эпителия, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD, а также неврологического статуса пациентов (Скандинавская шкала, MMSE, NIHSS).

Результаты. Смертность за период наблюдения в группах 1 и 2 составила 18,1% и 15,2%, соответственно. Комбинированная конечная точка была достигнута в 60,9% и 46,6% случаях, соответственно (p=0,037). В группе 1 показатели липидного спектра существенно не менялись, а в группе 2 отмечено значимое снижение их уровней. Положительная динамика неврологического статуса отмечалась в обеих группах наблюдения, однако, наиболее выраженные позитивные изменения были отмечены в группе 2. Снижение десквамированных эндотелиоцитов в группе 2 составило 45,7%, а в группе 1 — 13,3% (p=0,00001). В группе 2 выявлено значимое повышение СКФ.

Заключение. Длительная терапия симвастатином в комплексе с нейропротекторной и антигипертензивной терапией у пациентов с острым ишемическим инсультом приводит к уменьшению количества клинически значимых событий, улучшению функции эндотелия, неврологического статуса и прогноза.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симвастатин, прогноз, неврологический статус, эндотелиальная дисфункция.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):379–385

Effect of simvastatin on the prognosis and the changes of the clinical status in patients with acute ischemic stroke. The results of the 12 month randomized, open comparative study

V.V. Yakusevich^{1*}, A.Yu. Malygin², A.V. Kabanov¹

¹Yaroslavl State Medical Academy. Revolyutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

²City Clinical Hospital № 8. Suzdalskoye shosse 39, Yaroslavl, 150000 Russia

Aim. To evaluate in open 12 month prospective, randomized study the mortality and recurrent cardiovascular events rate, dynamics of neurological deficit, endothelial dysfunction and renal function in patients with the first ischemic stroke of hemispheric localization after prescription of simvastatin 40 mg daily in the acute stage of the disease.

Material and methods. Patients (n=210) above 18 years of age (95 men and 115 women) with acute ischemic stroke were included into the study. Patients were randomized into two groups. Patients of the group 1 (n=105) received standard treatment for ischemic stroke. Patients of the group 2 (n=105) received simvastatin 40 mg/day additionally to standard therapy of stroke. Follow-up duration was 12 months. The lipid profile, a number of desquamated epithelial cells circulating in the blood, glomerular filtration rate (GFR) according to MDRD, as well as neurological patient status (Scandinavian Scale, MMSE, NIHSS) were monitored.

Results. During the follow-up period mortality was 18.1% and 15.2% in group 1 and 2, respectively. Composite end point was achieved in 60.9% and 46.6% of patients, respectively (p=0.037). Lipid profile did not change significantly in group 1 while patients in group 2 showed a significant decrease in lipid levels. The positive dynamics of neurological status was observed in both groups, however, the most significant - in group 2. Reduction in a number of endothelial desquamated cells was 45.7% in group 2 and 13.3% in group 1 (p=0.00001). GFR increased significantly in patients of group 2.

Conclusion. The long-term treatment with simvastatin in combination with neuroprotective and antihypertensive therapy in patients with acute ischemic stroke leads to decrease in the incidence rate of clinically relevant events, improvement of endothelial function, neurological status and prognosis.

Key words: ischemic stroke, simvastatin, forecast, neurological status, endothelial dysfunction.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):379–385

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yakusevich@yandex.ru

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной

проблемой [1–6]. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 70–85% всех случаев ОНМК. ИИ является серьезной угрозой для жизни и требует огромных организационных усилий и финансовых затрат на лечение и реабилитацию пациентов [7,8].

Важнейшим достижением, определившим современное состояние ангионеврологии и подходы к профилактике цереброваскулярных заболеваний, стала концепция гетерогенности инсульта [9]. В эксперимен-

Сведения об авторах:

Якусевич Владимир Валентинович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ЯГМА

Малыгин Александр Юрьевич — к.м.н., зав. отделением реанимации ГKB №8 г. Ярославля

Кабанов Андрей Викторович — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии ЯГМА

тальных и клинических работах демонстрируется роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы [10–13]. Несмотря на активное изучение роли ЭД в патогенезе различных заболеваний, анализ публикаций последних лет свидетельствует о недостатке и противоречивости некоторых данных о роли механизмов локальной регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла. Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая может быть оценена по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови [14]. Кроме того, в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, и, в частности ИИ, рассматривается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [15,16].

Одним из наиболее эффективных способов повлиять на дисфункцию эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является применение статинов. Согласно последним представлениям, статины должны быть назначены как можно в более ранние сроки в максимальных дозах после ишемического инсульта вне зависимости от подтипа инсульта и уровня холестерина, поскольку их плеiotропные эффекты, которые в первую очередь уменьшают зону поражения, несоразмерно более выражены и проявляются раньше, чем липидснижающее действие [17–19]. Тем не менее, до настоящего времени нет однозначного обоснования и подтверждения необходимости назначения статинов в ранние сроки ИИ как с точки зрения снижения смертности, так и с точки зрения улучшения неврологических исходов, функции эндотелия и прогноза [19,20].

В связи с этим интерес представляет оценка особенностей влияния симвастатина на проявления эндотелиальной дисфункции вне зависимости от первоначальных параметров липидограммы с целью повышения эффективности терапии ишемического инсульта.

Цель исследования

Оценить в открытом 12-мес проспективном рандомизированном 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 симвастатина в дозе 40 мг/сут в остром периоде болезни.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии. Все испытуемые подписывали форму информированного согласия до момента включения в исследование. Набор пациентов и выполнение диагно-

стических и лечебных процедур проводились на базе ГКБ № 8 г. Ярославля в период с 2008 по 2010 гг. В исследование было включено 210 пациентов старше 18 лет (95 мужчин и 115 женщин) в острейшем периоде ишемического инсульта (1–5 суток по Е.И.Гусеву с соавт. [21]). Диагноз ишемического инсульта устанавливался в том случае, если у больного имело место острое (минуты или часы) развитие очагового дефекта неврологических функций цереброваскулярного происхождения полушарной локализации длительностью не менее 24 час. Характер инсульта уточнялся с помощью компьютерной томографии (КТ) головного мозга или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Верификация диагноза «ишемический инсульт» проводилось в первые 72 часа заболевания. Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13–15 баллов по шкале ком Глазго).

В исследование не включались пациенты старше 80 лет, с инсультом в базилярной системе и повторным ИИ любой локализации, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания (декомпенсированную печеночную и почечную недостаточность, декомпенсации сахарного диабета, ХСН IIa стадии/3 ФК и выше, острая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по Killip, острыми экзогенными интоксикациями) на момент поступления в стационар ввиду сложности оценки влияния терапии на исход заболевания. Пациенты, включенные в исследование и подписавшие информированное согласие, были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу 1 (n=105; 47 мужчин, 58 женщин) вошли пациенты, получавшие стандартное лечение ишемического инсульта. Группу 2 (n=105; 48 мужчин, 57 женщин) составили пациенты, у которых в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сут. Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию ишемического инсульта в соответствии с рекомендациями Европейской Инициативной Группы по проблеме Инсульта (EUSI, 2003), Европейской инсультной организации (ESO, 2008), протоколом, стандартами Росздрава, направленными на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики (на 2008–2010 гг.). Стандартная терапия для обеих групп включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию АГ, фибрилляции предсердий и ХСН. Период наблюдения составил 12 мес, во время которых все больные подвергались клинико-неврологическому обследованию по общепринятой схеме на момент пер-

вичного осмотра в первые трое суток (визит включения), на 21, 90, 180 и 360 день исследования. Осуществляли сбор анамнеза, клиническое исследование неврологического и соматического статуса. Производился контроль жизненно важных функций (АД, ЧСС, частота дыхания, SpO_2), электрокардиография (ЭКГ).

Отслеживалась динамика стандартных лабораторных показателей на момент включения, 7, 21, 90, 180, 360 сут, а также осуществлялся мониторинг уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) на момент начала исследования и далее на 90, 180, 360 дни наблюдения.

Всем пациентам в первые трое суток, на 21, 60, 90, 180 и 360 дни исследования проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме по методике Hladovec J. [14] в модификации Н.Н. Петрищева и Л.П. Папаян. Забор крови производили из вены в количестве 5 мл. Кровь центрифугировали и выделяли эндотелиоциты по Hladovec J. [14]. Подсчет количества клеток эндотелия осуществляется в двух сетках камеры Горяева. Для оценки функции почек определяли СКФ с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Неврологический статус пациентов оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Проводили изучение качества жизни с использованием визуально-аналоговой 100 мм шкалы.

Статистическая обработка полученных результатов. 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 иссле-

дуемых групп. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение вариантов изучаемых параметров было нормальным, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Количественные характеристики исследуемых признаков, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлялись в виде ($M \pm \sigma$), где M — среднее арифметическое значение, σ — стандартные отклонения этих величин. Для сравнения величин применяли t -тест Стьюдента, Хи-квадрат для анализа таблиц сопряженности, коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). При характере распределения результатов, отличном от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для сравнения величин применяли критерий Вилкоксона (при оценке отличий между количественными данными оценивали внутри групп), тест Манна-Уитни (при оценке отличий между группами).

Значимыми считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) было ниже критического уровня значимости $\alpha=0,05$. Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета Statistica® (StatSoft Inc., США) версия 7.0.

Результаты

Пациенты в обеих группах по частоте назначения сопутствующей терапии и сопутствующим заболеваниям были сопоставимы. Средний возраст пациентов группы 1 составил $65,8 \pm 8,9$ лет, а группы 2 — $65,3 \pm 7,3$ лет.

К 90 дню наблюдения умерли 6 (5,7%) пациентов в группе 1 и 3 пациента (2,9%) в группе 2. К 180 дню умерли 11 (10,5%) и 8 пациентов (7,6%) ($p>0,05$), а к 360 — 19 (18,1%) и 16 (15,2%) пациентов, соответственно. Повторные сердечно-сосудистые события в течение года наблюдались в первой группе у 21,9% ($n=23$), во 2 группе у 16,19% ($n=17$) пациентов ($p>0,05$). Кроме того, в 1 группе было госпитализировано по различным причинам 22 (21%) пациента, а во 2 группе — 16 (15,2%) пациентов. Комбинированная конечная точка (смерть+повторные ССЗ+повторные госпитализации) была достигнута в 64 (60,9%) случаях в 1 группе и в 49 (46,6%) во 2 группе ($p=0,037$; рис. 1).

На протяжении исследования в группе 1 показатели липидного спектра существенно не менялись, а в группе 2 отмечено достоверное снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90 сут наблюдения с последующим достижением целевых значений (табл. 1).

Неврологический статус пациентов, оцениваемый с помощью шкал Скандинавской, MMSE и NIHSS исходно не имел значимых различий между группами. На протяжении всего периода наблюдения положительная динамика отмечалась в обеих группах наблюдения, од-

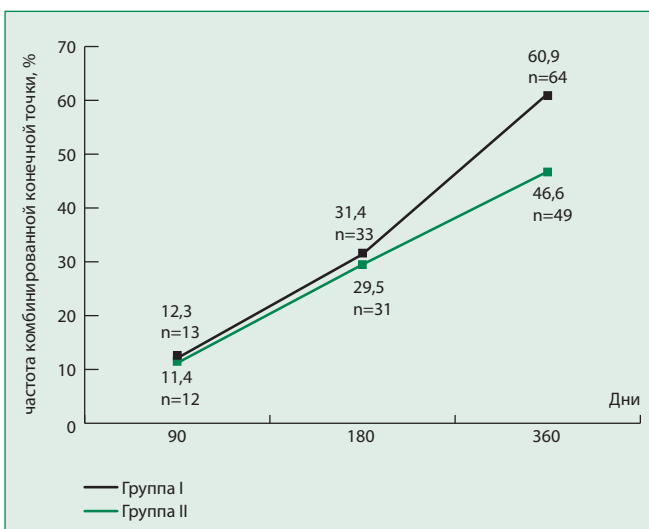


Рисунок 1. Частота комбинированной конечной точки

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра за время исследования

Параметр	Группа 1				Группа 2			
	Исходно (n=105)	90 сут (n=99)	180 сут (n=94)	360 сут (n=86)	Исходно (n=105)	90 сут (n=102)	180 сут (n=97)	360 сут (n=89)
ОХ, ммоль/л	5,16±1,6	5±1,08	5,06±0,7	5,07±0,7	5,46±1,3	5,22±1*	4,91±1,2**	4,72±0,7**††
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,21±0,9	2,17±0,5	2,25±0,4	2,12±0,4	2,21±0,6	2,04±0,4*	1,94±0,7**††	1,83±0,8**††
ТГ, ммоль/л	1,09±0,2	0,96±0,3	0,94±0,3	1,02±0,3	1,15±0,4	1,07±0,3	0,99±0,4**	0,96±0,4**

*p<0,05, **p<0,001 по сравнению с исходными значениями; ††p<0,01 по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы

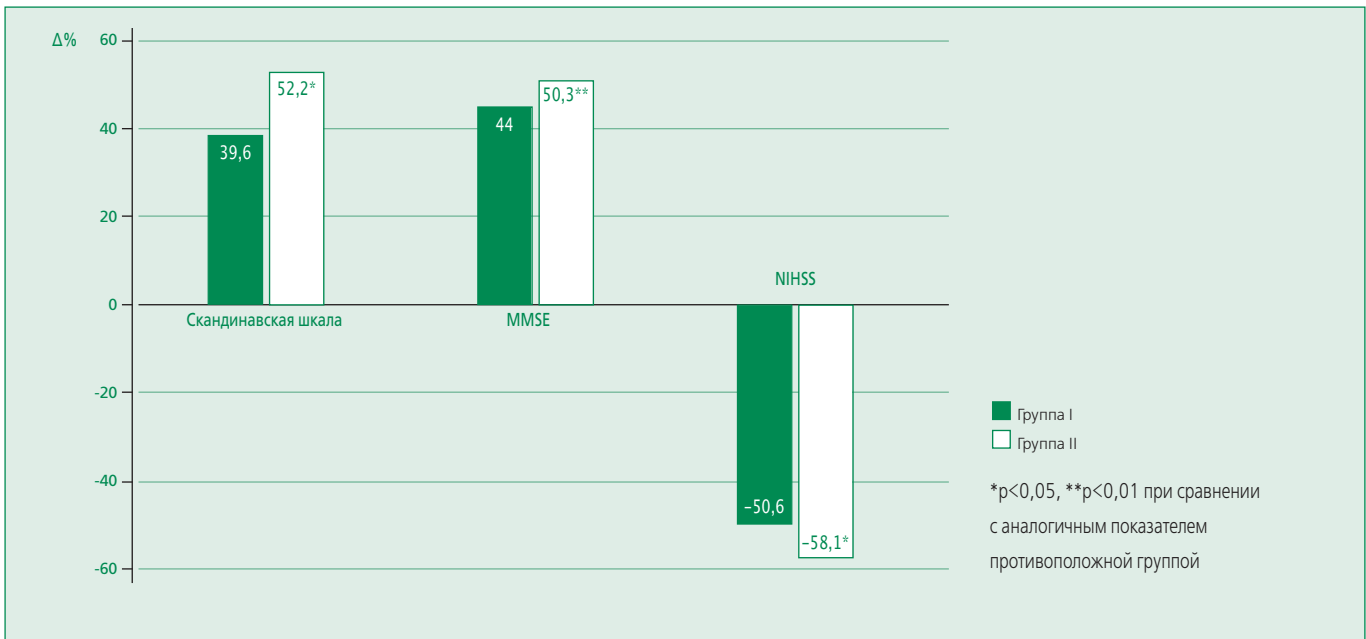


Рисунок 2. Динамика показателей неврологического статуса на 360 день исследования (% от исходных значений)

нако, наиболее выраженные позитивные изменения были зарегистрированы в группе 2 (рис. 2).

У пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта имело место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Так, при включении в исследование количество десквамированных клеток эндотелия составляло $17,51 \pm 5,8$ в группе 1 и $17,67 \pm 6,5$ в группе 2 ($p=0,8$). Финальное снижение эндотелиоцитов в поле зрения в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,7%, в то время как на фоне стандартной терапии — 13,3% ($p=0,00001$; рис. 3).

У пациентов группы 1 и 2 исходно было выявлено некоторое снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD ($76,2 \pm 21,8$ и $75,8 \pm 19,1$ мл/мин/1,73 м², соответственно; $p=0,8$). К 90 сут наблюдения в группе 1 регистрировалось незначительное увеличение СКФ с дальнейшим статистически недостоверным ростом по отношению к исходному уровню. В группе 2 значимое повышение СКФ отмечалось на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3).

Проведение корреляционного анализа продемонстрировало наличие определенных связей между некоторыми показателями. Так, исходно (до начала терапии) имелись слабые, но достоверные положительные корреляции между количеством десквамированных клеток эндотелия и уровнем общего холестерина в обеих группах наблюдения: $r=0,31$ ($p=0,001$), $r=0,24$ ($p=0,02$), соответственно; а также положительные корреляции умеренной выраженности между количеством десквамированных эндотелиоцитов и ХС ЛПНП исходно в 1-й группе: $r=0,22$ ($p=0,03$), во 2-й группе: $r=0,29$ ($p=0,04$). Отрицательные взаимосвязи выявлены между количеством десквамированных клеток эндотелия и СКФ исходно в 1-й группе: $r=-0,27$ ($p=0,007$), во 2-й группе: $r=-0,22$ ($p=0,03$).

На фоне терапии симвастатином, независимо от степени исходного повышения уровня ОХ в плазме крови, происходит сопоставимое (к 360 дню наблюдения) снижение числа десквамированных эндотелиоцитов: на 48,4% у пациентов с ОХ > 6 ммоль/л, и на 49,2% — у лиц с ОХ < 4 ммоль/л ($p>0,05$). Вне зависимости от степени исходного увеличения числа циркулирующих

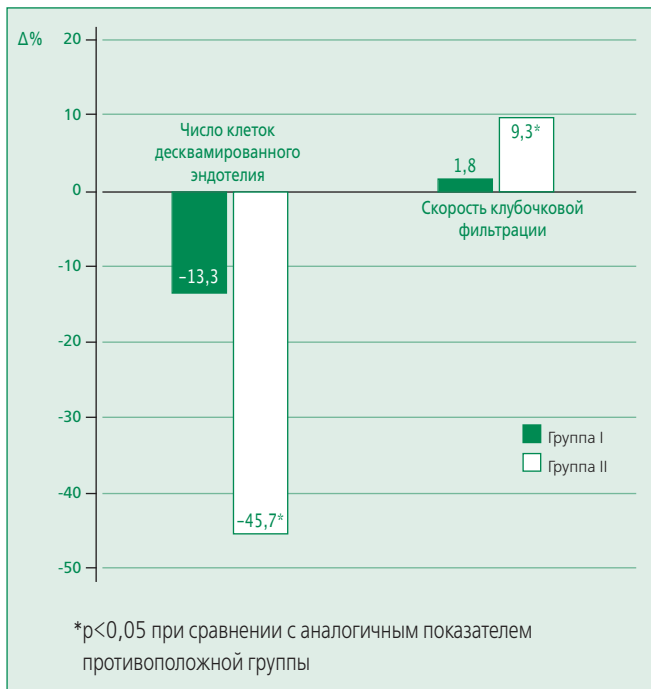


Рисунок 3. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия и СКФ в конце исследования

клеток десквамированного эндотелия в остром периоде ИИ длительная терапия симвастатином (как минимум на протяжении 12 мес) приводит к сопоставимой положительной динамике в виде регресса проявлений ЭД. Число десквамированных эндотелиоцитов к концу периода наблюдения у пациентов, получавших статины, с исходным числом клеток $>10/\text{мкл}$ снизилось на -43,1%, а с исходным числом клеток $<10/\text{мкл}$ — на -38,1% ($p>0,05$). В остром периоде ИИ наиболее выраженное увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов имеет место у пациентов с исходным уровнем диастолического АД более 90 мм рт.ст. Снижение проявлений ЭД наблюдалось вне зависимости от исходного АД, однако, более существенная положительная динамика отмечена у лиц с исходным диастолическим АД >90 мм рт.ст. (Δ -54,2%).

Обсуждение

Итак, полученные в ходе проведенного анализа данные указывают на наличие ассоциаций между проявлениями дисфункции эндотелия, дислипидемией и нарушением функционального состояния почек при ИИ, что подтверждает известную концепцию кардиоваскулярно-ренального континуума [22]. Следовательно, применение препаратов, уменьшающих проявления ЭД, в частности статинов, может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий, почечной недостаточности и улучшить прогноз пациентов, перенесших ИИ.

Эндотелиальная дисфункция — это предиктор атеросклероза и его ранний маркер, что обусловлено по-

вышенной проницаемостью эндотелия, агрегацией тромбоцитов и адгезией лейкоцитов к сосудистой стенке, а также выработкой цитокинов. ЭД является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума. Имеются веские доказательства участия эндотелиальной дисфункции в генезе артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), возникновении коронарного тромбоза, ремоделировании левого желудочка и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [23,24].

Нарушения функции почек являются важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Как показали последние исследования, снижение функции почек является независимым предиктором повторных ИИ и коррелирует со степенью снижения. Даже у пациентов с незначительным снижением функции (СКФ 60–90 мл/мин) риск инсульта был на 60% больше, чем у больных с более высокой СКФ [25].

Доказано, что гиперхолестеринемия может приводить к «взрывному» процессу свертывания [26]. Это мотивирует целесообразность использования липидснижающих препаратов для вторичной профилактики инсульта, в том числе, статинов. Эффективность статинов связывают как с гиполипидемическим действием, так и со способностью этих лекарственных средств стабилизировать атеросклеротические бляшки в стенке сосудов [27–29]. Антиатеросклеротическое действие и многообразные плеiotропные эффекты делают статины особенно ценными ввиду простоты их применения, достаточной безопасности и доказанной эффективности. В рандомизированных контролируемых исследованиях и крупных мета-анализах было убедительно показано, что назначение статинов в качестве вторичной профилактики может значительно улучшить прогноз жизни больного с высоким кардиоваскулярным риском в большинстве клинических ситуаций (при остром коронарном синдроме, стенокардии, периферическом атеросклерозе, сахарном диабете, после ОНМК). Об этом свидетельствует также и значительный накопленный опыт длительного и широкого применения препаратов этого класса в практической медицине. Предпосылкой успешной стратегии является не только раннее и последовательное лечение пациентов групп высокого риска, но также и своевременная и целенаправленная терапия статинами лиц, у которых обнаружено соответствующее сочетание основных факторов риска [30]. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу коронарных и периферических артерий. Статины улучшают функцию эндотелия при сахарном диабете [31,32] за счет снижения липотоксичности [33]. Следует подчеркнуть, что это свойство статинов проявляется уже при малых дозах и для этого не требуется продолжи-

тельных сроков лечения [34]. Статины продемонстрировали также положительное влияние на артерии головного мозга за счет защиты и восстановления $K^{+}Ca^{2+}$ -насоса после эндотелий-зависимой гиперполяризации. Последняя вызывается стимуляцией тромбоксановых рецепторов, что часто наблюдается при эндотелиальной дисфункции [35].

Таким образом, решающее значение в снижении смертности и инвалидизации после перенесенного инсульта принадлежит первичной и вторичной профилактике. Она заключается в превентивном лечении бессимптомных больных с факторами риска развития инсульта и активным снижением риска повторного инсульта после уже перенесенного [36–38].

Заключение

Длительная терапия симвастатином (минимум 12 мес) в комплексе с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией у пациентов с перенесенным ИИ приводит к уменьшению количества клинически значимых событий (инсультов, ИМ, ТЭЛА, госпитализаций по любой причине). В остром периоде полушарного ишемического инсульта у пациентов имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением

количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Раннее назначение симвастатина (40 мг/сут) больным в острой фазе ИИ наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способно привести к выраженным позитивным сдвигам. Так, в нашем исследовании отмечены нормализация липидного спектра, улучшение неврологического статуса пациентов, а также увеличение случаев положительной самооценки состояния здоровья у пациентов, принимавших симвастатин. Активная гиполипидемическая терапия сопровождается регрессом проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия.

У пациентов, перенесших ИИ, выявлено увеличение числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов [12,39]. Эти данные позволяют рассматривать увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток как показатель степени повреждения сосудистой стенки [40].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Drapkina OM Brain stroke: a view of the therapeutic window. Consilium Medicum 2011; 13 (10): 119–22. Russian (Драпкина О.М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна. Consilium Medicum 2011; 13(10): 119–22)
2. Kotova O.V. Prevention of stroke: undocumented features. Russian Journal of Medicine 2012; (10): 514. Russian (Котова О.В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности. Русский Медицинский Журнал 2012; (10): 514)
3. Suslina ZA. Vascular disease of the brain in Russia: Reality and perspectives on the problem. Materials XIII International Conference "Current trends in neurology", 27–29 April 2011, Sudak (Ukraine). Sudak, 2011. Russian (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, Судак (Украина). Судак; 2011).
4. Fonyakin AV, Geraskina LA Current strategies of secondary prevention of ischemic stroke. Consilium Medicum 2011; (2): 17–22. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта. Consilium Medicum 2011; (2): 17–22)
5. Isaykin AI Pathogenic aspects of treatment of ischemic stroke. Difficult Patient 2010; (4): 21–25. Russian (Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта. Трудный Пациент 2010; (4): 21–25)
6. Starodubtseva OS, Begichev SV. Experience in implementation of monitoring of stroke in the metropolis. Modern Problems of Education and Science 2012; (4): <http://www.science-education.ru/104-6867>. Access Date 23.06.2013. Russian (Стародубцева О.С., Бегичев С.В. Опыт внедрения мониторинга за инсультом в мегаполисе. Современные Проблемы Науки и Образования 2012; (4): <http://www.science-education.ru/104-6867>. Дата обращения 23.06.2013)
7. Denisova EV. Current epidemiology of cerebrovascular diseases in the world (review). Bulletin of Public Health and Health Care of the Far East of Russia 2011 (3): 1–5. Russian (Денисова Е.В. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы). Вестник Общественного Здоровья и Здравоохранения Дальнего Востока России 2011; (3): 1–5)
8. Demaerschalk BM, Hwang HM, Leung G. US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review. Am J Manag Care 2010; 16(7): 525–33
9. Suslin ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: the blood vessel wall, antithrombotic therapy. Moscow: Medical books; 2005. Russian (Суслина З.А., Танашиан М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская Книга; 2005).
10. Voloshin PV, Malakhov VA, AN Zavgorodnyaya Endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. Kharkov: KhMAPE, 2006. Russian (Волошин П.В., Малахов В.А., Загородная А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков: ХМАПО; 2006).
11. Golovchenko YI, Treschinskaya MA. Pathogenetic features of local regulation of cerebral circulation in endothelial dysfunction. Materials XIII International Conference "Current trends in neurology", 27–29 April 2011, Sudak (Ukraine). Sudak, 2011. Russian (Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», 27–29 апреля 2011, Судак (Украина). Судак; 2011).
12. Domashenko M.A. The evaluation of endothelial dysfunction in ischemic cerebrovascular diseases. European Journal of Neurology 2006; 13 (Suppl 2): 182
13. Lupinskaya ZA, Zarifyan AG, Gurovich TT, Shleifer SG. The endothelium. Function and dysfunction. Bishkek: KRSU; 2008. Russian (Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Т., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ; 2008).
14. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27(2): 140–144
15. Mukhin NA. The decrease in glomerular filtration rate – population-wide marker of poor prognosis. Ter Arkhiv 2007; (6): 5–10. Russian (Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевтический Архив 2007; (6): 5–10).
16. Savustyanenko AV. The use of simvastatin in renal disease. News of Medicine and Pharmacy in 2012, (8): 3–4. Russian (Савустьяненко А.В. Применение симвастатина при заболеваниях почек. Новости Медицины и Фармации 2012; (8): 3–4)
17. Giannopoulos S., Katsanos A.H., Tsvigoulis G., Marshall R.S. Statins and cerebral hemodynamics. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32(11): 1973–6
18. Moonis M. High-Dose Statins Should Be Used in All Acute Ischemic Strokes. Stroke 2012; 43: 1992–3.
19. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for Acute Ischemic Stroke. Stroke 2012; 43: e18–e19
20. Reeves MJ, Kapral M, Fang J et al. Effect of Statin Treatment Before and After Hospitalization on Mortality Following Acute Ischemic Stroke: Importance of Confounding by Stroke Severity and Palliative Care. Stroke 2013; 44: A201
21. Gusev EI, Skvortsova VI, Chekneva NS. et al. The treatment of acute stroke (diagnostic and therapeutic algorithms). Moscow: Russian State Medical University; 1997. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекечева Н.С. и др. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М.: РГМУ; 1997)

22. Renal function and prediction of cardiovascular risk. Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (3) suppl 3: 1–34. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7 (3) приложение 3: 1–34).
23. Agueyev FT, Nurallyev EY, Chernin GV et al. The controlled use of simvastatin "ordinary" treatment of hyperlipidemia in patients with coronary heart disease in an outpatient setting: a comparative study of the two strategies (TONE CONTROL). Cardiology 2006; (6): 10–5. Russian (Ареев Ф.Т., Нуралыев Э.Ю., Чернина Г.В. и др. Контролируемое применение симвастатина «обычная» терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (СИГНАЛ–КОНТРОЛЬ). Кардиология 2006; (6): 10–5).
24. Belousov YB, Namsaraev JN. Endothelial dysfunction as a cause of atherosclerotic arteries in hypertension: correction methods. Farmateka 2005; 84 (6): 38–42. Russian (Белойсов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарматека 2005; 84 (6): 38–42).
25. Thomas A, Poisson S, Johnson SC et al. Level of Renal Function and Short-term Risk of Recurrent Stroke. Stroke 2013; 44: ATMP93
26. Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Blood clotting: Contemporary Issues. Clinical Hematology 2008; (3): 259–65. Russian (Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Свертывание крови: современные проблемы. Клиническая Онкогематология 2008; (3): 259–65)
27. Zagidullin NS, Zagidullin SZ. Features of treatment of stroke patients in therapeutic practice. Directory of Outpatient Physician 2010; (8): 29–32. Russian (Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Особенности лечения больных, перенесших инсульт, в терапевтической практике. Справочник Поликлинического Врача 2010; (8): 29–32).
28. Nedogoda SV. Features of simvastatin in the treatment of diseases of the cardiovascular system. Directory of Outpatient Physician 2010; (8): 40–43. Russian (Недогода С.В. Возможности симвастатина в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Справочник Поликлинического Врача 2010; (8): 40–43).
29. Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Shehovtsova KV, Skvortsova VI. Differentiated secondary prevention of stroke: Further to the recommendations. Consilium Medicum 2009; (1): 16–8. Russian (Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шеховцова К.В., Скворцова В.И. Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям. Consilium Medicum 2009; (1): 16–8).
30. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. The Lancet Neurology 2009; 8(5): 453–63
31. Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. Neurology 2012; 79(13 Suppl 1): S58–62.
32. Mather K.J. The vascular endothelium in diabetes-a therapeutic target? Rev Endocr Metab Disord 2013; 14(1): 87–99
33. Kim JA, Montagnani M, et al. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. Heart Fail Clin 2012; 8(4): 589–607
34. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol 2006; 17(7): 2006–16
35. McNeish A.J., Jimenez-Altayo F., Cottrell G.S. et al. Statins and selective inhibition of Rho kinase protect small conductance calcium-activated potassium channel function (K(Ca)2.3) in cerebral arteries. PLoS One 2012; 7(10): e46735.
36. Tsukurova LA, Bursa YA. Risk factors, primary and secondary prevention of stroke. Russian Journal of Medicine 2012; (10): 494–500. Russian (Цыкурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения. Русский Медицинский Журнал 2012; (10): 494–500)
37. Béjot Y, Zeller M, Lorgis L et al. Secondary prevention in patients with vascular disease. A population based study on the underuse of recommended medications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(3): 348–53
38. Di Legge S, Koch G, Diomedì M et al. Stroke prevention: managing modifiable risk factors. Stroke Res Treat 2012; 2012: 391538
39. Schepankovich LA, Pylypenko PI. Ischemic stroke: evaluation of the parameters of vascular-platelet hemostasis in acute period of the disease. Bulletin of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2011; (1): 11–13. Russian (Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания. Вестник Неврологии, Психиатрии и Нейрохирургии 2011; (1): 11–13).
40. Halcox J.P.J., Donald A.E., Ellins E. et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. Circ 2009; 119: 1005–12.

Поступила: 10.06.2013
Принята в печать: 13.06.2013